

**T.C**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI ve**  
**DOĞUM ANABİLİMDALI**

Tez Yöneticisi  
Dr.Öğretim Üyesi Erson AKSU

**YÜKSEK ONKOJENİK RİSKLİ HPV POZİTİF**  
**OLGULARA YAPILAN KOLPOSKOPİK BİYOPSİ**  
**İNCELEMELERİNİN HİSTOPATOLOJİK**  
**SONUÇLARININ RETROSPEKTİF**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Zeliha Zeynep SATILMIŞOĞLU**

**TEKİRDAĞ – 2018**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerini bana aktaran değerli hocalarım Prof.Dr. Abdulaziz GÜL, Doç.Dr. Mehmetbaki ŞENTÜRK, Doç.Dr.Nicel TAŞDEMİR, Dr. Öğretim Üyesi Erson AKSU ve Op. Dr.Sinem ALBAYRAK KAYA'ya destekleyici tutumlarından dolayı,

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren sevgisini, hoşgörüsünü hiç esirgemeyen Op.Dr. Raşan EYÜP'e,

Tezimin fikrinin olgunlaşması sürecinde beni cesaretlendiren, birlikte çalıştığımız kısacık sürede eğitimime büyük katkısı olan Op.Dr. Sadun SUCU'ya

Birlikte çalıştığım sevgili asistan, hemşire, ebe, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ve her anımda yanımda olan, bana katlanan ailem; annem, babam, Ayşe, Burak iyi ki varsınız sabrınız için çok teşekkür ederim.

*Dr. Zeliha Zeynep SATILMIŞOĞLU*

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGE ve KISALTMALAR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>v</b>
<b>GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>SERVİKS.....</b>	<b>3</b>
<b>HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV).....</b>	<b>14</b>
<b>SERVİKS KANSERİ.....</b>	<b>26</b>
<b>GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>47</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>51</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>65</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>73</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>77</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>78</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>79</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>91</b>

## SİMGE ve KISALTMALAR

<b>ASCUS</b> .....	Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance
<b>AGC</b> .....	Atypical Glandular Cells
<b>AGCUS</b> .....	Atypical Glandular Cells Of Undetermined Significance
<b>CC</b> .....	Cervical Cancer
<b>CI</b> .....	Confidence Interval
<b>CTBH</b> .....	Cinsel Temasla Bulaşan Hastalık
<b>CIN</b> .....	Cervical İntraepithelial Neoplasia
<b>EGW</b> .....	External Genital Wart
<b>FDA</b> .....	Food and Drug Administration
<b>HC2</b> .....	Hibrid Capture 2
<b>HSIL</b> .....	High Grade Squamous İntraepithelial Lesion
<b>HPV</b> .....	Human Papillomavirus
<b>HR-HPV</b> .....	High Risk - Human papillomavirus
<b>IARC</b> .....	International Agency For Research On Cancer
<b>ICC</b> .....	Invasive cervical cancer
<b>ISCC</b> .....	Invasive squamous cervical cancer
<b>LR-HPV</b> .....	Low- risk - Human Papillomavirus
<b>LSIL</b> .....	Low Grade Squamous İntraepithelial Lesion
<b>MMS</b> .....	Men To Men Sex
<b>OKS</b> .....	Oral Kontrseptif
<b>OSKB</b> .....	Orjinal Skuamo-Kolumnar Bileşke
<b>PCR</b> .....	Polymerase Chain Reaction
<b>RCS</b> .....	Rapid Capture® Sistemi
<b>RLU</b> .....	Relative Light Units
<b>RPR</b> .....	Recurrent Respiratory Papillomatosis
<b>RR</b> .....	Relatif Risk
<b>SKB</b> .....	Skuamo-Kolumnar Bileşke
<b>SIL</b> .....	Squamous İntraepithelial Lesion
<b>TZ</b> .....	Transformasyon Zonu
<b>VIN</b> .....	Vulvar İntraepithelial Neoplasia
<b>VLP</b> .....	Virus-Like Particle
<b>WHO</b> .....	World Health Organization
<b>YSKB</b> .....	Yeni Skuamo-Kolumnar Bileşke

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İnsan uterin serviksini anatomisi (13) .....	4
Şekil 2: Stratifiye skuamöz epitel (mikroskopi x20 büyütme, H&E boyama) (14).....	5
Şekil 3: (A) Kolumnar epitel (x40 büyütme H&E boyama) (B) Kolumnar epitel kriptleri (x10 büyütme, H&E boyama) (14).....	7
Şekil 4: Yaşa göre skuamo-kolumnar bileşke lokalizasyonu (15).....	8
Şekil 5: Ektropiyon (16).....	9
Şekil 6: Skuamöz metaplastik epitel gelişimi .....	11
Şekil 7: Transformasyon zonunun epitel komponentleri (11).....	12
Şekil 8: Transformasyon zon tipleri (a) .....	13
Şekil 9: Ektoserviksini fotokolposkopik görüntüsü .....	13
Şekil 10: HR-HPV E6 ve E7 proteinlerinin biyolojik etkileşim modeli (1).....	16
Şekil 11: Virus bulaşması ve hücre içine.....	18
Şekil 12: Servikte HPV'nin doğal enfeksiyon siklusu.....	18
Şekil 13: HPV'ye karşı immün cevap.....	19
Şekil 14: HPV ile ilişkili Kanserlerin Yaşa Standardize Hızlarının Cinsiyete Göre 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı .....	26
Şekil 15: Kadınlarda Görülen Serviks Kanserinin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı .....	28
Şekil 16: SGO ve ASCCP Primer hrHPV testi ara raporu önerileri (120).....	43
Şekil 17: HPV Bazlı Serviks Kanseri Tarama Algoritması – Türkiye (122).....	45
Şekil 18: Türkiye'de yürütülen primer HPV taramasının erken dönem sonuçlarına göre HPV pozitifliğine genotip dağılımı (122).....	46
Şekil 19: Türkiye'de yürütülen primer HPV taramasının erken dönem sonuçlarına göre refleks sitoloji sonuçlarının dağılımı (122).....	46
Şekil 20: Çalışma akış şeması.....	48
Şekil 21: Çalışmada kullanılan HPV testinin aşamaları.....	50
Şekil 22: HPV genotip ailelerine göre dağılım. ....	54
Şekil 23: 2011-2015, 2016 ve 2017 dönemlerinde HR-HPV dağılımı .....	55
Şekil 24: Çalışmada en sık görülen ilk dört HPV tipinin yaş aralıklarına göre dağılımları.....	58
Şekil 25: HR-HPV tiplerinde anormal servikal sitoloji ( $\geq$ ASC-US) sıklığı.....	60

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1: Karsinojenik ve olasılıkla karsijenejenik HPV tipleri (38).....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo-2: Eksternal genital siğillerin ayırıcı tanısı (42).....</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 3: Kuadriyalan HPV aşısı etkinliği (1).....</b>	<b>33</b>
<b>Tablo 4: FDA onaylı HR-HPV tekniklerinin klinik endikasyonları (1).....</b>	<b>39</b>
<b>Tablo 5: Servikal kanser tarama önerileri (121).....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 6-Sosyodemografik bulgular.....</b>	<b>51</b>
<b>Tablo 7: Vakaların HR-HPV dağılımı.....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 8 : Çoklu HPV enfeksiyonlarının dağılımı.....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 9: Yıllara göre HR-HPV dağılımı.....</b>	<b>54</b>
<b>Tablo 10: Servikal sitoloji bulguları.....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 11: Yıllara göre sitolojik bulguların dağılımı.....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 12: Servikal biyopsi bulguları.....</b>	<b>57</b>
<b>Tablo 13: Yıllara göre servikal biyopsi bulgularının dağılımı.....</b>	<b>57</b>
<b>Tablo 14 : HR-HPV pozitifliklerinde yaş ortalaması.....</b>	<b>58</b>
<b>Tablo 15: HR-HPV tiplerinde servikal sitolojik bulguların dağılımı.....</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 16: HR-HPV vakalarının servikal biyopsi bulgularının dağılımı.....</b>	<b>61</b>
<b>Tablo 17: CIN2+ risk faktörleri için univariate analiz.....</b>	<b>63</b>
<b>Tablo-18:HR-HPV vakalarında CIN2+ lezyon için lojistik regresyon modeli.....</b>	<b>64</b>
<b>Tablo 19: Karsinom vakalarında HR-HPV tipleri.....</b>	<b>65</b>

## GİRİŞ ve AMAÇ

Servikal kanser kadınlar arasında en sık dördüncü kanserdir. Bu kanser tipinin %85'i az gelişmiş ülkelerde görülür. Bu ülkelerde tüm kadın kanserlerinin yaklaşık %12 kadarını oluşturur (1). Serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerde en büyük kanser nedenli yaşam yılı kaybı nedenidir (2.7 milyon yıl) (2). 2014 yılı ülkemiz verilerine göre serviks kanseri tüm yaş gruplarında kadın kanserlerinin %2.4'ünü teşkil etmektedir. Ülkemizde %54.4'ü lokalize hastalık, %34.4'ü bölgesel hastalık, %11.2'si uzak metastatik evrede tanı almaktadır (3).

Kadın sağlığı için önemli bir yere sahip olan serviks kanseri ve öncülleri ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirirken epidemiyolojik çalışmalar seksüel geçişli bir karsinojen ortaya koymuştur (4). Human Papillomavirus (HPV) servikal kanserlerin tamamında primer enfeksiyöz etyolojik ajan olduğu kabul edilmiştir (5,6). Buna karşın yüksek riskli HPV varlığı serviks kanseri için gerekli, ancak yetersiz nedendir. Birçok yüksek riskli HPV kanseröz veya prekanseröz lezyonlara dek sessizdir. HPV ile servikal kanser arasındaki bağlantı çok miktarda veri ile güçlü olarak tespit edilmiştir. Sensitif metodlar ile serviks kanseri vakalarının % 96.6'sında HPV DNA tespit edilmiştir. Azalan sıraya göre en çok görülen tipler 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 ve 35'tir.

Servikal kanser taraması sitoloji testi ile önemli bir adım atmış ve kanser vakalarının azaltılmasında aşama kaydedilmiştir. Ancak sitoloji CIN2 ve üzeri lezyonların taranmasında yeteri kadar efektif değildir. Düşük sensitivitesi nedeni ile gözler en önemli etyolojik ajan olan HPV DNA'nın moleküler analizine yönelmiştir (7). FDA 2003 yılında primer taramada 30 yaş ve üzerinde sitolojik taramanın yanında HPV-DNA HC2 testine onay vermiştir (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) 2005 yılında HR-HPV testini serviks kanseri primer taramasında önermiştir (9). Ülkemizde de Sağlık

Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Kanseri Daire Başkanlığı yönetiminde 30-65 yaşları arasındaki kadınlarda, Ulusal HPV Tarama Projesi başlatmıştır. İdeal yöntem olarak 5 yılda bir uygulanacak HPV testi + Pap-smear testi önerilmiş ve 30 yaşında başlayan ve 65 yaşında biten toplum tabanlı tarama olarak dizayn edilmiştir (10).

Bu çalışmada ülkemizde gerçekleştirilen 30 yaş zeri HPV taramasında tespit edilen yüksek riskli HPV'nin, HPV tip dağılımı, sitolojik ve histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmesi hedeflenmiştir.





## GENEL BİLGİLER

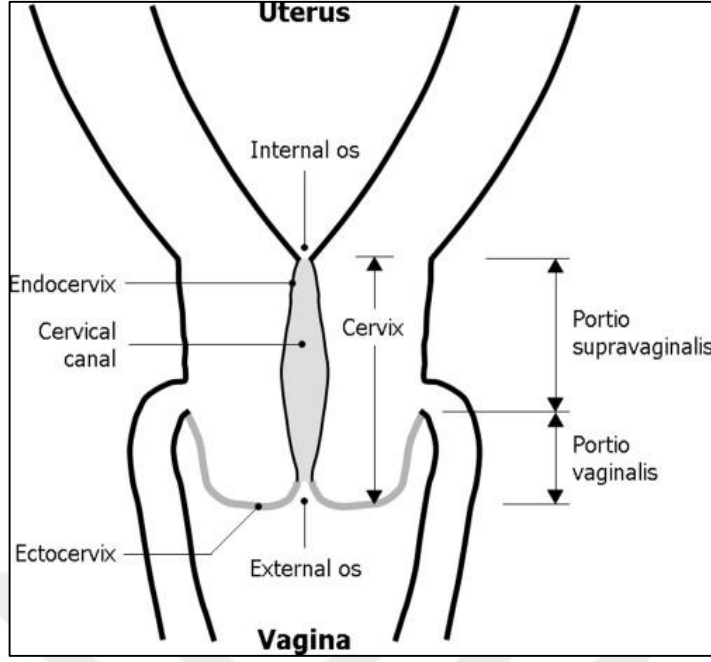
### SERVİKS

#### Anatomi

Serviks uterin kavite ile vajinayı bağlayan fibromusküler yapıda uterusun en distal parçasıdır. Silindirik şekilli olarak tariflenmesine karşın ön ve arka duvarlar normalde birbirine yakındır. Yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 3 cm çapındadır. Multiparlarda nulliplarlara göre ve reproduktif dönemdeki kadınlarda postmenapozal dönemdeki kadınlara göre daha geniştir. Alt yarısı veya intravajinal kısmı vajinanın üst son kısmında yer alır. Her iki parça yaklaşık olarak birbirine eşittir. Serviks önde mesane ve arkada rektum ile komşudur. Lateralde ureterler ve uterin arterler yakın geçiş gösterir (Şekil 1) (11).

Uterus antevert olduğunda serviks hafif posterior yaklaşımla vajinal kanala girer, böylece spekulum muayenesinde servikal os posterior vajinal duvara doğru yönlendirilir. Spekulum açıldığında, serviks, vajinanın uzunlamasına eksenine ile daha merkeze doğru bir şekilde ortaya çıkar. Uterus retrovert olduğunda ise serviks hafif daha anterior olarak vajine girer ve bu durumda spekulum muayenesinde daha zor görüntülenebilir. Spekulum düzgün yerleştirilip açıldığında, serviks, vajinanın uzunlamasına eksenine dik bir şekilde ve merkezi olarak konumlandırılma eğilimindedir (11,12).

Servikal eksternal os spekulum muayenesinde çıplak gözle görülebilir. Serviksin görülen eksternal yüzü vajinal skuamöz epitel kaynaklıdır. Endoservikal veya glanduler epitel spekulum muayenesinde sıklıkla çıplak gözle görülemez (11).



**Şekil 1: İnsan uterin serviksini anatomisi (13)**

Endoservikal kanalın üst son kısmı uterin kavitenin endometriyal hücreleri ile devam eder. Alt yarısı veya intravajinal kısım vajen üst kısmındadır ve vajinal fornikslerle çevrelenir. Anterior ve posterior fornikslerdeki vajinal epitel çevresel olarak serviks içerisine geçiş yapar (1).

Serviks stroması vasküler, lenfatik ve sinir dolaşımının geçiş yaptığı ve plexus oluşturduğu dens ve fibromuskuler bir yapı içerir (13).

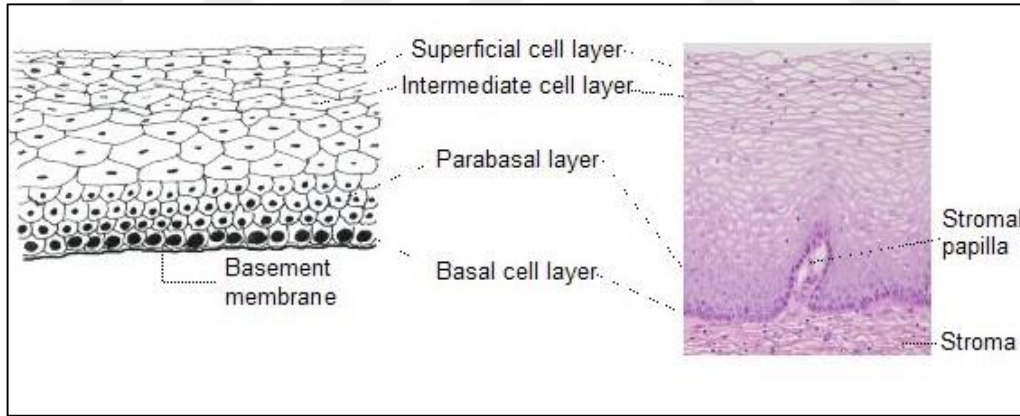
Serviksini arteryel dolaşımı servikal ve vajinal dallar ile internal iliak arterden kaynaklanır. Uterin arterin servikal dalları serviks lateralinden, saat 3 ve 9 hizasında iniş gösterir. Venler arterlere paraleldir ve hipogastrik venöz plexusa dökülür. Lenf damarları common iliak, eksternal iliak, internal iliak, obturator ve parametriyal lenf nodlarına drene olur. Serviksini inervasyonu hipogastrik plexustan kaynaklanır. Endoserviksini sinir sonlanımları açısından ektoservikse göre daha zengindir. Servikal biyopsi, termal koagülasyon, kriyoterapi gibi işlemler birçok kadında iyi tolere edilebilirken, lokal anestezinin prosedürlere bağlı şikayetleri azalttığına dair kanıtlar mevcuttur. Ek olarak multipar kadınlarda muhtemelen doğumlardaki zedelenmelerden ötürü serviksini daha az sinir sonlanmalarına sahip olma eğilimindedir. Endoservikste sempatik ve parasempatik lifler bol olduğu için dilatasyon ve küretaj vazovagal reaksiyona neden olabilir (11).

## Histoloji

Ektoserviks doğal veya metaplastik vajinal epitel ile devam eden non-keratinize, stratifiye skuamöz epitel ile döşelidir. Skuamöz epitel bazal, parabazal, intermediate ve superfisyal tabakalardan oluşur. Endoserviks mukus sekrete eden basit kolumnar epitel ile döşelidir (12).

**Skuamöz epitel:** Vajinanın tamamı ve ektoserviksin büyük bir kısmı uniform, stratifiye, non-keratinize skuamöz epitel ile döşelidir. Matür skuamöz epitel glukojen içerdiğinden Lugol iyodini alır (Schiller test negatif). Servikal skuamöz epitel gebelik olmadığı durumlarda çıplak gözle pürüzsüz ve hafif pembe görünür. Gebelik sürecinde progresif olarak vaskülarizasyon artar ve mavimsi görünüm alır.

Skuamöz epitelin en alt tabakasında koyu boyanan nükleusları, küçük sitoplazmaları ile bazal membrana yapışık halde yuvarlak bazal hücreler vardır. Bazal membran epitel tabakayı alttaki stromadan ayırır. Epitel-stromal birleşme genellikle düzdür. Bazen düzenli intervaller halinde stromanın epitel içerisine kısa projeksiyonları sonucu hafif ondülasyonlar olabilir. Bu projeksiyonlar papilla olarak bilinir ve papillalar arası epitele rete pegs adı verilir.



**Şekil 2: Stratifiye skuamöz epitel** (mikroskopi x20 büyütme, H&E boyama) (14)

Bazal hücreler, relatif olarak daha koyu nükleuslu ve yeşilimsi-mavi sitoplazmalı olan bir sonraki birkaç tabaka halinde parabazal hücrelere bölünür ve olgunlaşır. Sonraki diferansiyasyon aşamasında bu hücrelerden yuvarlak küçük nükleuslu, bol sitoplazmalı poligonal intermediate hücre tabakaları oluşur. Bu hücreler sepet örgüsü paternindedirler. Daha sonra ise küçük, dens, piknotik nükleuslu ve şeffaf sitoplazmalı büyük ve belirgin basık

hücrelerden oluşan süperfisyal tabaka oluşur. Sonuç olarak bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru hücre boyutu artar, nükleus boyutu küçülür.

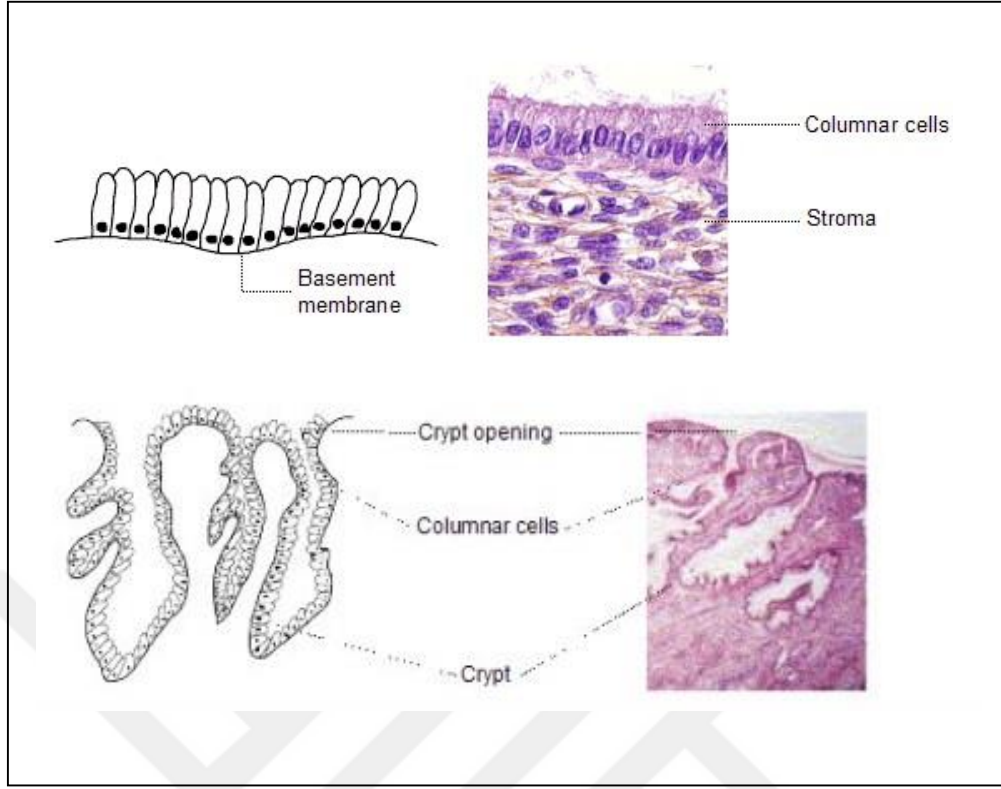
Intermediate ve süperfisyal hücreler, sitoplazmalarında mahogany kahvrenge veya iodin sonrası siyah veya periodik asid –Schiff ile eflatun boyanan bol glukojen içerirler. Glukojenizasyon bu tabakalardaki normal matürasyon ve gelişimi gösterir. Anormal veya değişmiş matürasyon glukojen üretim yokluğu ile karakterizedir.

Serviksin skuamöz epitel matürasyonu östrojene bağlıdır ve östrojen yokluğunda matürasyon ve glukojenizasyon olmaz. Bundan dolayı menapoz sonrasında hücreler parabazal seviyeyi geçmez ve çoklu katman olarak bulunmaz. Sonuç olarak epitel ince ve atrofik hale gelir. Visuel muayenede soluk, bazen de travmaya eğilimli olmasından dolayı subepiteliyal peteşiyal hemorajik punktuasyonlar görülebilir.

**Kolumnar epitel:** Endoservikal kanal sıklıkla glandüler epitel olarak bilinen kolumnar epitel ile döşelidir. Bazal membrana yakın yerleşimli, koyu boyanan nükleuslu tek katlı uzun hücrelerden oluşur. Tek katlı olmasından dolayı serviksin stratifiye skuamöz epitelinden daha kısa boyutlu bir katmandır. Visuel muayenede tek katlı tabakanın alttaki vaskülarizasyonun penetrasyonuna izin vermesinden dolayı kırmızımsı görülür. Yukarıda endometriyal hücreler ile aşağıda skuamo-kolumnar bileşkenin (SKB) skuamöz hücreleri ile devam eder (Şekil 3) (13).

Kolumnar epitel düz bir yüzey oluşturmaz. Multiple longitudinal katlantılar lümen içine protrüde olur ve papiller projeksiyonlar oluşur. Servikal stromaya invajinasyonlar ile servikal kript (endoservikal gland) oluştururlar. Mukozal katlantı ve kriptler kolumnar epitele üzüm benzeri görünüm verir.

Endoservikal kolumnar epitelin lokalize aşırı büyümesi eksternal ostan protrüde kırmızımsı kitle olarak görülebilir (polip). Genellikle tek bir kolumnar papillada lokalize büyüme olarak başlar ve büyüme sürdükçe kitle halini alır. Temel olarak kolumnar epitel ile çevrili stroma içeren bir yapıdır. Bazen multiple polipler gelişebilmektedir. Polipler servikal mukus ile vajinal ortamın metaplastik etkisinden korunur. Ancak bazen bir kısmında metaplazi ve skuamöz epitel görülebilir.

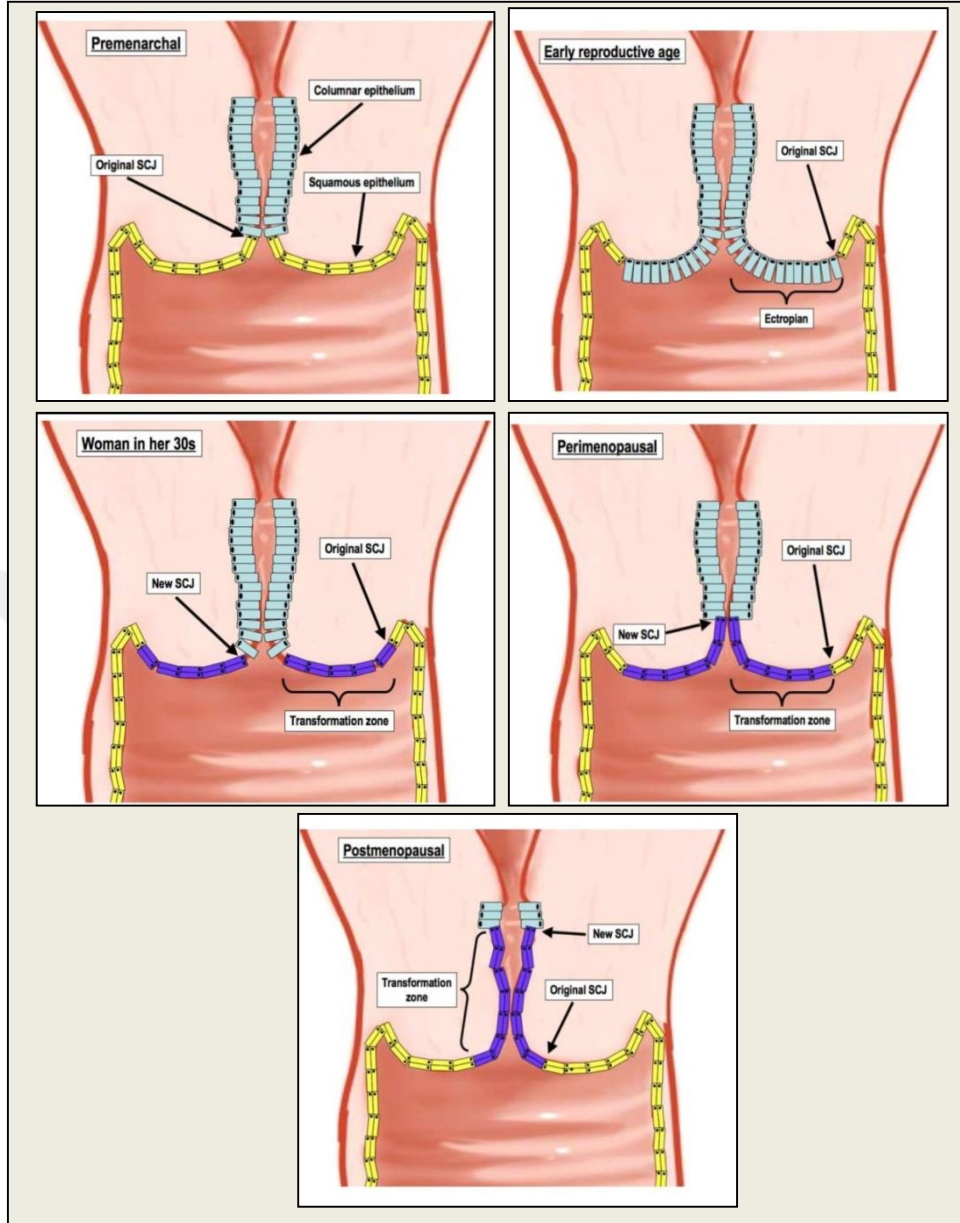


**Şekil 3: (A) Kolumnar epitel (x40 büyütme H&E boyama) (B) Kolumnar epitel kriptleri (x10 büyütme, H&E boyama) (14)**

Kolumnar epitelde mitoz ve glikojenizasyon yoktur. Dolayısı ile iodin sonrası nisbi olarak renksiz kalır. Skuamöz epitel ile kolumnar epitel arasındaki yükseklik farkından dolayı SKB bazen basamak şeklinde keskin sınır bir görülür. SKB'nin eksternal ostiumuna göre yeri yaşa, hormonal duruma, gebeliğe, doğum travmalarına, OKS kullanımına göre değişir.

Çocukluk, premenarş, puberte sonrası ve erken üreme çağında görülen SKB'ye orjinal SKB (OSKB) denir (Şekil 4). Çünkü intrauterin hayattaki embriyogenezisteki kolumnar epitel ile orjinal skuamöz bileşke arasındaki sınırı teşkil eder. Çocukluk ve menarş döneminde eksternal ostiumda veya çok yakınındadır.

Puberte sonrası ve üreme çağında östrojen etkisi ile genital organlar büyür. Servikte de büyüme, kabarma ve endoservikal kanalda uzama görülür. Bu durum endoservikal kanalın alt kısmındaki kolumnar epitelin ektoservikse eversiyonuna yol açar. Buna ektropiyon veya ektropi denir. Visual muayenede belirgin kırmızımsı ektoserviks olarak görülür. Bazen yanlış olarak erozyon/ülser olarak adlandırılır. OSKB eksternal ostan çok uzaktadır. Ektropiyon gebelikte başlayabilir veya çok daha belirgin hale gelebilir.



**Şekil 4: Yaşa göre skuamo-kolumnar bileşke lokalizasyonu (15)**

Kolumnar epiteli koruyan mukus aktivitesi everte kolumnar epitelde asidik vajinal ortam nedeni ile kesintiye uğrar. Bu durum kolumnar epitelde yıkıma ve sonuçta kolumnar epitelin metaplastik skuamöz epitel ile yer değişimine neden olur.

Metaplazi süreci OSKB’de başlar, santripedal olarak üreme çağı boyunca menapozda sonlanmak üzere eksternal os’a doğru ilerler. Bazı metaplazilerin ekstoserviksin skuamöz epitelinde başlayabileceği düşünülür. Bu süreç ile yeni metaplastik skuamöz epitel ile kolumnar epitel arasında yeni SKB (YSKB) oluşur.

Üreme çağından perimenapoza doğru YSKB eksternal os'a doğru ilerler. Ektoserviksteki kolumnar epiteldeki progresif metaplaziden dolayı eksternal os'a uzaklığı değişkendir. Menapoz döneminden itibaren serviks büzüşür ve YSKB'nin eksternal os ve kanal içerisine hareketi hızlanır. Postmenapozal kadında kanal içinde yerleşiminden dolayı visual muayenede görülemez.

**Ektropiyon veya ektropi:** Ektoserviks üzerindeki evertte endoservikal kolumnar epitel bulunmasıdır. Eksternal os çevresinde büyük kırmızı alan olarak görülür. Eversiyon serviksin ön ve arka dudaklarında daha belirgindir. Bu durum normal ve fizyolojiktir. Nadiren kolumnar epitel fornikslere uzanabilir. Ektropiyonda kriptler ve destek stroma içeren tüm mukoza yer değiştirmiştir. Skuamöz metaplazi fizyolojik transformasyonun geliştiği ve skuamöz hastalık için dikkat edilmesi gereken bölgedir (Şekil 5).



**Şekil 5: Ektropiyon (16)**

**Skuamöz metaplazi:** Evertte kolumnar epitelin skuamöz epitel ile yer değiştirmesidir. Vajinal ortam üreme çağında ve gebelikte asidiktir. Bu asiditenin metaplazide rol aldığı düşünülür.

Asidik vajinal ortamla temasta ilk önce subkolumnar bazal hücreler görülür. Bu hücrelerin proliferasyon ve hiperplazisi sonrası metaplazi gelişir. Rezerv hücreler çoğalır, diferansiye olur ve kolumnar epitel kalkar. Rezerv hücrelerin gerçek orjinleri bilinmemektedir. Squamöz metaplazinin ilk belirtisi rezerv hücrelerinin görülmesi ve proliferasyonudur. Başlangıçta koyu nükleuslu, tek katlı yuvarlak hücreler olup morfolojik olarak orjinal skuamöz hücrelere benzerler. Metaplastik sürecin ilerlemesi ile rezerv hücreler

prolifere ve diferansiye olup stratifikasyon içermeyen ince multisellüler immatüre skuamöz hücre tabakası oluşur. İmmatüre terimi stratifikasyon belirtisi olmayan veya az olan bu ince metaplastik epitel için kullanılır. Glukojen üretmezler, dolayısı ile iodin ile kahvrenge-siyah boyanma olmaz. Bu aşamada immatür skuamöz epitele gömülü müsün içeren kolumnar epitel görülebilir.

**Skuamöz metaplazi:** Everte kolumnar epitelin skuamöz epitel ile yer değiştirmesidir. Vajinal ortam üreme çağında ve gebelikte asidiktir. Bu asiditenin metaplazide rol aldığı düşünülür.

Asidik vajinal ortamla temasta ilk önce subkolumnar bazal hücreler görülür. Bu hücrelerin proliferasyon ve hiperplazisi sonrası metaplazi gelişir. Rezerv hücreler çoğalır, diferansiye olur ve kolumnar epitel kalkar. Rezerv hücrelerin gerçek orjinleri bilinmemektedir. Squamöz metaplazinin ilk belirtisi rezerv hücrelerinin görülmesi ve proliferasyonudur. Başlangıçta koyu nükleuslu, tek katlı yuvarlak hücreler olup morfolojik olarak orjinal skuamöz hücrelere benzerler. Metaplastik sürecin ilerlemesi ile rezerv hücreler proliferere ve diferansiye olup stratifikasyon içermeyen ince multisellüler immatüre skuamöz hücre tabakası oluşur. İmmatüre terimi stratifikasyon belirtisi olmayan veya az olan bu ince metaplastik epitel için kullanılır. Glukojen üretmezler, dolayısı ile iodin ile kahvrenge-siyah boyanma olmaz. Bu aşamada immatür skuamöz epitele gömülü müsün içeren kolumnar epitel görülebilir (Şekil 6).

Aynı zamanda devamlılığı olan veya ayrı odaklar halinde immatür skuamöz metaplazi odakları görülebilir. Orjinal kolumnar epitel bazal membranının bozulduğu ve proliferere-diferansiye rezerv hücreler ile servikal stroma arasında yeniden belirdiği düşünülmüştür. Skuamöz metaplazi genellikle OSKB'de başlar (ektropiyonun distal limiti), ancak bu bileşkeye yakın kolumnar epitelde veya dağılmış ekspoze kolumnar epitelde de başlayabilir.

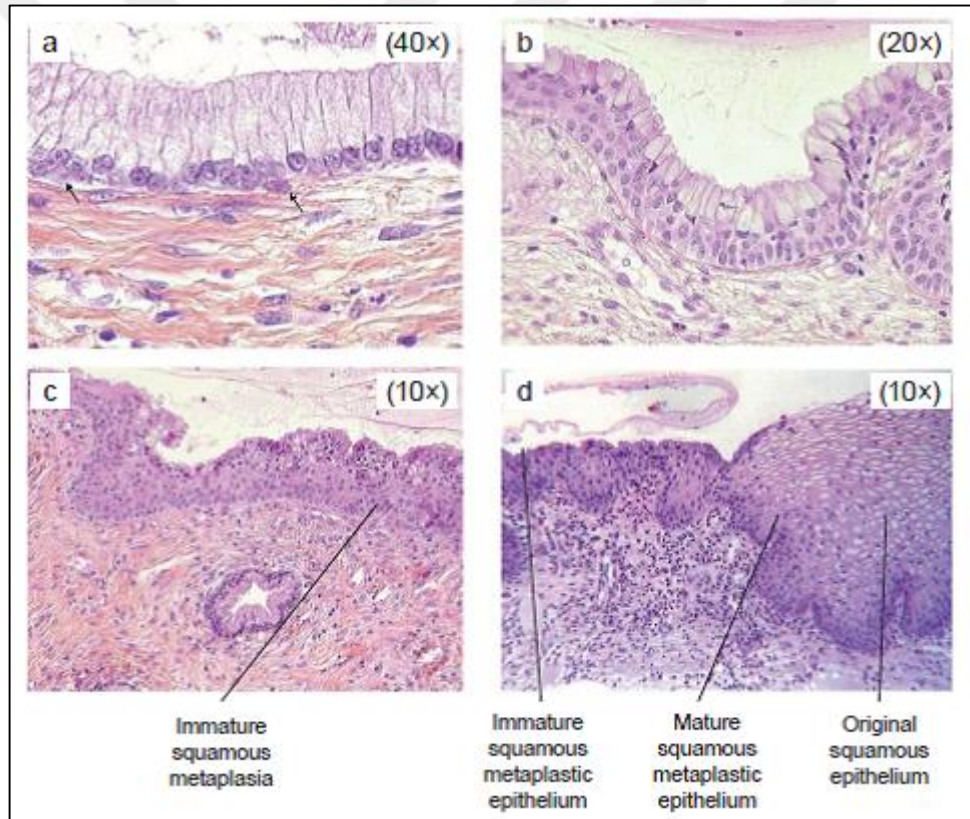
Süreç devamında immatür skuamöz metaplastik epitel, matür stratifiye metaplastik epitele diferansiye olur. İntermediate kattan itibaren glukojen içeren bu matür metaplastik hücreler arasında rezidü kolumnar epitel veya mukus vakuolleri görülebilir. Bundan dolayı matürasyon ne kadar fazla ise iodin ile daha fazla boyanma görülür.

Matür metaplastik skuamöz epitelde, transformasyon zonunda inklüzyon kistleri (nabothian folikül / kistleri) görülebilir. Bu kistler endoservikal kript ağzının metaplastik epitle kapatılması neticesinde gelişir. Gömülü kolumnar epitel mukus sekresyonunu



sürdürür ve kist içeriğini doldurur. Kist içeriğinin artışı ile kisti döşeyen kolumnar epitel düzleşir ve yıkılır. Henüz ağızları metaplastik epitel ile kapatılmamış kriptler, persistan kript ağızları olarak kalır. Metaplastik epitelin ektoservikste en uzak bulunduğu yer SKB'den en uzaktaki kript açıklığı olarak düşünülebilir.

Skumöz metaplazi irreversibledir. Serviksteki bu metaplastik süreç kolumnar epitelin skumöz epitele transforme olmaması, yerine subkolumnar kuboidal rezerv hücreler ile yer değiştirmesinden dolayı indirekt metaplazi olarak da adlandırılır. Farklı serviks bölgelerinde skumöz metaplazi farklı aşamalarda olabilir ve kolumnar epitel adaları içeren ve içermeyen bölümler olabilir. SKB'ye komşu metaplastik epitel immatür metaplazi içerir. Matür metaplastik epitel OSKB'ye komşudur.



**Şekil 6: Skumöz metaplastik epitel gelişimi** (a) oklar subkolumnar rezerv hücrelerini göstermektedir. (b) rezerv hücrelerde proliferasyon (c) rezerv hücrelerde daha ileri proliferasyon ve diferansiyasyon (d) doğal skumöz epitelden ayrımı yapılamayan matür skumöz epitel (11)

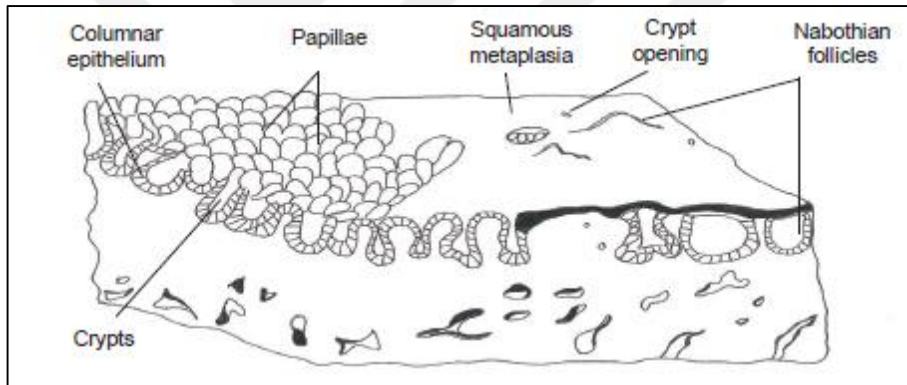
Yeni gelişen immatür metaplastik epitel iki yola ilerleyebilir. Çoğunlukla glukojen içeriği aynı olan orjinal skumöz epitele ilerler. Nadiren atipik, displastik epitel gelişebilir. Bu

hücreleri enfekte eden Human Papilloma Virus (HPV) prekanseröz dönüşüme neden olabilir. Kontrolsüz proliferasyon ve ekspansiyon tekrar normale dönebilir, persiste edebilir veya invaziv karsinoma ilerleyen displastik epitele gidebilir.

### **Transformasyon zonu (TZ):**

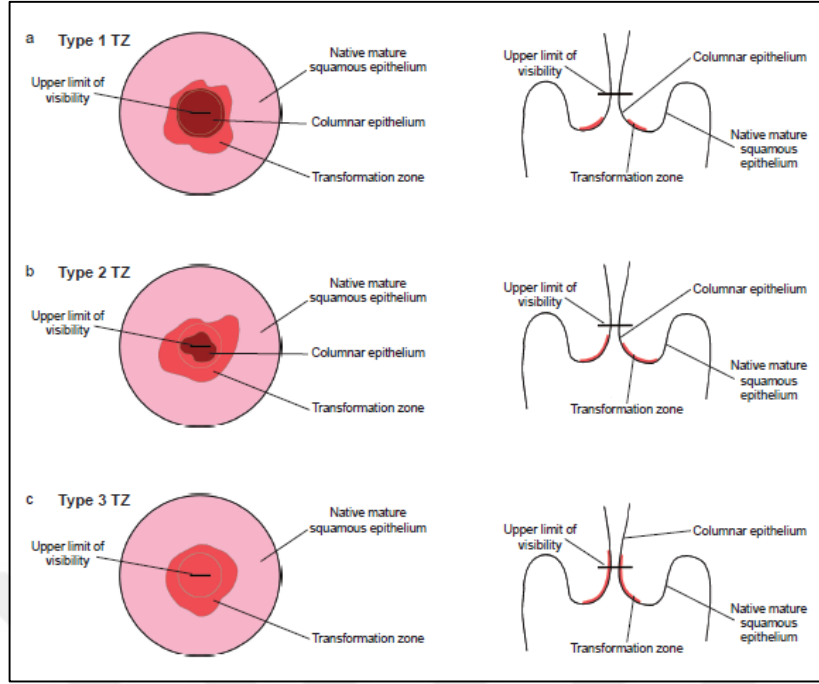
Doğal etkilenmemiş endoservikal kanal kolumnar epiteli ile vajinal veya ekstoserviksten gelişen skuamöz epitel arası bölgedir. Ekstoserviksteki relatif asiditeye maruz kalan kolumnar epitel skuamöz metaplaziye uğrar ve fizyolojik TZ'yi oluşturur (Şekil 7). Bu süreç içerisinde dinamik TZ, HPV enfeksiyonlarına açıktır.

TZ yer ve büyüklüğü değişken olup tamamen kanal içinde de olabilir (Şekil 4). Genellikle yer ve şekline göre tiplendirme yapılır (Şekil 8). Reprodüktif yaş birçok kadında tip-1 TZ mevcuttur.

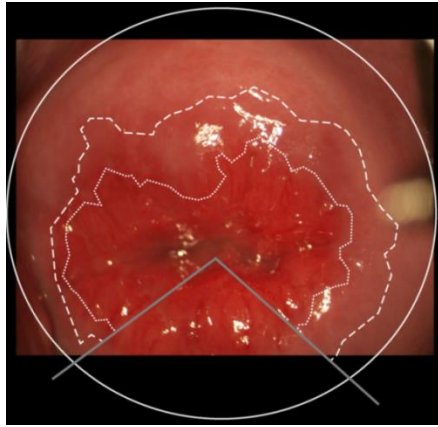


**Şekil 7: Transformasyon zonunun epitel komponentleri (11)**

Konjenital TZ: Erken embriyonik hayatta vajinal tüpün kuboidal epiteli dorsal ürogenital sinüsün kaudal ucunda başlayan süreç ile skuamöz epitel ile yer değişir. Bu süreç vajenin tamamı ve ekstoserviks skuamöz epitel ile kaplanmak sureti ile doğumda tamamlanmış durumdadır. Doğumda SKB eksternal ostiumdadır. Süreçte gecikme, duraklama olursa SKB eksternal os distalinde, nadiren de özellikle ön ve arka forniksler olmak üzere vajen duvarındadır. Kalan kuboidal epitel skuamöz epitele metaplazi olur. Bu geç dönüşüm vajen duvarı veya ekstoservikte konjenital olarak adlandırılan TZ'ye neden olur. Kadınların yaklaşık %4 kadarında görülür ve normal varyantıdır. Yüzeyde aşırı matürasyon (keratinizasyon ile belirlenen), derin tabakalarda gecikmiş, tamamlanmamış matürasyon vardır. Klinikte serviksin ön ve arka dudaklarından vajinal fornikslere uzanan beyazımsı-grimsi hiperkeratotik alanlar olarak görülür. Matürasyon yıllar içerisinde tamamlanır.



**Şekil 8: Transformasyon zon tipleri (a)** TZ büyük veya küçük, tam olarak ektoservikal, tam olarak görülebilmekte **(b)** Endoservikal komponenti olan, ektoservikal komponenti büyük veya küçük, tam olarak görülebilmekte **(c)** endoservikal komponenti olan ve üst sınırı görülemeyen, varsa ektoservikal komponenti büyük veya küçük (17)



**Şekil 9: Ektoserviksın fotokolposkopik görüntüsü** Solid çizgi: Servikal alanın sınırları. Kesikli çizgi: OSKB, TZ'nun dış sınırı. Noktalı çizgi: YSKB, Kolumnar epitel ile TZ'deki metaplastik skuamöz epitelin sınırını göstermektedir (18).

## HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV)

Bu bölümde servikal kanser etyolojisinde ve bu çalışmada son derece önemli bir yere sahip olan HPV hakkında bilgilere yer verilmiştir.

### Viral Yapı

HPV zarfsız, çift sarmal, yaklaşık 55 nm çaplı Papillomaviridae ailesinden küçük bir virüstür (3,21). Viral deoksiribonükleik asit (DNA) regülatuar fonksiyonu olan 6 erken (E1, E2, E4, E5, E6, E7) ve 2 geç protein kodlar (L1 ve L2) (19). Major L1 protein virionun dış yüzeyini şekillendiren pentamerik bir kapsomerdir. Virus bu pentamerlerin yüzeye dağılması ile oluşan bir kabuğa sahiptir (19). L1 proteinin virus dış kabuğunu kendi kendine bir araya gelmesini sağlayacak kapasitesi vardır. Bu kendi kendine birleşme HPV aşılarının dizayn ve üretiminin temelidir (20). L1 protein bu özelliği ile viral genom yokluğunda rekombinant olarak hücre kültür sistemlerinde elde edilebilmekte ve “virus-like partikül” (VLP) denilen HPV aşılarında kullanılan immunojen oluşturulabilmektedir. Dış kabukta L1 minor protein ve 72 moleküle denk L2 minor protein de yer almaktadır (21).

### Onkojenik Proteinleri

E1 ve E2 proteinleri virüsün replikasyonu, viral genomun transkripsiyonel aktivatör faktörü olarak temel kompleks yapının oluşumunu sağlarlar (22). E1 ayrıca virusun epizomal formda kalmasını sağlar ve viral DNA konağa entegre olduğunda kaybolabilir.

E5 proteini membrana bağlanır ve malign transformasyona katılır. Ancak bu katılım önemli değildir (servikal kanserlerde sıklıkla E5 gen silinmiştir). Epidermal büyüme faktörünü içeren hücre büyüme faktör reseptörleri, HPV-6 vakalarında ayrıca erbB-2 ve platelet kaynaklı büyüme faktörü etkileşimi ile tümörögenezise katılır, bu reseptörlerin inaktivasyon ve endositozis süreci ile etkileşir. E5 ayrıca endozomal proton pompasında görevli bir porini bağlar ve bunun inaktivasyonu endozom asidifikasyonunu inhibe eder, EGF reseptör yarı ömrünü uzatır, C-fos ve C-jun onkogenlerinin aktivasyonunda EGF'nin fonksiyonel aktivitesini artırır (22).

E6 ve E7 proteinleri malign transformasyonda merkezi rol oynar. Her ikisi de sellüler faktörlere viral genotipe göre farklı derecede affinite ile bağlanır. Bu farklılık proteinlere düşük veya hiç transformasyon gücü olmayan diğer düşük riskli HPV tiplerine (LR-HPV) göre yüksek riskli HPV tiplerine (HR-HPV), yüksek onkojenik kapasite kazandırır.

E6 proteini çift sarmal DNA bağlar. İlişkili bir proteinle ubikitin ligaz (E6AP) selüler siklusun G1 fazında nükleusta biriken ve selüler siklus regülasyonunda önemli bir görevi olan p53'ü bağlar (23). p53 hasarlı DNA'yı tespit eder ve siklusun ilerlemesini durdurur veya apoptozisi stimüle eder. p53 E6-AP kompleksi tarafından ubikitin ile bağlantılı mekanizma üzerinden degrade edilir.

Zincir bir reaksiyon ile ubikitin E1 enzimi ile aktive olur, konjuge edici bir enzim (E2 veya UBC) ile hedef proteine bağlanır. Bu da ubikitin ligaz-proteinine (E3) bağlanır. Bu kompleks proteozom tarafından tanınır ve proteoliz aktive olur. HPV E6 onkoproteinini p53'ye bağlayan E6-AP E3 enzimi gibi fonksiyon gösterir ve proteozom tarafından hedef protein degradasyonuna (burda p53) neden olur.

p53 proteini G1 fazında hücresel döngüyü durdurmaya, WAF1/CIP1 gen transaktivasyonuna, retinoblastom proteininin fosforilasyon ve inaktivasyonundan (pRB) sorumlu siklin/sikline bağımlı kinaz-prolifere hücre nükleer antijen kompleksi ile direkt etkileşime giren p21 protein transaktivasyonuna katkıda bulunur. E6 varlığının, Adenovirus E1A proteini ve SV40 virus T antijeni gibi benzer mekanizmalar ile p53'ün DNA bağlama kapasitesini azalttığı gösterilmiştir.

E6'nın anöploidi ve amplifikasyon gibi genom instabilitesi yapma kapasitesi hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Ek olarak E6'nın c-Myc'i bağlayarak telomeraz reverse transkriptaz (hTERT) aktivasyonuna neden olabildiği de gösterilmiştir. Bu enzim, hücrenin ölümsüzleştirilmesine katkıda bulunan telomerleri restore eder (24).

E6 apoptozis ve selüler diferansiyasyon ile ilişkili retikulokalbin-2 de bağlanabilir (E6-BP).

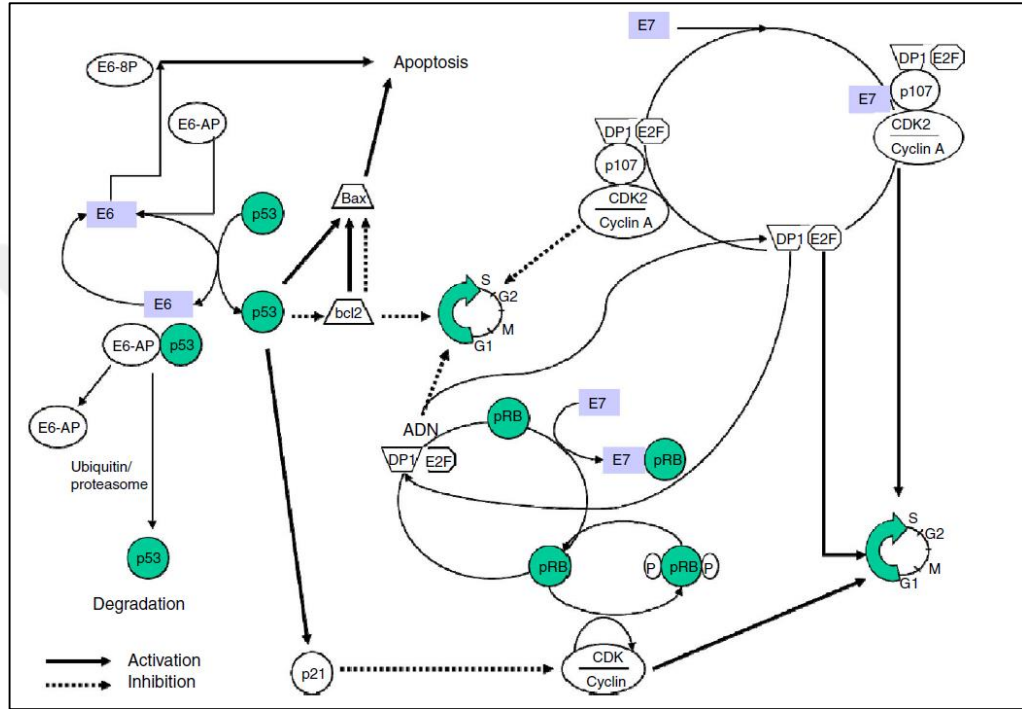
E6 aynı zamanda primer rodent hücrelerinin transformasyonunda, aktive edilmiş ras onkogeninin yanında regülatör olarak da davranabilir.

p53'ün degradasyonuna yol açamayan viral mutantlar tarafından enfekte edilen hücre kültürlerinin transformasyonu, çeşitli hücresel transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve telomeraz aktivasyonu ile hücrenin malign dönüşümünü sağlayan alternatif mekanizmaların olduğunu göstermiştir (paxillin, AP-1, hDLG, IRF-3, Myc, hMCM7, Bak and E6TP-1) (24)

E7 protein tümör supresör gen Rb-1'in ürünü olan, DP-1 protein ile ilişkili ve EF-2 transkripsiyon faktörüne bağlanan, hücre siklusunu G1 fazında frenleyen pRB fonksiyonunu

etkiler. E7-pRB bağlanması pRB'nin hücre siklusu üzerindeki kontrol fonksiyonunu modifiye ve inaktive eder, transformasyonda iş birliği yapar. E7 aynı zamanda fonksiyonları pRB benzeri olan ve aynı fonksiyonu tetikleyen p107 ve p130'u bağlar. (24)

E6 ile aynı yolla E7 transgenik hayvanlarda ve hücre kültürlerinde ras onkogeninin transkripsiyon aktivitesinde reglataıdır. (Şekil-10).



**Şekil 10: HR-HPV E6 ve E7 proteinlerinin biyolojik etkileşim modeli (1)**

### Bulaşma ve Risk Faktörleri

HPV epitel enfeksiyonu için iyi adapte olmuş, son derece sık bir enfeksiyöz ajandır. Akut ve ciddi hastalık yapan virüslerin aksine HPV enfeksiyonu sporadik reproduksiyon ve transmisyon ile ve konak ile genellikle uyumlu bir ekolojik balans içinde temel olarak latent, subklinik ve fırsatçıdır (1).

HPV cilt-cilt teması ile bulaşır. Genital bölge cildi ile heteroseksüel bulaşma son derece sıktır, ancak mukozal temas ve biyolojik sıvılar ile de bulaşabilir. Anogenital temas koit gereksizdir genital subtiplerin bulaşması için gerekli ve yeterlidir (25). Seks oyuncakları ile de bulaşma bildirilmiştir. Kadında genital ve anal lezyonlardan kendi kendine inokulasyon sıktır. Çalışmalar kadında ve homoseksüel erkeklerde (MMS), özellikle HIV

pozitiflerde anal bölge enfeksiyonlarının sık olduğunu göstermektedir.(1) Birden fazla tip ile koenfeksiyon görülebilir. Var olan HPV tipi farklı bir tip ile enfeksiyon riskini düşürmez (25).

Erken yaş yüksek HPV sıklığı ile ilişkili olup pik yaş 25'ten küçüktür (1). Seksüel partner sayısı ve partnerin yaşı da HPV bulaşmasında risk artışı gösterir (1). Korunmasız cinsel ilişki (prezervatif %100 korunma sağlamaz), MMS ilişki, azalmış immunité diğer risk faktörleridir (1). HPV enfeksiyonu geçmiş ve şu anki sigara içimi ile de ilişkilidir ancak miktarı ile korelasyon yoktur. Oral kontraseptifler ile ilişkisini değerlendirmek OKS'nin seksüel aktivite ile yüksek birlikteliği nedeni ile zordur (1).

### **Replikasyon Süreci**

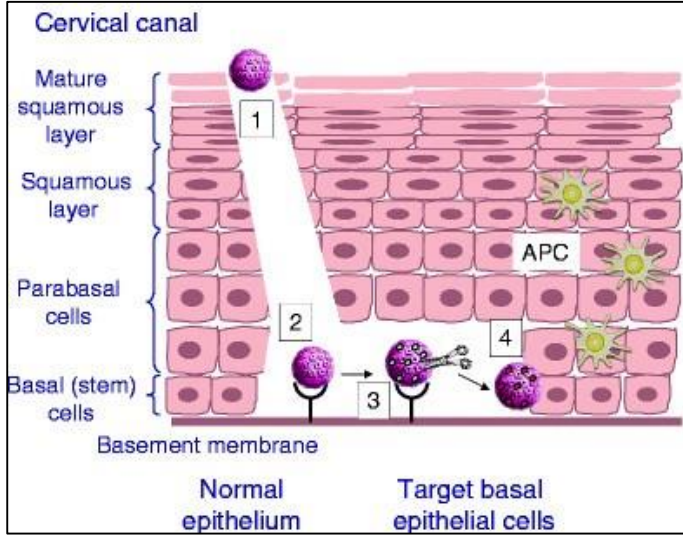
Virusun replikasyon siklusu epitelyal diferansiyasyona bağımlıdır (örn: keratinosit matürasyonu). Başlangıç enfeksiyonu epiteldeki mikroskobik çatlaklardan gelişir (26). Bazal ve parabazal hücreleri epizom oluşumu ve nukleus replikasyonu için enfekte eder. Virionlar bazal kök hücrelerine doku spesifik heparan sülfat proteoglikanlar ile tutunur (27) (Şekil 11).

Spesifik gen ürünleri skuamöz keratinositlerin her diferansiyasyon aşamasında transkribe edilir (19). En üst süperfisyal aşamada L1, L2 ve E4 genleri HPV genomun paketlenildiği viral kapsidin sarılması için transkribe edilir. Bu kısa ömürlü epitel hücrelerinin dökülmesi ile HPV virionları enfeksiyonun diğer bölümü için serbestleşir (Şekil 12). Virus konak mekanizmasını replikasyon için kullanır. Sonuç kümelenmiş hücre büyümesi ile papilloma benzer projeksiyonlardır. Enfeksiyon ile virusun salınımı arasındaki süre ortalama 3 haftadır. Ancak enfeksiyon ile lezyonların belirmesine dek geçen süre haftalar ile aylar arasında değişebilir. Enfeksiyonun erken evrelerinde immun sistemden kaçışa sebebiyet veren inflamatuvar cevap eksikliği vardır (28).

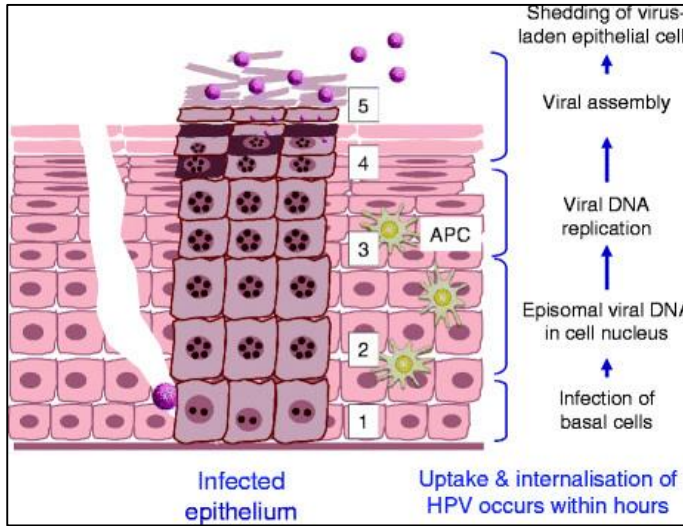
### **HPV'ye Karşı İmmun Cevap**

Başlangıçta konak immun cevabı humoral ve hücrel cevabı tetikleyen interferon tabanlı cevaptır.

HPV cevabında ve lezyon gelişiminde hücrel cevap gereklidir (29). İntrasellüler yerleşim ve epitelyal lokasyonun yanında sitokinler üzerindeki down-regulasyon etkisi ile intraepitelyal lenfositleri, Langerhans hücrelerini ve CD4+ hücreleri azaltması da immun cevaptan kaçışında etkilidir. Hücrel cevap eksikliği olanlarda HPV enfeksiyonu daha sık ve lezyonların daha büyük, multifokal ve displastik olma olasılığı daha sıktır (Şekil 13).



**Şekil 11: Virus bulaşması ve hücre içine alınması** (1) HPV enfeksiyonunda ilk adım HPV'nin bazal membranın mikro-abrazyon ile temasıdır (örnek olarak TZ'nundaki immatür skuamöz hücre tabakasının bazal membranı). (2) Ardından L1 protein ile heparan sülfat proteoglikanlara bağlanır. (3) L2 üzerinde furin klivajına hassas bölgenin açığa çıkması ve hedef epitelde tanımlanamayan reseptör ile ilişkisi. (4) Klivaj sonrası epitel hücrelerin istilası (30)

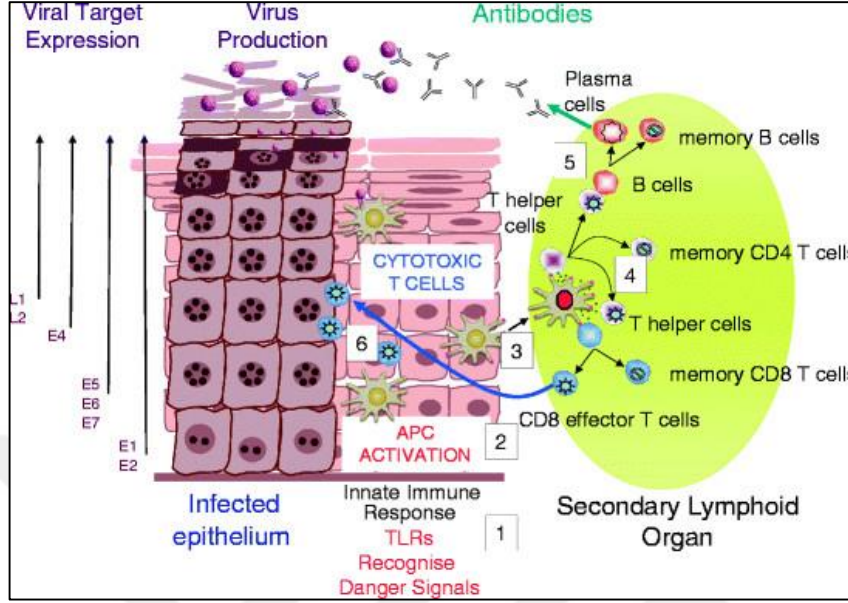


**Şekil 12: Servikte HPV'nin doğal enfeksiyon siklusu.**

Viremi ve hedef hücre ölümü yoktur. HPV genleri erken veya yapısal olmayan (E1, E2, E4, E5, E6, E7) ve geç veya yapısal olan (L1, L2) 8 gen kodlar. Virus en alt kattaki primitif keratinositi enfekte eder. Viral DNA epizomal olarak hücre



nükleuslarında bulunur ve replike olur. Yüzeysel tabakada yeni virüsler hücrelerin dökülmesi ile serbestleşir (31).



**Şekil 13: HPV'ye karşı immun cevap**

(1) Hasarın immun sistem ile tanımlanması (2) Non-spesifik efektörlerin aktivasyonu; interferonların sekresyonu (3) Proinflamatuvar sitokin ve kemokinler lokal antijen sunan Langerhans hücre aktivasyonunu destekler, viral antijen işlenir ve bölgesel lenf nodlarına götürülür (4) Adaptif immüitenin optimal aktivasyonu; E2, E6 ve E7'ye karşı spesifik CD4 T helper ve CD8 sitotoksik T hücrelerin gelişiminin desteklenmesi (5) T helper hücreler ek olarak B hücrelerden HPV kapsidine spesifik antikor salınımını uyarır. Uzun ömürlü plasma hücreleri mukozal sekresyonlara transüstasyon ile veya seröz eksüstasyon ile sonraki enfeksiyonlara karşı yüksek düzey antikor sağlar (6) Viral erken antijenlere karşı spesifik HLA kısıtlı CD8'lerin immun kontrol ve viral klirens için enfekte hücelere yoğunlaşması (32)

### **İyileşme ve Persistans**

HPV enfeksiyonunun regresyonunda immun sistemin fonksiyonu tam anlaşılammıştır. Fakat regrese genital wartlarda CD4 ve CD8 hücreler ve makrofajlar görülmektedir. Bunun muhtemelen erken proteinlere karşı (E2 ve E6) spesifik T hücre yanıtı olduğu düşünülmüştür. Bu durum hayvan modellerinde gösterilmiş, insan için de geçerli olabileceği belirtilmiştir (33). Genital HPV enfeksiyonları seksüel aktif gençlerde siktir ve bunların %80'i

kendiğilinden geriler, sonrasında mukoza ve epitel yüzeyinde HPV DNA bulunamaz. Bu temizlenme süreci HPV tipine göre değişkenlik gösterir ve düşük risklilerde 5-6 ay, yüksek risklilerde 8-14 ay kadardır (34). Bazı vakalarda tam eliminasyon mu olduğu, yoksa bazal hücrelerde latent olarak mı kaldığı açık değildir. Karsinogenezis direkt olarak viral replikasyonun persistansı ile ilgilidir. Transient veya persistan enfeksiyon tam olarak tanımlanamamakla birlikte birçok çalışmada PCR ile viral DNA'nın 6.ayda replikasyonu gösterilmiştir (6). HIV ile enfekte olmadıkça HPV gerileme sıktır ve persistans nadirdir. Persistans invaziv anal kanser öncüllerinin gelişimi için önemlidir (1).

### **Epidemiyoloji**

HPV enfeksiyon prevalansı normal sitolojisi olan kadınlarda %11-12'dir. Birçok endüstriyel ülkede HPV enfeksiyon prevalansı genç erişkinlerde %40-80, ömür boyu enfeksiyon oranı %80-90'dır (1). Sahara altı Afrika %24, Doğu Avrupa %21, Latin Amerika %16 ile en yüksek seviyelere sahiptir. En sık 25 yaş altında görülür ve birçok popülasyonda yaş ile azalır. Bazı popülasyonlarda perimenapoz veya menapozal dönemde ikinci pik olduğu belirtilir. Yine Çin gibi bazı popülasyonlarda HPV prevalansı yaştan bağımsızdır. Yaş ile ilgili bu varyasyonların sebebi bilinmemektedir. Dünya genelinde en yaygın olan 5 tip, HPV16 (%3,2), HPV18 (%1,4), HPV52 (%0,9), HPV31 (%0,8) and HPV58 (%0,7) olarak belirtilmiştir. Ancak bu tahminler nokta insidanslar olup kümülatif maruziyet insidansını yansıtmamakta ve düşük gözükülebilmektedir (35).

Yakın zamanlı bir çalışmada CIN3'lerin yaklaşık %85'inde, CIN2'lerin %70'ten fazlasında ve CIN1'lerin yarısında HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58 görülmüştür (1). Dolayısıyla nanovalan aşı ile birçok onkogen virusa karşı savunma öngörülebilir (1).

İnsidans servikal patolojideki derece ile artış göstermekte, CIN3 ve kanser vakalarının %90'da görülebilmektedir. Retrospektif çalışmalar servikal kanserin (CC)'in nerdeyse %100'de olduğunu göstermektedir (1).

### **Onkojenik Potansiyele Göre Sınıflandırma**

HPV enfeksiyonlarının çoğunluğu geçicidir. Geçici ve persistan enfeksiyonların da çoğu ya asemptomatiktir ya da belirtiler anormal laboratuvar testlerden ibarettir. HIV mevcudiyeti gibi immunsupresiflerde daha şiddetli manifestasyonlar olabilir (daha fazla lezyon veya erken kanser progresyonu).

HPV tipleri malignite potansiyeli açısından düşük ve yüksek riskli olarak klasifiye edilir (sırası ile LR-HPV HR-HPV ve (36). Düşük riskli tipler vücutta daha kısa persiste eder. Bunun anlamı taşıyıcılıklarının da daha kısa olmasıdır (37). Bazı düşük riskli tipler serviks dışında (larenks, vulva, penis gibi) karsinojenik olabilir. Birçok hasta aynı zamanda veya ardışık olarak birden fazla genotiple enfektedir. LR-HPV genital siğil ve kondilomlara ve diğer benign deri ve müköz membran hastalıklarına yol açar, servikal kanserle ilişki nadirdir. Bundan dolayı klinik perspektiften sadece HR-DNA tespiti önemlidir (1).

HR-HPV grubu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59 genotiplerini içerir (Tablo 1) (50). Genotip 68 “olasılıkla” onkojenik riskli kabul edilir. Daha önceleri yüksek riskli grupta belirtilen genotip 66 da birçok HPV DNA testi içerisinde yer almaktadır (1).

**Tablo 1: Karsinojenik ve olasılıkla karsinojenik HPV tipleri (38)**

**Karsinojenik tipler**

Türler  $\alpha$ -9: 16, 31, 33, 35, 52, and 58  
Türler  $\alpha$ -7: 18, 39, 45, 59, and 68  
Türler  $\alpha$ -5: 51 and 82  
Türler  $\alpha$ -6: 56  
Türler  $\alpha$ -11: 73

**Olasılıkla karsinojenik**

Türler  $\alpha$ -11: 53\*  
Türler  $\alpha$ -5: 26  
Türler  $\alpha$ -6: 66

*\*CIN2/3’lerde bazen, invaziv kanserlerde nadiren görülür. Çok yaygındır. Bu nedenle tarama kullanışlı değildir (düşük spesifite düşük prediktif değer)*

**Klinik**

**Düşük riskli HPV (LR-HPV) tipleri ile ilişkili klinik durumlar:**

Ekstragenital Siğiller: HPV cilt yüzeyinden cilt yüzeyine yayılır ve genel popülasyonda sıktır. Çocukların %10’unda görülür (pik insidans 12-16 yaş) (56). Sadece pediatrik popülasyon ile sınırlı olmayıp yetişkinlerin % 3,5’da herhangi bir zamanda görülebilir (57). Yaygın siğiller %71 ile en sık olan siğiller olup bunu sırası ile plantar siğiller ve geniş siğiller izler (sırası ile %34 ve %4) (39). Kutanöz siğiller için kişisel temas önemlidir (39).

Dış Genital Siğiller: Tipik eksternal genital siğil (EGW), anogenital cilt veya mukoz membranlarda veya her ikisinde birden, ekzofitik geniş yüzeyli yaprak veya karnıbahar görünümlü (condylomata acuminata) lezyonlar şeklindedir. Sıklıkla multiple, asimetrik ve polimorfiktir. Bazen kanamaya, kaşıntıya, lokal akıntıya yol açarlar. Düşük riskli HPV tiplerinden kaynaklanmayanlarda farklı tanımlar düşünülmelidir (Tablo 2) (37). Sebace bezler, labia minoraların iç yüzlerine, clitoral çevreye, penil şafta veya sünnet derisine uzanabilir. Vestibüler papilla (mikropapillomatozis labialis), gelişigüzel dağılımdan çok simetrik, heterojenöz form ve büyüklükten ziyade homojenözdür.

**Tablo-2: Eksternal genital siğillerin ayırıcı tanısı (42)**

---

**Normal varyasyonlar**

Sebace bezler  
Vestibüler papilla  
Hart çizgisinde cilt büyümesi

**İnfeksiyon**

Kondüloma lata (sekonder sifiliz)  
Molluscum contagiosum

**Cilt ve mukoza durumu**

İntradermal nevüs  
Cilt saçakları (skin tag)  
Seboreik keratozis

---

**Anogenital intraepitelyal neoplazi ve kanser**

---

Çoğu EGW'ye sebep HPV tip 6 ve 11'dir (59). Lezyonlar çok olduğunda tanıda sorun sıklıkla yaşanmaz. Atipik olmadığı sürece biyopsi gerekmez. Asetik asitin cilt veya lezyonlara tatbiki primer bakımda önerilmez ve sublinik siğillerde tanı değeri yoktur. Çocuklarda tanı için HPV DNA tipleme veya biyopsi atipik veya persistan lezyonlar dışında önerilmez (42).

Populasyon tabanlı çalışmalara göre seksüel aktif bireylerde prevalans ABD'de %1'den İskandinav ülkelerinde %10'a kadar değişkenlik gösterir (43). Pik prevalans 17-33 yaşlarında, pik insidans 20-24 yaşlarında görülür. Yaklaşık %90'ından HPV 6 ve 11 sorumludur. 8800 kadın vaka ile bir çalışmada 4 yıl üzerinde %3'ünde genital siğil görülmüş ve büyük çoğunluğunda tip 6 ve 11 tespit edilmiştir (44). Çocuklarda anogenital siğiller tipik olarak common siğillerden izole edilenlerdir.

Cinsel aktif erişkinlerin %1'inde klinik görülebilir wart mevcuttur (3). Ontario çalışmasında % 1,1 olarak bulunmuştur (45). Başka bir çalışmada genital wartlar en sık cinsel temasla (CTBH) bulaşan hastalık olarak gösterilmiştir (38). HPV 6 ve 11 kondüloma aküminataların %80-90'ından sorumludur. Kalan kısmının çoğundan 42, 43 ve 44 sorumludur.

İmmünesupresif hastalarda EGW daha fazla ve ilişkili kanser riski daha yüksektir.

Diğer kutanöz enfeksiyonlar: Bowen's hastalığı, genital ve ekstragenital intrepitelyal neoplazi formudur (46). Parmak, tırnak, avuç içi, ayak ve genital mukozada görülür. Multiple HPV tipleri izole edilir (16,18,31,32,34 ve diğerleri) (5).

Epidermodisplazi verrusiformis nadir, otozomal resesif, HPV ile indüklenen siğil benzeri lezyonlar ile çocukluk çağında görülür. Vakaların yaklaşık yarısında güneş gören yüzeylerde erişkin dönemde malign transformasyon görülür. Multiple HPV tipleri izole edilmesine karşın HPV 5 ve 8 en malign potansiyel taşıyan vakalardır (39).

Recurrent Respiratory Papillomatosis (RPR): Sıklıkla yineleyen solunum sistemi papillomatozsidir. Doğum sonrası ve genç erişkinlerde olmak üzere iki pik yaş aralığı vardır. İnfantlarda ses kısıklığı, zayıf ağlama ve stridor, taşipne, göğüs çekilmeleri, burun kanatlarında çekilme gibi parsiyel hava yolu darlığı belirtileri siktir. Kronik öksürük, boğulma nöbetleri, tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları, gelişme geriliği diğer belirtileridir. Sıklıkla astım, larenjit, bronşit, krup gibi durumlar ile karıştırılır (11) ve sıklıkla tanı öncesi birçok sağlık kurumu müracaatı vardır. Vajinal doğum, <20 anne yaşı, ilk bebek risk faktör triyadıdır (47). Sezaryen tam olarak koruyucu değildir (48).

Çocukta en sık benign larengeal tümör olup doğum kanalından aktif pasajda edinildiği düşünülür (49). HPV 6 ve 11 siktir. İnsidans belirsizdir ancak ABD'de 100 bin çocukta 4.5 ve 100 bin erişkinde 1.8 olarak tahmin edilir. Benign olmasına karşın larenks obstrüksiyonu ve multiple ablasyon gereksinimi nedeni ile morbiditesi artmaktadır (49,50). Ek olarak nadiren papillomlar hızlı ve agresif büyüyerek akciğerlere yayılabilir ve malign transformasyona uğrayabilir.

RRP ABD'de çocuklarda 4.3/100 bin, erişkinlerde 1.8/100 bin olarak görülür (2). HPV 6 veya 11 ile infekte genital enfeksiyonlu kadından doğan 1/400 yenidoğanda subsequent RPR olacaktır (2).

Anormal servikal sitoloji: Düşük riskli HPV'lerde anormal servikal smear oranı %10-25'tir. ASC-US ve LSIL en sık görülenlerdir. Nadiren HSIL, AGC/AGCUS ve kanser görülmektedir. Sitolog veya patolog hücre morfolojisine göre smear sonucunu düşük riskli HPV veya yüksek riskli HPV olarak ayırım yapamaz. ASC-US ve LSIL yönetimi ilgili yönetim algoritmalarına göre yapılır (42).

**Yüksek riskli HPV (HR-HPV) tipleri ile ilişkili klinik durumlar:** Yüksek riskli HPV birçok hastada sıklıkla geçici enfeksiyon yapar. Düşük risklilere göre daha uzun sürmesine karşın genellikle spontan olarak 2-3 yılda geriler (42). Persistan enfeksiyonları ise anogenital kanserler ve özellikle serviks kanseri ile ilişkilidir (42). Bu ilişki erkeklerdeki anal kanser de dahil olmak üzere kadınlarda çok daha yüksektir.

Geniş siğiller (flat warts): Bowenoid papulozis veya "warty VIN" olarak da bilinirler ve sıklıkla yüksek riskli HPV'ler ile görülürler. Genital ciltte hafif yükselme, keratinizasyonlu veya keratinizasyon olmaksızın, papüller veya maküler kahverengi, gri veya mavi pigmentasyon şeklinde olabilirler (42).

Servikal kanser ve öncül lezyonları: Bu konu hakkında geniş bilgi ilgili bölümde verilmiştir.

Vajinal Kanser ve Vulvar Kanser: Global olarak sık olmayan kanserlerdir. Servikal kanserin aksine eksternal genitalia'nın tüm kanserleri HPV enfeksiyonu ile ilişkili değildir. Vulvar intraepitelyal neoplazinin %87'si, vulvar kanserlerin %29-43'ü, vajinal intraepitelyal lezyonun %69-100'ü, vajinal kanserin %70'i, HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (51-54). HPV 16 ve 18 HPV pozitif vulvar kanserlerin %35-77'sinden, HPV pozitif prekanseröz vulvar lezyonların %75-80'ninden, HPV pozitif vajinal kanserlerin ve prekanseröz lezyonların %60'ından sorumludur (51,52).

Birçok vulva kanseri vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) üzerinden gelişir. Bazı VIN lezyonları unifokal, bazıları multifokaldir. Hiper veya hipopigmente olabilirler. Ülsere olup kanayabilirler. Siğil şeklinde veya hafif yassı olabilirler. Kaşıntıya neden olurlar, dolayısı ile klinik prezantasyonda kaşıntı sıklıdır. Birçoğunda anormal servikal smear öyküsü olabilse de hepsi HPV ile ilişkili değildir. Yaklaşık yarısı liken sklerozis, liken planus veya liken simpleks üzerinde gelişir. Ayırıcı tanıda nevüsler olabilir. Birçok lezyon asemptomatiktir. Bundan dolayı spekulum muayenesinden önce dikkatli vulvar muayene gerekir. Şüpheli durumlarda biyopsi gerekir. Sigara bırakılmalıdır (51,52).

HPV negatif eksternal genital kanserlerin tersine, HPV ilişkili vulvar kanserler daha genç yaşlarda, keratinize patolojiden ziyade bazaloid, p53 mutasyonu içermeyen ve seksüel risk faktörleri ile ilişkili olan kanserlerdir (39). HPV ilişkili vajinal kanserler de benzer özellikler taşırlar ancak vajinal kanserin HPV ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (53).

Vulva kanseri nadirdir (yıllık yeni tanı 0.5-1.5/100 bin). Vakaların %20-50'in HPV ile ilişkilidir ve gençlerde daha sıktır. Vajen kanseri daha da nadirdir (yıllık yeni tanı 0.3-0.7/100 bin) ve %40 vakada HPV ilişkilidir (2).

Anal Kanser: Anüs transformasyon zonu içerir. Anal kanser defekasyon zorluğu, kanama veya ağrı ile belirti verebilir. Bu noktada birçok vaka geç evrededir. Yüksek rezolüsyonlu anoskopi önemli lezyonların tanısını ve biyopsiye imkan tanır. Açık anoskopi büyük lezyonların tanısında faydalıdır ancak intraepitelyal lezyonlarda yardımcı olmaz.

Genel popülasyonda nadirdir, ancak ABD gibi bazı zengin kaynaklı ülkelerde insidans artış görülmüştür (39). Tip 16 ve 18 anal kanser ve prekanseröz lezyonların yaklaşık %90'ından sorumludur (39). MSM'lerde, özellikle HIV pozitiflerde, insidans yüksek olmasına karşın kadınlarda insidans erkeklerden daha fazladır (39).

Penil kanser ve öncül lezyonları: Global olarak nadir olmasına karşın Afrika, Güney Amerika ve Asya'da erkek kanserlerinin %10 kadarını teşkil eder (83). Yıllık yeni tanı 1/100 bindir. Hepsi HPV ilişkili değildir. Tip 16 ve 18 vakaların yaklaşık %35-40'ından sorumlu olup %70-80 vakada HPV pozitifdir (54). HPV pozitif vakalar daha erken yaşta, bazaloid tipte, p53 mutasyon içermeyen ve seksüel risk faktörleri ile ilişkilidir.

Orofarengeal kanserler: HPV baş ve boynun skuamöz karsinomlarında rol oynar. Penil ve vulvar kanser gibi oral kanserler de iki geniş kategoriye ayrılır:

HPV ilişkili ve HPV ilişkisiz kanserler.

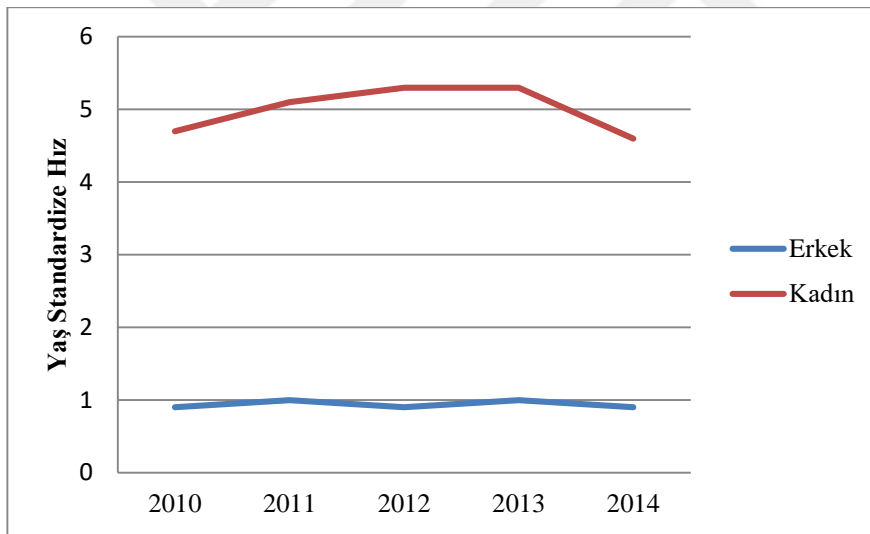
HPV ilişkili olanlar primer olarak orofarenkste ve dil tabanında ve tonsillerde görülür (39). Ayrıca HPV larenks kanserleri ile de ilişkilidir (94). HPV ilişkili orofarengeal kanserler ilişkisiz olanlardan daha genç yaşlarda görülür ve seksüel risk faktörleri ile ilişkilidir (39). Tersine HPV ilişkisiz kanserler primer olarak alkol ve sigara kullanımı ile ilişkili olup sıklıkla p53 mutasyonları eşlik eder. ABD'de HPV ilişkili kanserlerde artış, ilişkisiz olanlarda azalma görülmekte ve ilişkili kanser insidansı diğerini geçmektedir (39). Yaş ve cinsiyet eşleştirmeli bir vaka kontrol çalışmasında (130 vaka) yeni tanı konmuş baş-boyun skuamöz karsinomu,

orofarengal malignansi seksüel davranışlar, orofarengal HPV enfeksiyonu ve HPV 16 pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (39).

Ağız ve orofarenks kanserleri sigara ve alkol kullanımına göre dünya genelinde varyasyon gösterir. Erkeklerde en yüksek oranlar kuzey ve doğu Fransa'da, kadınlarda Hindistan ve Pakistan'dadır. Bu kanserlerde HPV sigara ve alkol kullanımı ile birlikte risk faktörlerindedir. Orofarengal kanserlerin %20'si, larengeal ve özafageal kanserlerin %10'nunda HPV ilişkisi mevcuttur (55).

### Ülkemizde HPV İlişkili Kanserler

HPV'ye bağlı kanserler erkek kanserlerinin %1, kadın kanserlerinin ise %5-10'undan sorumludur. Ülkemiz verileri incelendiğinde, HPV ile ilişkili kanserlerin kadınları daha çok etkilediği, kadınlarda erkeklerin yaklaşık 5 katı HPV ilişkili kanser olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 14).



**Şekil 14: HPV ile İlişkili Kanserlerin Yaşa Standardize Hızlarının Cinsiyete Göre 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı** (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010-2014) (Dünya Standart Nüfusu, 100 bin kişide) Kadınlar için: Serviks, orofarenks, anüs, vulva ve vajine Erkekler için: Orofarenks, anüs, penis (3)



## SERVİKS KANSERİ

### Sıklık ve Mortalite

Servikal kanser (CC) kadınlarda en sık 4.kanser, genel olarak 7.en sık kanserdir. 2012 yılında 528 bin ve 2020’de 609 bin yeni vaka tahmin edilmektedir. Karaciğer kanseri gibi büyük çoğunluğun (yaklaşık %85) kadın kanserlerinin %12 kadarını oluşturduğu, az gelişmiş ülkelerdedir. En yüksek riskli bölgeler (yaş standardize risk> 30/100 bin) Doğu Afrika (47.7), Melanezya (33.3), Güney Afrika (31.5) ve Doğu Afrika (30.6) iken en düşük oranlar Avustralya/Yeni Zelenda (5.5) ve Batı Asya (4.4)’dadır (1. Gelişmekte olan ülkelerde en büyük ve tek kanser nedeni yaşam yılı kaybı nedenidir. (2.7 milyon yıl) (2).

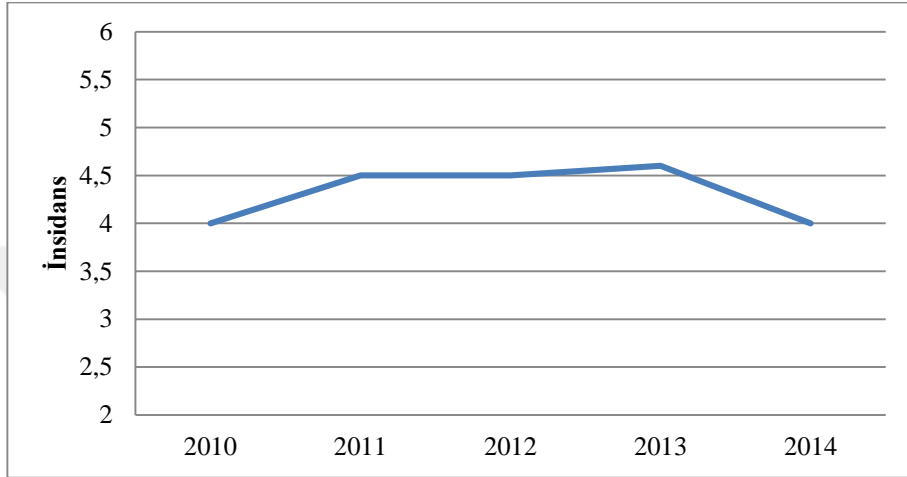
2018 yılında ABD’de 13240 invaziv servikal karsinom (İCC) tanısı ve 4170 ölüm tahmin edilmiştir (98). 2005-2014 yıllarında total insidans sabittir. 2006-2015 arasında ölüm oranı yılda %0.8 düşmüştür (56). Bu düşüş Pap teste bağlanmıştır.

Birçok serviks kanseri skuamöz kanserdir, ancak başarılı Pap smear tarama yapılan batılı ülkelerde Pap smear taramanın adenokarsinom ve öncüllerini taramadaki yetersizliği nedeni ile adenokarsinom oranı relatif olarak artmaktadır. Kanada’da yeni tanı konan serviks adenokarsinom oranı 1.83/100 bindir (2).

2014 yılı ülkemiz verilerine göre serviks kanseri tüm yaş gruplarında kadın kanserlerinin % 2.4ünü teşkil eder ve dokuzuncu sıradadır. 25-29 yaş arasında % 3.6 ile dördüncü, 50-69 yaş grubunda %2.3 ile dokuzuncu sıradadır. <24 ve >70 yaş gruplarında ise ilk on kadın kanseri arasında yer almamıştır. 2010-2014 yılları arası yaş standardize insidans hızları şekil 15’te gösterilmiştir (3). Serviks kanserlerinin tanı anındaki evre dağılımları: lokalize hastalık % 54.4 bölgesel hastalık %34.4, uzak metastaz %11.2’dir (Şekil 15) (3).

İnvaziv skuamöz hücreli serviks karsinomu İSCC öncülleri olan ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) veya displazi olarak bilinen lezyonlardan gelişir. CIN histolojik olarak hafif displazi (CIN1), orta displazi (CIN2) veya şiddetli displazi (CIN3) olarak gruplanır. Birçok hafif ve orta lezyon geriler. Sitolojik olarak da Bethesda sistemine göre: önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, LSIL, (sitolojik atipi ve CIN1 içerir), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL, (primer olarak CIN2,3, karsinoma in situ) (9).

CIN'den invaziv kanser gelişim süreci yavaştır ve yıllar, dekadlar sürer (101). Bu yavaş süreç preinvaziv safhada lezyonların saptanmasına olanak verir. Bununla birlikte birçok preinvaziv lezyonun (özellikle LSIL'ların) kansere ilerlemeyeceği düşünüldüğünde (57) taramaların ihtiyaç göstermeyen kadınlarda da tedavi ile sonlanabilmektedir.



**Şekil 15: Kadınlarda Görülen Serviks Kanserin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı** (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010-2014) (Dünya Standart Nüfusu, 100 bin kişide) (3)

Servikal kanser mortalitesi yaş ile artarken (58), CIN prevalansı en yüksek 20'li, 30'lu yaşlardadır. 30'lu yaşlarda mortalite nadirdir. 65 yaş üzeri daha önce tarama yapılan kadınlarda HSIL nadirdir. ASCUS'ların %70'i ve CIN1 lezyonları 6 yılda gerileyebilirken, CIN1 lezyonlarının %6'sı CIN3 veya daha kötü lezyona ilerler. CIN3 vakalarının %10-20'i invaziv kansere ilerler (57,59).

Servikal kanser mortalitesi siyahi ırkta 65 yaş altında benzer yaş grubundaki beyazlardan %40 yüksektir. 65 yaş üzerinde bu yükseklik %150'dir (58). Bununla birlikte düzenli taramaları olanlarda mortalite düşüktür.

### **Risk Faktörleri**

#### **Risk arttıran faktörler**

**HPV:** Skuamöz intraepitelyal lezyon ve malignite gelişimi için risk faktörlerini değerlendiren epidemiyolojik çalışmalar seksüel geçişli bir karsinojen ortaya koymuştur (4). HPV'nin servikal kanserlerin tamamında primer enfeksiyöz etyolojik ajan olduğu kabul

edilmiştir (5,6). Herpes simpleks-2 (HSV2) ve Chlamydia trachomatis de diğer seksüel nedensel faktörlerden olabilir (60).

Onkojenik tipler ile enfeksiyon viral DNA'nın konak genomuna entegrasyonu, hücre çoğalması ile ilişkiye geçmesi ve kanser ile sonlanabilir. Mekanizmada E6 ve E7 proteinlerinin normal hücre regülasyon fonksiyonu ile entegrasyonuna bağlıdır. Servikal displazi ile selüler değişiklikler için onkojenik HPV virusleri gereklidir. Pap smear testi progresyondan önce değişikliklerin saptanıp anormal hücrelerin ablasyonuna müsaade eder (2).

Serviks kanseri için yüksek riskli HPV gerekli, ancak yetersiz nedendir. Birçok yüksek riskli HPV kanseröz veya prekanseröz lezyonlara dek sessizdir. Kanser spontan veya postkoital kanamaya neden olabilir. Viral test semptomatik enfeksiyonu sitolojiden daha kolay tespit edebilir. Birçok prekürsör lezyon Pap smear veya viral test ile ortaya konabilir.

HPV ile servikal kanser arası güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Birçok serviks kanser vakası HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (61). 1918 vakanın analizinde vakaların %90.7sinde HPV DNA tespit edilmiştir. Daha sensitif metodlar ile bu oran % 96,6 olarak belirtilmiştir. Azalan sıraya göre en çok görülen tipler 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 ve 35'tir. Epidemiyolojik ve filogenetik çalışmalara göre 30 genital enfeksiyon için yüksek riskli tip belirlenmiştir:

- Yüksek risk: (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, ve 82)
- Olasılıkla yüksek risk: (26, 53, and 66)
- Düşük risk: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, and CP6108 (2,59)

CIN ve CC gelişimi için HPV mevcudiyeti şart değildir ancak gerekli bir faktördür (62). CIN ve invaziv kanser vakalarının %97'den fazlasında özellikle genotip 16,18,31,45 olmak üzere HPV tespit edilmiştir; (63) diğer risk faktörlerine göre HPV enfeksiyonu premalign lezyonların gelişimi için daha yüksek relatif riske sahiptir ve lezyondaki HPV tipi lezyonun progresyonu ile ilişkilidir; (1) CIN 3, HPV 16 veya 18 ile 2 yıldan uzun kronik servikal enfeksiyon ile yüksek ilişkilidir (1) HPV ile vulva, vajina, penil kanser, anal kanser ve daha az sıklıkta olmak üzere oral kanser ve larinks, özafagus ve solunum yolları karsinomları arasında birlikteliği vardır (1).

Yüksek derece CIN ve kanser progresyonunda HPV DNA'nın konak hücre kromozomuna integrasyonu ile ilişkilidir (64). İntegrasyon invaziv karsinomların çoğunda

görülürken, premalign veya benign lezyonlarda nadirdir. İntegre ve epizomal formlar aynı hücrede bulunabilir. Viral integrasyon için konak genomunda selüler onkogenез ile yakınlığı olan birden fazla tutunma noktası bulunur. İntegrasyon E1, E4, L1 ve L2 genlerini etkiler ancak E6 ve E7'yi asla etkilemez. Viral integrasyon her zaman malign transformasyon için gerekli değildir, bundan dolayı bazı LR-HPV enfeksiyonları skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilidir. Bu durumlarda virus içeren hücrelerde epizomal olarak kalır ve genomda delesyon ve mutasyon olur.

CC, HPV DNA'nın servikal örneklerde persiste ettiği, tedavi edilmemiş servikal HPV enfeksiyonunun nadir olan son evresidir (65). Persistans (>2 yıl) CC gelişimi için gerekli bir olaydır. Persistans HPV taşıyıcılarının orta yaş civarında tahmin edilen oranı %4-10 kadardır ve bunlar CC ve olasılıkla HPV ilişkili diğer kanserler için yüksek risk altındadırlar.

Enfeksiyonun persiste olma sürecini yönlendiren altta yatan endojen ve eksojen faktörler belirsizliğini korumaktadır. HPV teması ile kanser gelişimi arasında 2-4 dekad vardır (1). Dolayısı ile başlangıç enfeksiyonu ve servikal kanser öncül lezyonları tarama için hedeftir.

Costa Rica'da toplum tabanlı bir çalışmada HSIL ve invaziv lezyonların %80'i 13 onkojenik HPV tipinden biri veya fazlası ile ilgili bulunmuştur (66). HSIL'ların ve invaziv kanserlerin %50'sinde HPV 16 görülmüştür. HPV 18 invaziv hastalıkların %15inde, HSIL'ın %5inde görülmüştür. Bu da HPV 18'in daha agresif rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

**İmmüsupresyon:** Birçok HPV enfeksiyonu konak immün sistemi ile yok edilir. İmmüsupresyon artmış servikal neoplazi riski ile viral persistansa yol açar. ABD'de 13.690 human immunodeficiency virus (HIV) enfekte kadın 5 yıl takip edilmiş, invaziv CC oranı HIV enfekte kadınlarda enfekte olmayanlardan 4 kat yüksek olarak 26/100 bin tespit edilmiştir (67). HIV pozitif kadınlarda en yüksek invaziv CC riski en düşük CD4 lenfosit sayısı olanlardadır. Organ transplantasyonlu vakalar da risk altında olup bir meta-analizde riskin 2 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir (68).

**Erken yaş seksüel aktivite ve yüksek partner sayısı:** Hemen hemen tüm CC vakalarında HPV enfeksiyonu gerekli neden olarak kabul edilmekte bu enfeksiyonun primer geçişi seksüel temas ile gerçekleşmektedir. Erken yaş cinsel ilişki ve hayat boyu artmış partner sayısı CC gelişimi için risk artışı ile ilişkilidir. 12 kohort ve vaka-kontrol çalışmasının sonucuna göre 17 yaş ve altı ilk cinsel ilişkide risk 21 yaş üzerinde olanlara göre anlamlı

oranda yüksektir (skuamöz kanser için relatif risk [RR], 2.24; %95 güven aralığında [CI], 2.11–2.38 ve adenokarsinom için RR, 2.06; %95 CI, 1.83–2.33). Benzer sonuçlar ömür boyu partner sayısı ile ilişkili de görülmüştür ve buna göre 6 ve üzerinde partner sayısı olanlarda risk tek partnerli olanlardan yüksektir (skuamöz kanser için RR, 2.98; %95 CI, 2.62–3.40 and adenokarsinom için RR, 2.64; %95 CI, 2.07–3.36) (69).

**Yüksek parite:** Yüksek parite uzun zamandan beri CC için risk faktörü olarak görülmekte ancak parite ile HPV arası ilişki bilinmemektedir. 25 epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre (16.563 CC, 33.542 kontrol) term gebelik sayısı ilk gebelik yaşına bakılmaksızın artmış risk ile birliktedir. Bu analiz HR-HPV ile enfekte kadınlar ile sınırlı tutulduğunda da benzerdir (RR, 4.99; %95 CI, 3.49–7.13  $\geq 7$  gebelik vs. 0 gebelik; linear trend test  $\chi^2 = 30.69$ ;  $P < .001$ ) (70).

**Uzun süre OKS kullanımı:** Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı (OKS) CC için risk faktörü olarak görülmekte ancak OKS ile HPV arası ilişki bilinmemektedir. 5 yıllık kullanımda hiç kullanmayanlar ile fark yoktur (odds ratio [OR], 0.73; 95% CI, 0.52–1.03). 5-9 yıl kullananlarda OR 2.82 (95% CI, 1.46–5.42),  $\geq 10$  yıl kullananlarda OR 4.03 (95% CI, 2.09–8.02) (71). 24 epidemiyolojik çalışmanın sonuçları OKS kullanımı ile CC risk artışını süre ile orantılı olarak konfirme etmiştir. Risk kullanımın kesilmesi ile azalmakta ve 10 yılda normal seviyeye inmektedir (72).

**Sigara maruziyeti:** Sigara kullanımı skuamöz hücreli CC riskini artırır (4,73). Bu risk süre ve miktar ile de artar. Sigara içenlerde çevresel maruziyet de olabilir ve hiç içmeyenlerden ve maruz kalmayanlardan 4 kat risk artışı vardır (4). HPV enfekte kadınlarda sigara miktarı ile HPV tipleri değerlendirilmiş ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır (73).

**DES maruziyeti:** Diethylstilbestrol (DES) sentetik östrojen olup tarihsel olarak gebelerde düşük riski ve erken doğuma karşı kullanılmıştır. DES kullanan annenin çocuklarında vajinal clear cell karsinom ve CC risk artışı mevcuttur (standardize insidans oranı, 24.23; 95% CI, 8.89–52.74); bu risk kadının 40'lı yaşlarına dek devam eder (74). Genel popülasyona kıyasla relatif risk yüksek olsa da bu tip kanserler yine de nadirdir; DES maruziyeti olan 1000 kız çocuğunda 1 clear cell karsinom gelişir. DES maruziyeti ek olarak servikal displazi için de risk faktörüdür. 3 kohort çalışma sonuçlarına göre (the Diethylstilbestrol Adenosis study, the Dieckmann study, and the Women's Health Study., DES maruziyeti olan 4500'den fazla kadın) DES maruziyeti olan kadınların %6.9'da,

olmayanlarda %3.4 CIN2 ve üzeri lezyon görülmüştür (risk oranı, 2.28; 95% CI, 1.59–3.27) (75).

### **Risk düşürdüğüne ilişkin yeterli kanıt bulunan faktörler**

**Seksüel aktivite yokluğu:** Hemen hemen tüm CC vakaları HPV ile ilişkilidir ve HPV geçişi seksüel yol ile olur. Bundan dolayı erken yaşta seksüel aktivite ve yüksek partner sayısı artmış risk ile birlikte (76). Hayat boyu seksüel aktivite yokluğu CC gelişim riskini hemen hemen tamamen azaltır.

### **Risk düşürdüğüne ilişkin yeterli kanıt bulunan uygulamalar**

**Cinsel ilişkide bariyer metod kullanılması:** Bariyer korunma metodları CTHB'a karşı korunma ile varsayımsal olarak skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) insidansında azalma ile birlikte (77). 18-22 yaş arası kadınlarda HPV korumasında kondomun değerlendirildiği prospektif çalışmada kondom kullananlarda vulvovajinal HPV enfeksiyonlarında düşüş saptanmıştır. 8 aylık süreçte kondom kullanım oranı %100 olanlarda HPV enfeksiyon oranı 37.8/100 kadın/yıl oran, <%5 olanlarda 89.3/100 kadın/yıl olarak saptanmıştır (p trendi=0.005). %%100 kondom kullananlarda SIL tespit edilmemiştir (77).

**HPV aşılı:** HPV'nin CC'deki etiyolojik rolü nedeni ile aşılarda CC için primer koruma stratejisi olarak geliştirilmiştir. 2006 yılında geç protein L1'e karşı antikör aracılı immunitiyi indüklemek üzere geliştirilen kuadrivalan (HPV 6,11,16,18) Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Bivalan (HPV 16-18) 2009'da, 9 HPV tipini hedef alan aşı ise 2014'te onay almıştır. Gebelikte aşılamanın yan etkileri olmadığı bildirilmiştir (78).

Onkojenik HPV tipleri ile enfeksiyon CC gelişimi ile ilişkilidir. Onkojenik HPV tipleri ile enfeksiyona karşı aşılamanın CC insidansında azalma potansiyeli vardır. HPV 16'ya karşı boş viral kapsidler içeren (virüs like particles, VLP) aşı persistan HPV enfeksiyonlarına karşı test amaçlı geliştirilmiştir.

Çok merkezli çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 16-23 yaş arası 2391 kadın randomize olarak 40 µg HPV-16 L1 VLP ve plasebo kollarına ayrılmıştır (1.gün, 2.ay,6.ay). Pap test ve genital örnekler (HPV DNA için) 1.gün, 7.ay ve sonra 48 boyunca 6 ayda bir alınmıştır. Servikal biyopsi ve kolposkopi endikasyon durumlarında yapılmıştır. Serum HPV 16 antikör titreleri başlangıçta, 7.ayda ve sonra 6 ayda bir bakılmıştır. 1505 kadın (755 aşı, 750 plasebo) 7.ay takibi tamamlamıştır. İmmünizasyon sonrası HPV titreleri 7.ayda pik

yapmış, 18.aya dek düşüşe geçmiş ve 30.ayda stabilize düzeye gelip 48.aya dek sürmüştür. Aşılı kadınlarda CIN görülmezken plasebo grupta 12 vakada izlenmiştir (6 CIN2, 6 CIN3). HPV 16 enfeksiyonu aşılı olan 7 kadında, plasebo grubundaki 111 kadında en az 4 ay persiste etmiştir (79).

Uluslararası çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 15-25 yaş arası, normal servikal sitolojili, HPV 16-18 ve diğer 12 onkojenik tip negatif olan 1113 kadın bivalent aşı ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. 0,1 ve 6 aylarda servikal sitoloji ve servikovajinal örnekler bakılmıştır. 6.4 yıl takip uygulanmıştır. 12.ayda HPV persistansı 0/401 (aşı grubu) ve 20/372 (plasebo grubu) olarak bulunmuştur (aşı etkinliği %100, 95% CI, 81.8–100). CIN2 ve üzeri tanı aşılı grubunda 0/481, plasebo grubunda 9/470 olup aşı etkinliği %100'dür (95% CI, 51.3–100) (80).

Kuadrivalan aşı birkaç ülkeyi içeren, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada 15-26 yaş arası 17622 kadın ile değerlendirilmiştir (FUTURE I and II) (81). 0,2 ve 6 aylarda HPV aşısı veya plasebo uygulanmıştır. İki analiz rapor edilmiştir. Bir grup HPV negatif (14 HPV tipi), ikinci grup seksüel aktif grup (intention-to-treat, ITT). Sonlanma noktaları HPV 16-18 ilişkili, CIN2, CIN3, adenokarsinoma in situ veya invaziv kanserdir. Çalışma sonuçları tablo 3'te verilmiştir:

**Tablo 3: Kuadrivalan HPV aşısı etkinliği (1)**

<b>Populasyon</b>	<b>Nokta tahmini ve 95% CI</b>
HPV negatif populasyon için HPV-CIN3	HPV 6,11,16 veya 18 ile ilişkili lezyonlarda %100 (90.5%–100%)
ITT CIN 3	HPV 6,11,16 veya 18 ile ilişkili lezyonlarda 45.3% (29.8%–57.6%)

*CI = confidence interval; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; HPV = human papillomavirus; ITT = intention-to-treat*

Bu çalışma Pap sonuçlar ve sonraki diagnostik prosedürlerde azalmış oranı göstermiştir. Çalışma sürecinde invaziv kanser görülmemiştir.

9'lu VLP aşısı (9vHPV) 14215 vaka ile başka bir uluslararası çalışmada değerlendirilmiştir. Bu aşı kuadrivalan aşısı (qHPV; 6,11,16,18) ve ek olarak 5 onkojenik tip

daha (31, 33, 45, 52, 58) içerir. 16-26 yaşlarında, hayat boyu partner sayısı <5 kadın 3 x IM (1.gün, 2.ay,6.ay) qHPV veya 9vHPV uygulanmıştır. Vakalar 5 yıl boyunca 6 ayda bir değerlendirilmiştir. Yüksek dereceli servikal, vulvar, vajinal hastalık gruplarda benzerdir (14/1000 kadın/yıl), fakat HPV 31,35,45,52,58'e bağlı hastalık oranı 9vHPV grubunda daha düşüktür (0.1/1000/yıl vs. 1.6/1000/yıl). Enjeksiyon sahası yan etkileri 9vHPV grubunda fazladır (82). Bu çalışmada belirtilmemiş olmasına karşın HPV aşılması daha gençlerde, seksüel aktiviteden önce daha optimaldir.

Tüm HPV aşısı formları CDC tarafından ABD'de 15 yaş altı adolesanlara, en az 6 ay ara iki doz olarak önerilmektedir. Daha ileri yaşlarda CDC önerisi orjinal üçlü dozdur. Daha düşük doz şeması ile benzer etki sağlanıp sağlanamayacağı hakkında yeni çalışmalar vardır. Başlangıçta HPV negatif vakaların 4 yıllık takipleri boyunca üçlü, ikili veya tekli HPV aşısı dozlarında insidental HPV 16/18 tespiti veya insidental persistan enfeksiyon oranları arasında farklılık görülmemiştir (the Costa Rica Vaccine Trial and the PApilloma TRIal against Cancer In young Adults [PATRICIA] Trial). Persistan HPV 16/18 enfeksiyon oranları üçlü aşılama 89.1 % (95% CI, 86.8%–91.0%), ikili aşılama 89.7% (95% CI, 73.3%–99.8%), tekli aşılama 96.6% (95% CI, 81.7%–99.8%)'dir (83). Yine başka bir çalışmada üçlü ve ikili 9vHPV aşısı 15 yaştan küçük adolesanlar ile değerlendirilmiştir. Antikor cevabı açısından iki grubun birbirlerine üstünlüğü görülmemiş ve şu an ki kanıtları ışığında ikili dozun bu yaş grubunda uygun olduğu belirtilmiştir (84).

L1/2 HPV aşısının aksiyon mekanizması bazında hali hazırda var olan enfeksiyonlara etkisi yoktur. FUTURE II çalışması başlangıçta HPV pozitif vakalarda aşısı etkinliğinin önemli oranda düşük olduğu gösterilmiştir (HPV 16 veya 18 ile ilişkili lezyonlarda %44 ve diğer HPV tiplerinde %17 vs %98, tablo yukardaki) (81). Ek olarak randomize kontrollü çalışmaların analizi HPV 16/18 aşılamanın 18-25 yaş arasında başlangıçta HPV pozitif olan kadınlarda viral klirens üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir (85).

Tip spesifik aşılar, eğer invazif kanseri önlemede başarılı olursa, sadece bir tip için koruma sunacak, bu oran dünya çapında değişecektir (86). 25 ülkede düzenlenen çok merkezli bir vaka kontrol çalışması en sık 7 HPV tipini içeren aşının dünya genelinde CC'e karşı %87 koruma sağlayabileceği tahmin edilmiştir. İkili aşılama bu oran %71'dir (86).



Avustralya’da ulusal aşılama programı öncesi (2005-2007 yılları arasında) 202 kadın, aşılama programı sonrası (2010-2012 yılları arasında) 1058 kadın ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma aşı ile ilişkili HPV tipleri için tam aşılanmış kadınlarda 0.07 prevalans oranı saptamıştır ((95% CI, 0.04–0.14; P < .0001). Ayrıca aşısız kadınlarda daha küçük fakat istatistiksel anlamlı büyüklükte (0.65) koruma saptanmıştır (toplumsal immunité) (95% CI, 0.43–0.96; P < 03) (87).

Bu veriler, bu popülasyondaki toplumsal bağışıklığın, heteroseksüel erkekler arasında, genital siğillerde, aşılanmış kadınların cinsel partnerlerini içeren bir grupta bir azalma olarak ortaya çıktığını gösteren önceki sonuçları güçlendirmektedir.

Veriler ayrıca kuadrivalan aşı tarafından doğrudan hedeflenmeyen ancak yeni nonvalan aşıda yer alan karsinojenik tiplere karşı çapraz korumayı önermiştir (87).

### **Servikal Kansere Taramaları**

**Pap test:** Pap testin CC nedenli mortaliteyi azalttığına ilişkin observasyonel geniş veri bulunmaktadır. İyi dizayn edilmiş ve uygulanmış tarama programları sonrası servikal kanser mortalitesinde keskin düşüş görülmüştür (88). İzlanda’da 20 yıldan fazla sürede %80, Finlandiya ve İsveç’te %50 ve %34 düşüş görülmüştür (150,154). ABD ve Kanada’da da benzer azalmalar rapor edilmiştir. Serviks kanseri insidansı ve mortalitesindeki azalmalar taramanın yoğunluğu ile orantılıydı (88,89).

Vaka kontrol çalışmaları hiç taranmamış kadınlarda invaziv skuamöz kanser (İCC) riskini 3-10 kat fazla göstermektedir (90,91). Ek olarak risk son taramadan sonra geçen uzun zaman, azalmış tarama sıklığı ile de ilişkili olarak artmaktadır (92). Bununla birlikte 2-3 yılda bir tarama ile yılda bir tarama arasında anlamlı fark yoktur (92).

Tek test ile yüksek dereceli lezyon saptanma olasılığı %55-80’dir (93). CC’in yavaş gelişiminden dolayı regüler Pap testin sensitivitesi daha yüksektir.

Pap smear sensitivite ve spesifitesinin tespiti için “pozitif” tanımın belirlenmesi gerekir. Pratikte sıklıkla ASCUS test pozitiflik sınırı, CIN1 referans sınır olarak kabul edilir. Bu kombinasyon %68 sensitivite ve %76 spesifite verir. LSIL test sınırı, CIN2-3 referans sınır kabul edildiğinde bu oranlar %70-80 ve %95’tir (94).

Pap test tutarlılığı için önemli bir faktör spesimen yeterliliğidir. Yeterli deneyim ve cytobrush gibi tekniklerin kullanımı sensitiviteyi arttırabilir.

Yeni teknolojiler: Sıvı bazlı sitoloji gibi (örn: ThinPrep) sensitivite artışı için geliştirilmiştir. Sıvı bazlı sitolojinin bir avantajı aynı örnekten HPV teste imkan tanınması, bir dezavantajı ise daha pahalı olmasıdır. Sıvı bazlı sitoloji ile CC mortalitesinde konvansiyonel Pap'a göre CC mortalitesinde azalma olduğunu gösteren çalışma yoktur.

Tarama sıklığı: Hangi sıklıkta tarama yapılmasına ilişkin konu kapsamında önemli çalışmalardan birinde (95) 2561 başlangıç Pap test normal olan kadınlar değerlendirilmiştir (ortalama yaş 66.7). 2 yıl içinde 110 kadında anormal Pap tespit edilmiştir. CIN2-3 veya İCC görülmemiş, sadece 1 kadında CIN1-2 görülmüştür. Başlangıç negatif test sonrası 1 yılda pozitif prediktif değer (PPV) %0, 2 yılda % 0.9dur. Otörler negatif test durumunda 2 yıl içinde Pap testin yapılmasını önermiştir.

ABD'de Pap test ve HPV DNA kotesti değerlendiren geniş çaplı (n=332 bin) bir prospektif kohort çalışmada 30 yaş ve üzerinde negatif Pap testin 5 yıl boyunca CIN3 veya kanser (CIN+) gelişimi için düşük risk ile ilişkisi gösterilmiştir (kümülatif insidans 3.ve 5.yılda CIN3+ sırası ile %0.17 ve %0.36) (96). Başka bir çalışma her yıl tarama ile 3 yılda bir taramaya göre CC mortalitesinde biraz daha fazla azalma sağlanabildiği belirtilmiştir (97). Avustralya'daki başka bir çalışmada 2 yılda bir ve 3 yılda bir taramalar arası fark görülmemiştir (98).

Benign nedenlerle histerektomize veya serviks çıkarılmış kadınlarda Pap test ile önemli anormallik olasılığı azdır. Çalışmalarda bu vakalarda yüksek dereceli vajinal lezyon veya vajinal kanser oranı <1/1000 test olarak gösterilmiştir (99). Bu durumda tarama ile vajinal kanser mortalitesinde azalma sağlandığını gösteren çalışma yoktur.

**HPV test:** Non invaziv skuamöz servikal hücre anormallikleri hücresel değişimlerin derecesi ve epitelyumun ne kadarının anormal hücreler ile kaplandığına göre CIN-1, CIN-2, CIN-3 olarak histolojik derecelere ayrılırlar. CIN3 makul oranlarda tekrarlanabilir bir tanıdır ve tedavi edilmezse, yıllar içinde yaklaşık %30 oranında invaziv kansere yakalanma riski vardır (100). CIN2 tanısı tanı koyanlar arasında bile tekrarlanabilir olması açısından kötüdür (101) ve biyolojik davranışı değişkendir. Bundan dolayı klinik çalışmalarda CIN3 daha titiz bir sınır noktası iken CIN2 tedavi için daha güvenli bir sınır noktasıdır.

Hemen hemen tüm CC ve CIN2-3'ler 15 HPV genotipi ile ilişkilidir. Karsinojenik tipler ile enfeksiyon sık olsa da özellikle genç kadınlarda önemli bir kısmı 1-2 yıl içinde kendiliğinden temizlenir. Bundan dolayı taramalara HPV testinin eklenmesindeki zorluk geçici HPV enfeksiyonları ve regrese olabilecek servikal değişimler ile refere edilen hasta sayısının minimize edilmesi CIN2 veya CIN2+ tespitinde dengenin sağlanmasındadır.

FDA birçok HPV teste onay vermiştir. Bunların da birçoğu onkojenik HPV tiplerinde DNA tespitine dayanır. Bir tanesi de HPV RNA tespit eder. HPV testleri belirsiz sitoloji sonuçlarında ikinci test olarak 30 yaş ve üzeri kadınlarda sitoloji ile birlikte primer taramada kullanılmak üzere ve onay almıştır (102). Düşük riskli HPV tiplerinin taranması CIN2 veya 3 gelişimi olabilecek kadınları tanımlayamaz (103).

Örnek toplanması, transport, koruma: HPV tespiti için uygun örnekleme lokalizasyona göre sitoloji veya biyopsi ile hava ve su geçirmeyen sıklıkla sıvı taşıyıcıya konularak uygulanır. Fırçalar steril ve inerttir (durağan, kimyasal bileşim yapmayan). Pamuk, tahta spatula gibi naturel materyaller PCR inhibisyonu nedeni ile kaçınılmalıdır. %2 v/v'den fazla kan içeren materyaller de PCR inhibisyonu yapar (1).

Servikal fırça sitolojisinde servikal kanal hücrelerini toplamak için spesifik dizayn edilmiş fırça (endoservikal fırça veya sitobrush) kullanılır. Fırçanın 2/3'si endoservikal kanala sokulur ve nazikçe 90-180 derece arasında veya 5 kez saat yönünde rotasyon yapılır. Lezyon eğer ekstoservikte ise örnekleme o bölgeden yapılır. Kanlı örneklerden kaçınılmalıdır. Fırça sıvı taşıyıcıya sokulur (1)

Eğer fırça kolayca kırılıbiliyorsa baş kısmı içerde bırakılır. Bu mümkün değilse 10 kez taşıyıcı şişesinin dibine batırılır ve atılır (1).

Erkek ve kadında anal örneklemede fırça ile çeşitli rastgele alanlardan yapılır (1).

Erkeklerde glans penis, coronal groove ve distal üretradan üçlü örnekleme yapılır ve üç fırça da aynı şişeye ekilir. İdrar ve semen de kullanılabilir ancak sonuçlar daha zayıftır (1).

Bazı klinik durumlarda kondilom biyopsisi yardımcı olabilir (topikal tedaviye dirençli kondilom, etyoloji kesin olmayan kondilom gibi). Steril taşıyıcıda salin solüsyonlu gazlı bez üzerinde veya sıvı taşıyıcıda taşınabilir. Formalin PCR inhibisyonu nedeni ile kullanılmamalıdır (1).

Sıvı sitoloji taşıyıcı rutinde önerilendir. En sık kullanılanları Thin Prep® PreservCyt® Solution (Hologic Inc., Marlborough, MA, USA)'dır (1).

Örnekler hava-sıvı geçişine engel oluncak şekilde kapatılıp etiketlenmelidir. Çevre ısısında en kısa sürede mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir (1).

HPV tanımlamasında ticari teknikler: HPV tespitinde 125'ten fazla ticari teknik vardır ve artmaktadır. Genel olarak doğruluğu ispatlanmış, süreç kapasitesi, eğitimli personel, laboratuvarın imkanları ölçüsünde herhangi biri kullanılabilir. Ancak FDA onaylı otomatize teknikler standardizasyon ve kalite kontrolü açısından yüksek oranda önerilir (1).

Klinik kullanımda onay: Genel olarak kanser tanısında kullanılacak yeni bir teknolojinin kontrollü ve randomize çalışmalar ile invaziv kanser insidansında azalma sağlaması gereklidir. HPV DNA tespiti 8 yıllık vaka takibi ile 4 Avrupa çalışmasında bu gerekliliği sağlamıştır (1).

Tüm HPV testleri için longitudinal randomize çalışma uygun bir yöntem olmadığı için 2009 yılında internasyonel komite (1) tüm testlerin en az yukarıda belirtilen çalışmalardaki kadar kesin sonuçları olması gerektiğini (altın standard: PCR GP5+/GP6+ ve hybrid capture) ve 30 yaş ve üzeri kadınlarda CC taramasında kullanılabilir kadar tekrar üretilebilir olması gerektiğini belirtmiştir. Daha spesifik olarak bu testler altın standartlara göre sensitivite ve spesifite  $\geq 0.90$  ve spesifite  $\geq 0.98$  olmaları gereklidir. Yüksek sensitivite yüksek NPV sağlar ve negatif sonuçlu kadınlarda test aralıkları uzatılabilir (1).

VALGENT projesi (Validation of HPV genotyping tests) (1) HPV genotip testlerinin doğrulamasını yapan uluslararası bir ağ ve forumdur. Sensitivite ve spesifite değerlendirebilmek için yeterli miktarda normal ve premalign örnekler içeren 1300 servikal sitoloji toplanmıştır. Sonuçlar bir liste halinde klinik kullanım için uygun olup olmadıklarını yayınlanmıştır (1).

Tablo 4'te FDA tarafından onaylanan tekniklerin kısa açıklamalı listesi verilmiştir. 4 tanesi primer taramada kullanım için doğrulanmış ve ASCUS triajı için FDA onayı almıştır. Şu da belirtilmelidir ki sadece bir tanesi primer tarama için onay almıştır (Cobas® HPVTest). Hiçbir test henüz tedavi sonrası CC takibi, AC tanısı veya erkeklerde tespit veya orofarenks te tespit için onay alamamıştır (1).

**Tablo 4: FDA onaylı HR-HPV tekniklerinin klinik endikasyonları (1)**

<b>Ticari sistem</b>	<b>FDA: kabul endikasyonu</b>	<b>Otomatizasyon adı (n./örnek/süre)</b>
Hybrid capture (Qiagen)	HPV tarama+ sitoloji >30 yaş ASC-US triajı	Hayır
Cervista (Hologic)	HPV tarama+ sitoloji >30 yaş ASC-US triajı	MTA (96/8 h) HTA (500/8 h)
Cobas 4800 HPV (Roche Diagnostics)	HPV tarama $\geq$ 25 yaş HPV tarama+ sitoloji >30 yaş ASC-US tarama $\geq$ 21 yaş HPV16/18 in ASC-US $\geq$ 21 ve $\geq$ 30 years	COBAS 4800 (282/8 h)
Onclarity™ HPV (BD)	Devam etmekte	Viper™ LT (120/8 h)
Aptima (Hologic)	HPV tarama+ sitoloji > 30 yaş ASC-US triyaj $\geq$ 21 yaş	Panther (240/8 h)

*FDA onaylı tüm testlerde The Thin Prep® PreservCyt transportu kullanılmıştır.*

Hybrid Capture® 2 High-Risk HPV DNA (Digene): Karsinojenik HPV tipi tespitinde ilk FDA onayı alan (Mart 2003) ve literatürde en çok değerlendirilen testtir. Son versiyonu 13 tip HR-HPV probu (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) ve LR-HPV probu (6,11,42,43,44) içeren bir sinyal amplifikasyon testidir. Genotip ayrımı yapmaz. Bazı LR-HPV ile cross-reaktivite sonucu yalancı pozitiflik gibi bazı limitasyonları vardır (1).

Cervista HPV HR® (Hologic): 2000 yılında FDA CC taramasında Cervista® HPV HR ve Cervista® HPV16/18 testlerine onay vermiştir. “Invader” teknolojisini kullanan bir sinyal amplifikasyon yöntemidir. 2 izotermal reaksiyon içerir: birincisi HPV DNA sekansı üretir, ikincisi floresan sinyal üretir. İnsan histone gen 2 içerir (internal kontrol). Sonuçlar 14 HR-HPV genotip olup olmadığını bildirir ancak tip belirtmez. Cervista HPV 16/18 ise HPV 16 ve 18’i ayırt ederek tip belirtir (1).

Cobas® HPV test (Roche diagnostics): Cobas 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) tam olarak otomatize gerçek zamanlı PCR sistem olup toplu olarak 22-94 örnek sürecini sürdürebilir ve 24 saate 1344 test gerçekleştirebilir. Hedef bölgesi HPV L1’dir. Beta globin içerir (internal kontrol). Sonuçlar HPV16, HPV18, non 16/18 HR-HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 66) olarak verilir. Avrupa’da çok merkezli çalışmalarda (1) ve ABD’de (ATHENA çalışması) (1) yüksek klinik sensitivite olduğu belirtilmiştir. Tekrar

tekrar üretilebilirlik ve otomasyon, cross-reaktivite görülmemesi gibi avantajlarından dolayı CC taramalarında en çok kullanılan ve tercih edilen testtir (1).

Aptima HPV Assay® (Hologic):Aptima® 14 tipn E6 ve E7 proteinlerinin mRNA'larının varlığını araştırır. Ürün tespitinde amplifiye edilmiş hibridizasyon kullanır. ThinPrep® kullanılıyorsa örnek spesifik tüplerle transfer edilmelidir. İnsan selülarite kontrolü yoktur. HPV16 ve HPV18/45 tanımlaması yapar. Çalışmalarda sensivite açısından diğer testler kadar iyi olduğu, spesifite için de umut vaadettiği belirtilmektedir (1).

**Triaj:** ASCUS/LSIL triaj çalışması (ALTS) ASCUS Pap sonuçlarında HPV testinin maliyet etkinliğini göstermiştir (104). Bu çalışmada ASCUS sonucu olan kadınlar randomize olarak üç yönetim koluna ayrılmıştır: hemen kolposkopi, HPV test pozitif ise kolposkopi ve sadece sitoloji HSIL ise kolposkopi. HPV kolu kadınların yaklaşık yarısının kolposkopi referasyonu ile CIN2 tespitinde hemen kolposkopi kadar sensitif bulunmuştur. HSIL sınır kabul edilerek tekrar sitoloji ve kolposkopi referasyonunun CIN3 sensivitesi HPV triajından düşüktür (sırası ile %60 vs %92). Bununla birlikte sitoloji kolunda referans kriteri ile ASCUS kullanıldığında sensivitesi artmış fakat ASCUS sonuçlarının %72'si kolposkopiye refere edilmiştir (105). ASCUS sonucu olan adolesanlarda bu vakaların birçoğunda HPV pozitifliği nedeni ile HPV test önerilmez (106,107).

Genel olarak ASCUS'tan daha şiddetli olan LSIL sitolojik sonuçlarından sonra bu kadınların çoğunda (%84-96) karsinojenik HPV pozitif olduğundan HPV test önerilmez (108). Bunun bir istisnası postmenapozal kadınlarda atrofi nedeni ile olası yanlış LSIL değerlendirmesinin açığa çıkarılması olabilir (109).

**Primer tarama:** FDA primer taramada HPV teste sadece 30 yaş ve üzeri kadınlarda sitoloji ile birlikte değerlendirilmesine onay vermiştir. Sitoloji ve HPV negatif kadınlar CIN3 riski çok düşük olduğu için daha seyrek aralıklarla taranabilir. ABD'de 30 yaş ve üzeri, HPV ve sitoloji negatif 332 bin kadın 3 yılda bir taranmış ve CIN3 kümülatif insidansı üçüncü yılda %0.047, 5.yılda %0.16 bulunmuştur (96). 29-61 yaş arası 43 binden fazla kadın ile yapılan başka bir çalışmada 5 yılda bir HPV DNA ve sitoloji kotest uygulanmıştır. Başlangıçta her ikisinin de negatifliği durumunda kümülatif CIN3 insidansı 9 yıl sonra %0.01 (95% CI, 0.03%–0.17%), 14 yıl sonra %0.07 olarak bulunmuştur (110). 3 yıldan sık aralarla taramanın sensivitede önemli artış sağlamayacağı ve maliyet ve gereksiz tedavide artışa yol açacağı belirtilmiştir (111).

Birçok çalışmada HPV DNA testinin CIN2+ lezyonlarını tespitinde sitolojiden daha sensitif olduğunu göstermiştir. 30-69 yaş arası her iki testin de uygulandığı randomize bir çalışmada HPV sensitivitesi %95, sitoloji sensitivitesi %55 bulunmuştur. Kombinasyon durumunda % 7.9 kolposkopi referasyonu ile sensitivite %100 bulunmuştur (113).

HPV testinin spesifitesi sitolojiden düşüktür. 30 yaş üzeri kadınlar arasında sitoloji spesifitesi %97, HPV spesifitesi %94 bulunmuştur (113). HPV enfeksiyonlarının sıklıkla geçici olduğu 30 yaş altında HPV spesifitesi daha da azalır. Bu sorun takip hasta sayısında artışa neden olur. Spesifiteyi arttırmak için:

1. HPV pozitif sonuçlara sitoloji ile birlikte triaj veya başka bir spesifik moleküler değerlendirme
2. CIN2-3 için bir risk teşkil eden persistan enfeksiyondan dolayı ardışık iki pozitif HPV test sonrası ileri inceleme-müdahale (114) yapılabilir.

25-60 yaş arası 94 bin kadın ile gerçekleştirilen ve HPV DNA ile sitolojiyi karşılaştıran toplum tabanlı, randomize kontrollü bir çalışmada araştırmanın 2. aşamasında HPV DNA kolunda İCC sayısının anlamlı düşük olduğu görülmüştür (0 vaka vs 9 vaka, p=0.04). Bununla birlikte HPV DNA kolundaki vakaların %48'ine başlangıçta sitoloji de uygulanmış bu sebeple bu farklılığın HPV DNA kaynaklı mı yoksa kotestten kaynaklı mı olduğunu belirlemek mümkün olmamıştır. Ek olarak HPV DNA kolunda daha fazla kadın kolposkopiye referans edilmiştir (4.436 vs 1.416). Bu nedenle primer taramada HPV DNA pozitifliğinde sitoloji bakılması önerilmiştir (115).

32-38 yaş arası popülasyon tabanlı randomize bir çalışmada başlangıçta HPV DNA test bakılmış, HPV DNA pozitif olanlara sitoloji bakılmıştır. 1 yıl sonra HPV DNA pozitif sitoloji negatif olanlara tekrar HPV DNA bakılmıştır. CIN3+ tespiti için tek başına sitolojiye karşı tarama testlerinde sadece %12 artış ile %30 artmış sensitivite saptanmıştır (116).

**Yaşa göre taramanın yararları:** CC mortalitesi tarama yapılmayanlarda, yaş ilerleyişi ile artar. Maksimum mortalite beyaz ırk kadınlarda 45-70 yaş arasında, siyahi ırk kadınlarda 70'li yaşlardadır (117). Negatif Pap sonuçları olanlarda her yaşta mortalite düşüktür.

Pap test ve ilgili diğer diagnostik testlerle tarama İCC tüm histolojik tiplerinde insidanda azalma sağlar Yarar oranı yaş ile artar. 30-31 yaşlarda tarama yapıp 35-39

yaşlarda kanser gelişme odds oranı 0.79 (95% CI, 0.57–1.1), 52-54 yaşlarda tarama yapıp 55-59 yaşlarda kanser gelişimi için bu oran 0.26 (95% CI, 0.19–0.36)'dır (118).

20 yaş altında Pap anormallikleri riski yüksektir. Bu yaş grubunda CC riski az ve kendiliğinden gerileme oranı yüksek olduğu için yapılmaz (119).

HSIL daha önce taramaları yapılmış 65 yaş üzeri kadınlarda nadirdir. Negatif Pap smear olan 60 yaş ve üzeri kadınlarda CIN3+ için sonraki testte yeni tanı ihtimali  $<1/1000$ 'dir (bazı çalışmalarda bu oran 2-6/10 bin kadar düşüktür) (95).

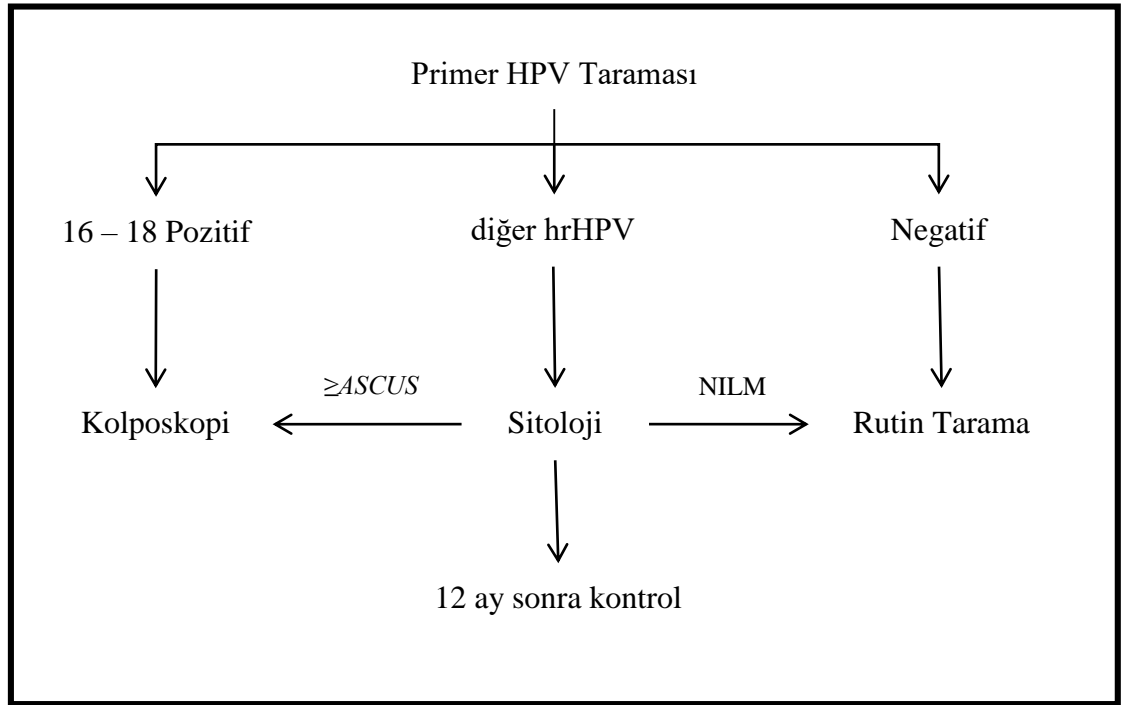
American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), American Society for Clinical Pathology (ASCP), US. Preventive Services Task Force (USPSTF), American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) ve Society of Gynecologic Oncology (SGO) gibi kuruluşların servikal kanser tarama stratejileri ile ilgili önerileri Tablo 5'te verilmiştir.

SGO ve ASCCP 2015 yılındaki güncel önerilerinde primer HPV taramasında yer vermiştir. Buna göre primer HPV test başlangıcı için 25 yaş sınırı, 21-25 yaş arası için sitoloji önerilmiştir. HPV 16 ve 18 pozitifliğine kolposkopi, diğer hr HPV pozitifliklerinde refleks sitoloji önerilmiştir (Şekil 16) (120).



**Tablo 5: Servikal kanser tarama önerileri (121)**

	American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) ve American Society for Clinical Pathology (ASCP) 2012	American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) 2012	Society of Gynecologic Oncology (SGO) ve American Society for Colposcopic and Cervical Pathology (ASCCP): Interim Clinical Guideline for Primary hrHPV Testing 2015
Tarama başlangıcı	Yaş 21'de. Seksüel ilişki ve diğer risk faktörlerine bakılmaksızın <21 yaşta tarama önerilmez	Yaş 21'de. Seksüel ilişki ve diğer risk faktörlerine bakılmaksızın <21 yaşta tarama önerilmez	Major rehberlere yöneltim
Yıllık tarama durumu	Herhangi bir metod ile herhangi bir yaşta yıllık tarama önerilmez	30-65 yaş arasında yıllık atarama önerilmez. Servikal tarama yapılmasa da yıllık vizitler önerilmeli	Belirtilmemiş
Tarama metodu ve aralığı			
Sitoloji	21-29 yaş Her 3 yılda bir	Her 3 yılda bir	Belirtilmemiş
Konvansiyon el veya sıvı bazlı	30-65 yaş Her 3 yılda bir	Her 3 yılda bir	Belirtilmemiş
HPV kotest	21-29 yaş <30 yaş yapılmamalı 30-65 yaş 5 yılda bir (önerilen metodur)	<30 yaş yapılmamalı 5 yılda bir (önerilen metodur)	Belirtilmemiş
Primer hpv test	30-65 yaş arasında birçok klinik şartta önerilmez.	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Tarama sonlandırma	Yeterli negatif taraması olan ve son 20 yılda CIN2 ve üzeri lezyon öyküsü olmayan 65 yaş üzeri kadınlarda	Yeterli negatif taraması olan ve CIN2 ve üzeri lezyon öyküsü olmayan 65 yaş üzeri kadınlarda	Her 3 yılda bir. <25 altına önerilmez. Belirtilmemiş

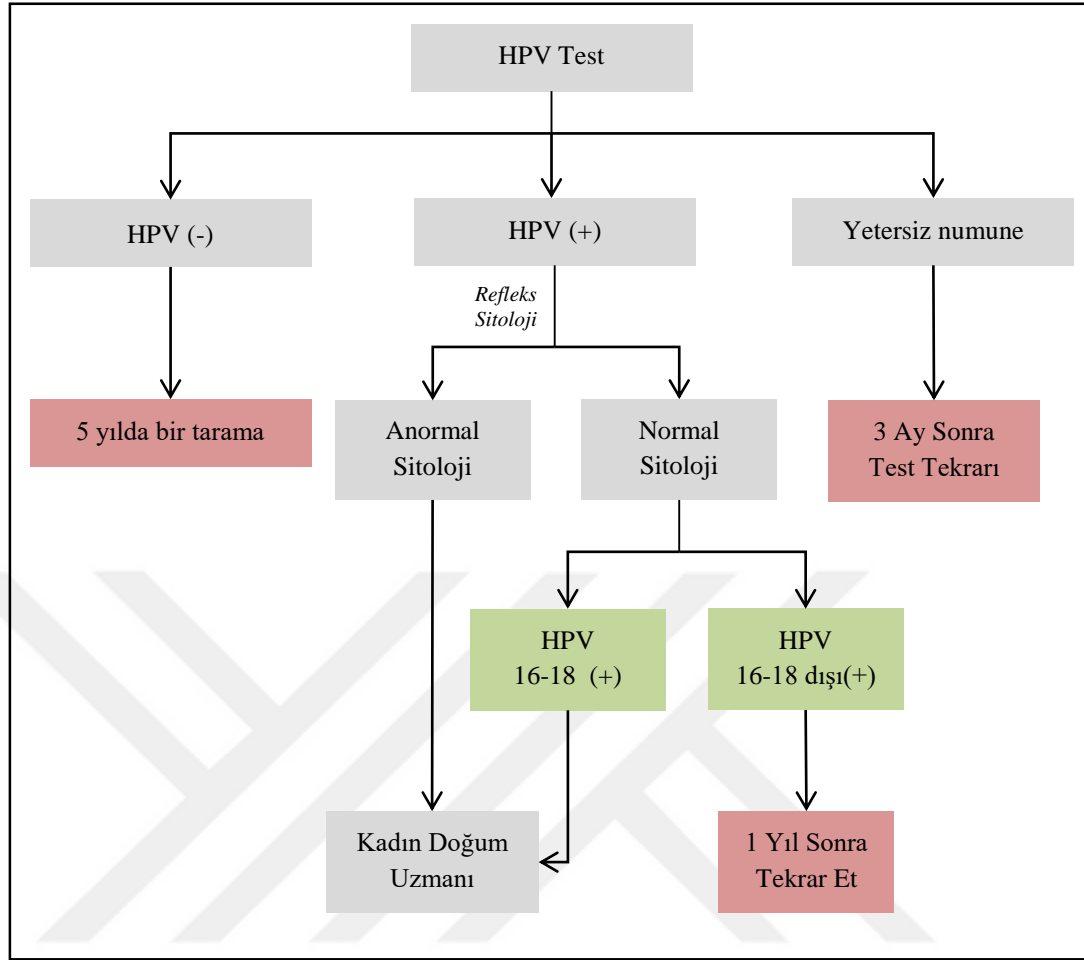


**Şekil 16: SGO ve ASCCP Primer hrHPV testi ara raporu önerileri (120)**

**Ülkemizde servikal kanser taraması:** Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı yönetiminde 30-65 yaşları arasındaki kadınlara serviksinde Ulusal Hpv Tarama Projesi başlatmıştır. Serviks kanseri ulusal tarama programı ulusal standartları ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntemin 5 yılda bir uygulanacak HPV testi + Pap-smear testi olduğu belirtilmektedir. Buna göre kadınlarda 30 yaşında başlayan ve 65 yaşında biten toplum tabanlı tarama olarak dizayn edilmiştir. Taranacak popülasyon, aile hekimlerine kayıtlı bireyler esas alınarak tanımlanmış, tarama yöntemi olarak da HPV DNA testi, HPV DNA testi pozitif olanlarda konvansiyonel Pap smear belirlenmiştir. HPV ve/veya Pap-smear testinin geliştirilen davet yöntemleriyle her 5 yılda bir tekrarlanmasına son iki HPV ve/veya Pap-smear testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilmesine karar verilmiştir. HPV taramada ekipman ve kit olarak FDA onaylı “Qiagen” kullanılmaktadır. Sitolojik incelemede Bethesda sınıflaması (2001) ve online raporlama kullanılmaktadır. HPV test hastalığın dışlanması (rule-out test), Pap test ise HPV pozitif vakalarda teşhis ve risk belirlenmesi için (rule-in test) kullanılmaktadır (10).

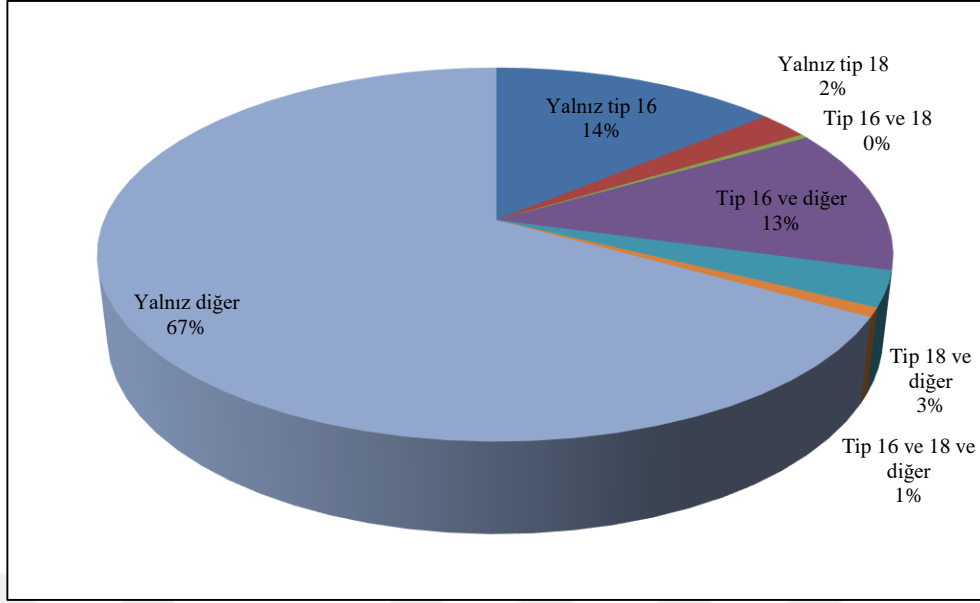
Benign jinekolojik nedenlerle total histerektomi yapılmış olguların takibi (CIN II ve III varlığı, benign kabul edilmemektedir) yapılmamaktadır. CIN II ve III nedeniyle histerektomi yapılan olgularda; üç dökümente edilebilen (raporu olan), teknik olarak yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sonuç yokluğunda tarama kesilmelir (10).

Ülkemizde yürütülen primer HPV taramasına ilişkin algoritma Şekil 17’de verilmiştir.

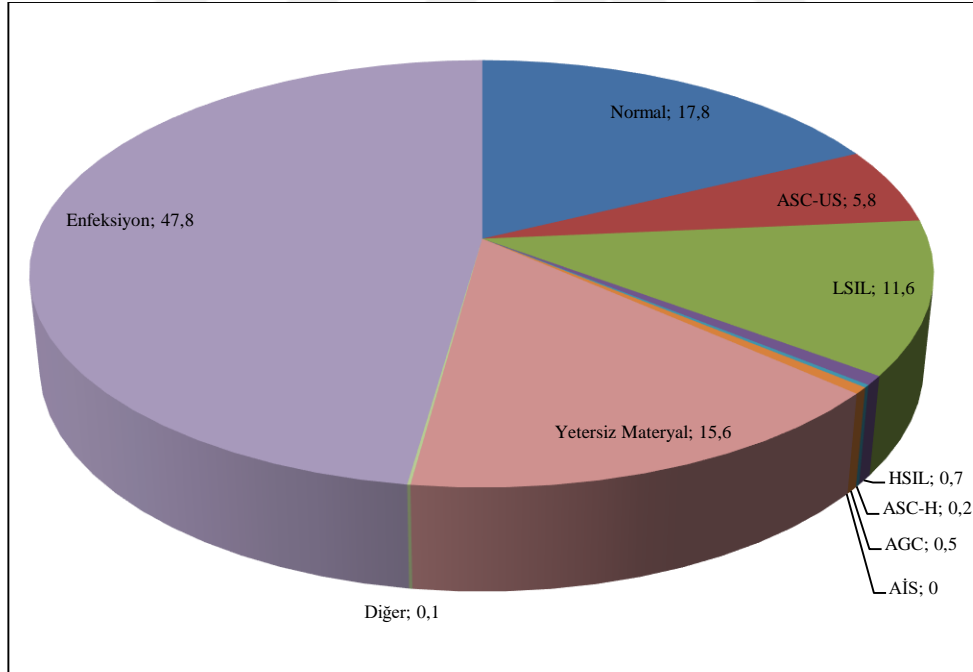


**Şekil 17: HPV Bazlı Serviks Kanseri Tarama Algoritması – Türkiye (122)**

Ülkemizde yürütülen primer HPV taramasının erken dönem sonuçları Nisan 2016 yılında yayınlanmıştır. Buna göre 1.389.761 testin 50392'sinde (% 3.63) HPV pozitif, 1.322.163 tanesinde HPV negatif saptanmış, 17.206 testte (%1.24) yetersiz materyal saptanmıştır. HPV pozitifliklerinde saptanan genotip dağılımı şekil 18'de, refleks sitoloji sonuçları Şekil 19'da gösterilmiştir.



**Şekil 18: Türkiye’de yürütülen primer HPV taramasının erken dönem sonuçlarına göre HPV pozitifliğine genotip dağılımı (122)**



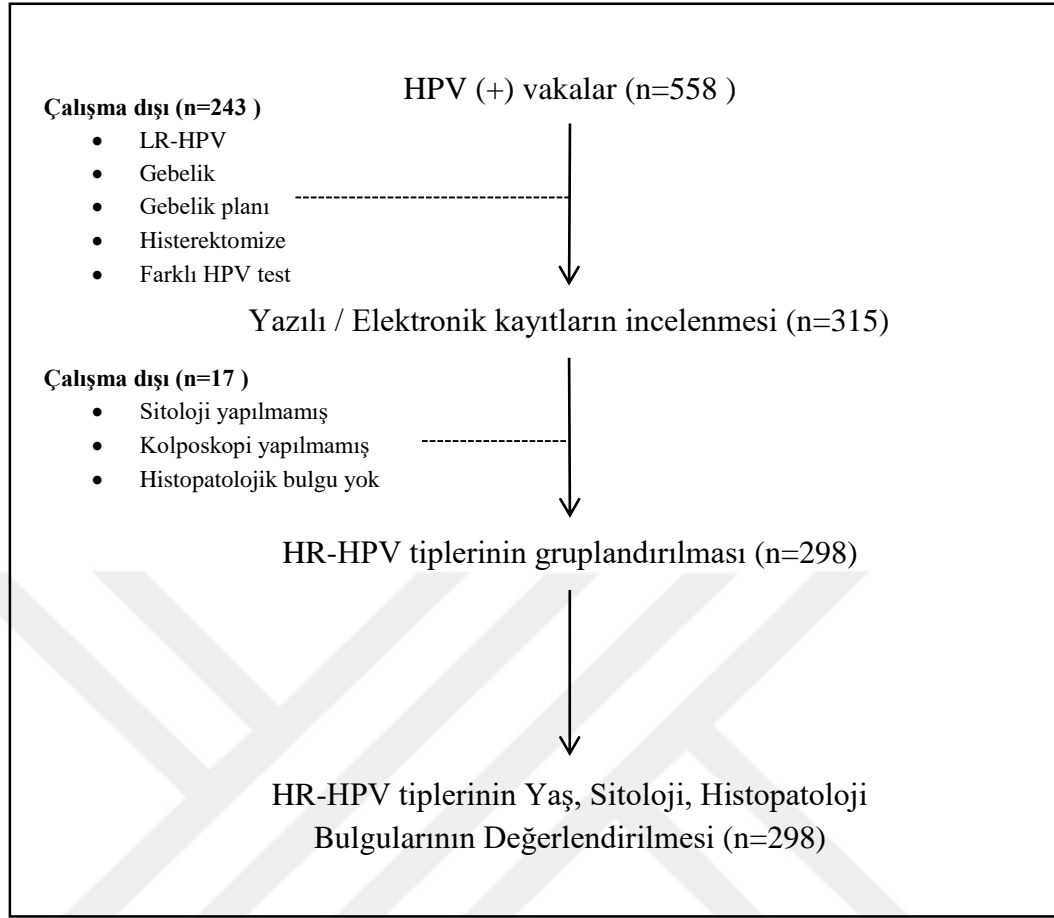
**Şekil 19: Türkiye’de yürütülen primer HPV taramasının erken dönem sonuçlarına göre refleks sitoloji sonuçlarının dağılımı (122)**

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 30 yaş üzeri rutin HPV taramasında yüksek riskli HPV pozitifliği saptanan kadınların sitoloji ve histopatoloji bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma Ocak 2011- Nisan 2018 tarihleri arasında Tekirdağ ili Süleymanpaşa ilçesinde bulunan Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Yüksek riskli HPV pozitifliği ile başvuran veya çalışma merkezinde yüksek riskli HPV tanısı konan >30 yaş kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. <30 – >65 yaş, düşük riskli HPV, gebelik, gebelik planı ve histerektomize vakalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya ilişkin etik kurul onayı Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.01.2018 tarih ve 2017/109/11/09 no'lu karar ile alınmıştır. Etik kurul onay yazısı ekte verilmiştir.

Yüksek riskli HPV pozitifliği olan vakaların yazılı ve elektronik ortamda bulunan medikal bilgilerine ulaşıldı. Ulaşılabilen kayıtlardan sosyo-demografik veriler, HPV ilişkili veriler, sitoloji ve histo-patoloji bulgularına ilişkin veriler tespit edildi. Servikal sitolojik inceleme, kolposkopi ve histopatolojisi bulunmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Vakaların yaş, parite, sigara kullanımı gibi sosyo-demografik bilgileri; HR-HPV ile sitolojik ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışma akış şeması Şekil 20'de verilmiştir.



**Şekil 20: Çalışma akış şeması**

Kolposkopik muayene: Çalışmanın yürütüldüğü klinikte kolposkopi deneyimli uzman hekimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Vakalar öncelikle düşük büyütmede muayene edilmekte, ardından yeşil filtre ile daha büyük büyütme ile değerlendirilmektedir. Muayenede %3 asetik asit ve lugol solüsyonu kullanılmaktadır. Şüpheli alanlardan biyopsi alınmakta, şüpheli alan içermeyen vakalardan rastgele multiple biyopsiler alınmaktadır. Çalışmada yer alan vakalardan yetersiz kolposkopi sonucu olan, HPV 18 pozitifliği olan, sitolojisinde AGC saptanan ve 30 yaş üzerinde olan her vakaya ECC uygulanmıştır. Biyopsi materyalleri formalin içerisinde işlem sonrası laboratuara ulaştırılmaktadır.

HPV test: Vakaların HPV sonuçlarının standardizasyonu için vakalarda en sık kullanılmış olan HPV test belirlendi (Digene HC2 HPV DNA test) ve diğer testler ile tespit edilen vakalar çalışmaya alınmadı.

Digene HC2 HPV DNA test, servikal spesimenlerde 18 farklı HPV tipinin kalitatif tespiti için kemoluminesans kullanan nükleik asit hibridizasyon testidir. LR-HPV ve HR-

HPV gruplarını ayımlayabilmektedir. 13 HR-HPV ve 5 LR-HPV tipi RNA prob ile tanımlanmaktadır. Gen delesyonları nedeni ile oluşabilecek yalnız negatiflikleri önlemek için HPV DNA uyumlu RNA'nın tamamını, spesifik antikoları, sinyal amplifikasyonunu ve kemoluminesans tanımlamayı içerir.

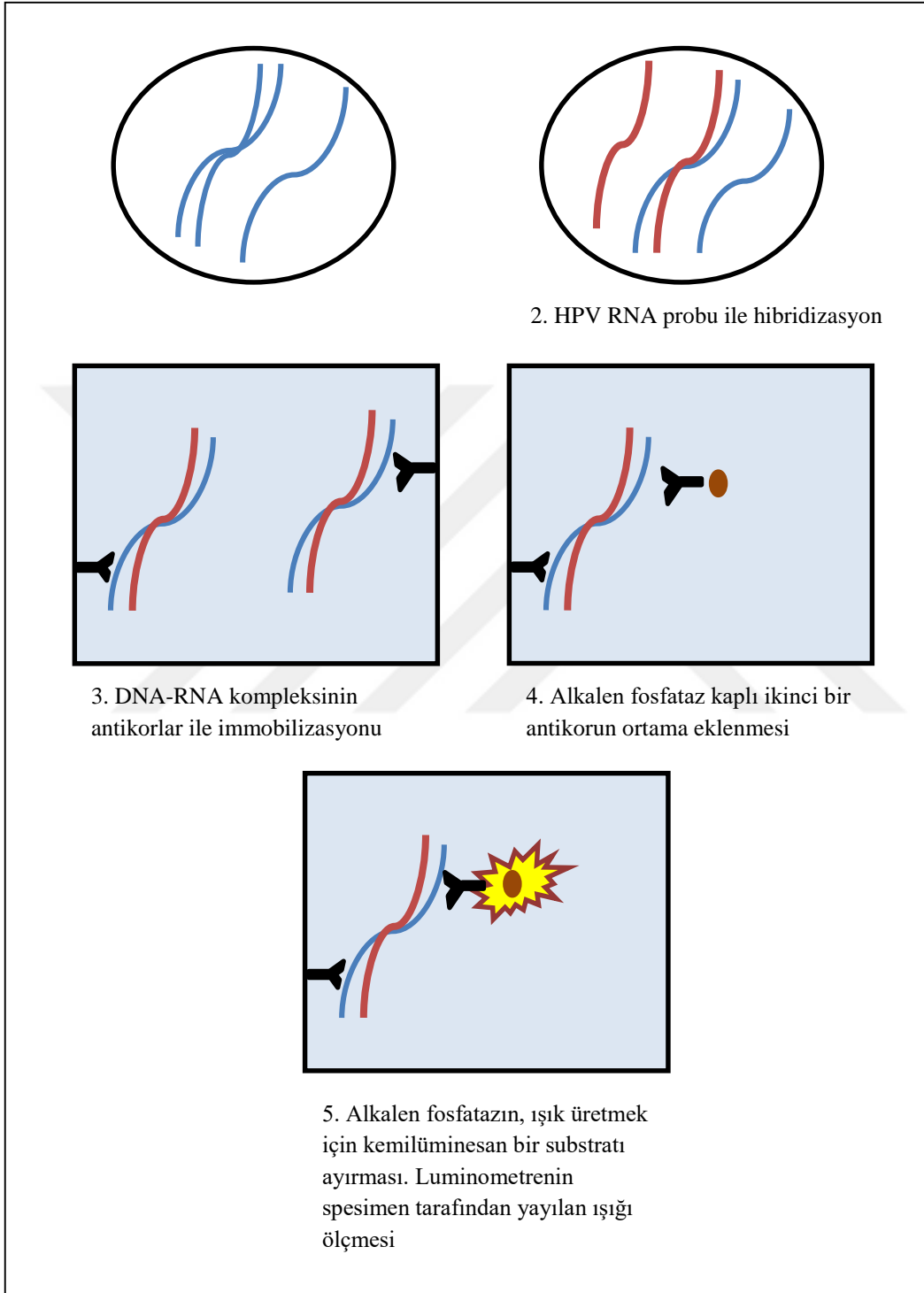
Testte hedef DNA içeren numuneler spesifik bir HPV RNA probuna hibridize olur. Oluşan RNA-DNA hibridleri RNA-DNA hibridlerine spesifik antikolarla kaplı bir mikropkaya kuyusunun yüzeyine yakalanır. İmmobilize edilmiş hibridler daha sonra RNA-DNA hibridlerine spesifik alkalen fosfatazla konjüge antikolarla reaksiyona girer ve bir kemiluminesan substrat saptanır. Her antikora birkaç alkalen fosfataz molekülü konjüge olur. Çok sayıda konjüge antikora her yakalanan hibride bağlanıp önemli ölçüde sinyal amplifikasyonu ile sonuçlanır. Substrat bağlı alkalen fosfataz ile yarıldığında bir luminometrede bağlı ışık üniteleri (RLU'lar) olarak ölçülen ışık saçılır. Saçılan ışığın şiddeti numunede hedef DNA varlığı veya yokluğuna işaret eder. Kesme Noktası Değerine (Cut off Value) eşit veya üzerinde bir RLU ölçümü numunede HPV DNA dizileri varlığına işaret eder. Kesme Noktası Değeri altındaki bir RLU ölçümü test edilen spesifik HPV DNA dizilerinin yokluğuna veya analiz saptama limiti altında HPV DNA düzeylerine işaret eder. Digene HC2 HPV DNA Testi ile Rapid Capture® Sistemi (RCS) kullanılarak yüksek hacimli numune çıktı testler yapılabilir. Cihaz sekiz saatte 352 adede kadar numuneyi işler. Yüksek hacimli örnek çıktı testi mümkün kılmak üzere analiz numune denatürasyonu, kemiluminesan sinyal saptama ve sonuç bildirimini hariç tüm işlemsel adımları RCS tarafından yapılır. Tekniğe ilişkin aşamalar şekilde verilmiştir.

Sitoloji: Sitolojik örnekleme ve taşınmada konvansiyonel sistem kullanılmış ve Bethesda 2001 raporlama sistemine göre sonuçlandırılmıştır.

### **İstatistik işlemler**

İstatistik analiz SPSS programı versiyon 19.0 ile gerçekleştirildi. Bulgularda sıklık, ortalama±SS yer verildi. HR-HPV tipleri arasındaki yaş ve parite ortalamalarının karşılaştırılmasında One-Way ANOVA, kategorisel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact Test, HR-HPV vakalarında anormal sitoloji ve CIN2+ lezyon için relatif risk, HR-HPV vakalarında CIN2+ lezyon olasılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi ve HR-HPV vakalarında sitolojik lezyonlar ile

CIN2+ lezyon görülme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Cochran-Armitage testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



**Şekil 21: Çalışmada kullanılan HPV testinin aşamaları**



## BULGULAR

Vakaların yaş ortalaması  $44.75 \pm 8.9$ 'dir. % 31.5i (94 vaka) 30-39 yaş, %38,3'ü (114 vaka) 40-49 yaş ve %30,2'si (90 vaka) 50-65 yaş aralığındadır. Parite ortalaması  $1.9 \pm 1.1$ , sigara kullanım oranı %33.6dır. % 20.5 vaka (61 vaka) 2011-2015, %20,8 vaka (62 vaka) 2016, %41,9 vaka (125 vaka) 2017 ve % 16,8 vaka (50 vaka) 2018 yılında başvuru yapmıştır. (Tablo 6).

**Tablo 6-Sosyodemografik bulgular**

Kriter	Ort±SS	N (%)
<b>Yaş</b>	$44.75 \pm 8.9$	
30-39 yaş		94 (31.5)
40-49 yaş		114 (38.3)
50-65 yaş		90 (30.2)
<b>Parite</b>	$1.9 \pm 1.1$	
<b>Başvuru zamanı</b>		
2011-2015		61 (20.5)
2016		62 (20.8)
2017		125 (41.9)
2018		50 (16.8)
<b>Sigara kullanımı</b>	$0.33 \pm 0.1$	100 (33.6)

*Ort: ortalama, SS: standart sapma, N:vaka sayısı*

**Tablo 7: Vakaların HR-HPV dağılımı**

HPV Tipi	N	%
HPV 16	139	46.6
HPV 18	40	13.4
HPV 31	19	6.4
HPV 33	6	2
HPV 35	3	1
HPV 39	2	0.7
HPV 45	2	0.7
HPV 51	17	5.7
HPV 52	9	3
HPV 56	2	0.7
HPV 58	5	1.7
HPV 59	4	1.3
HPV 68	3	1
HPV 82	2	0.7
HPV 16 ile çoklu enfeksiyon	30	10
HPV 18 ile çoklu enfeksiyon	3	1
Diğer multi-HPV	12	4

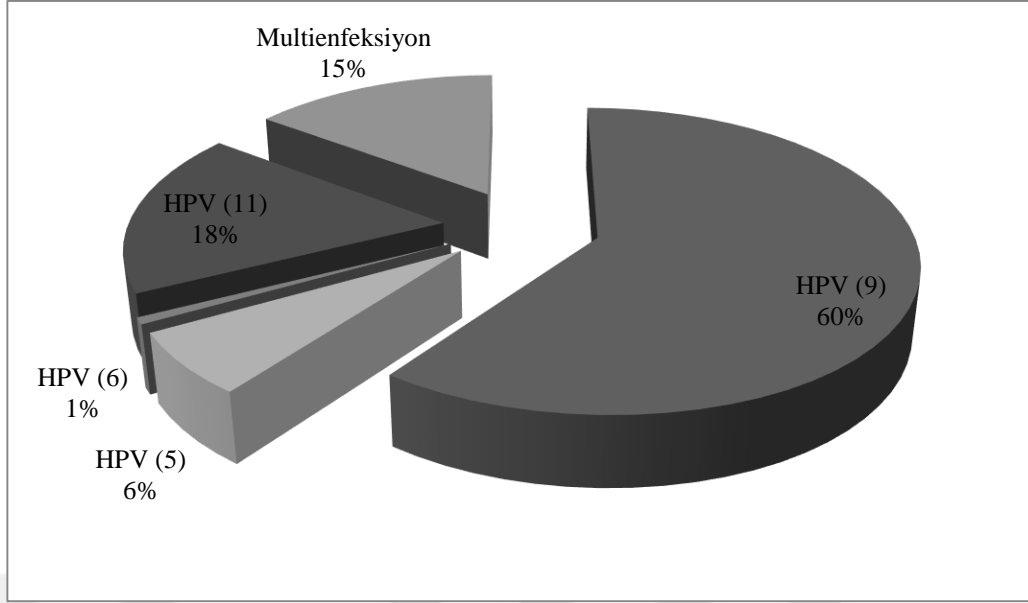
Vakalardaki HR-HPV dağılımı Tablo 7’de verilmiştir. HR-HPV’lerin yaklaşık yarısı (%46.2) HPV 16’dır. HPV 16’yı HPV 18, 31 ve 52 takip etmektedir. HPV 16 ve 18 vakaların yarısından fazlasından (%59.6), 16,18,31 ve 52 %72.1’inden sorumludur. 19 vakada ( %6.2) ikili, 9 vakada (%3) üçlü, 2 vakada (%0.6) dördü enfeksiyon mevcuttur.

% 9.8 vakada HPV 16’nın, %1 vakada HPV 18’in dahil olduğu multi-enfeksiyon mevcuttur. %4 vakada 16 ve 18 dışı genotiplerle multi-enfeksiyon görülmüştür (Tablo 8) .

**Tablo 8 : Çoklu HPV enfeksiyonlarının dağılımı**

HPV Tipi	N	%	HPV Tipi	N	%
<b>İkili ko-enfeksiyon</b>			<b>Üçlü ko-enfeksiyon</b>		
HPV 16-53	1	0.3	HPV 16-31-58	2	0.7
HPV 16-18	5	1.7	HPV 16-31-59	1	0.3
HPV 16-31	2	0.7	HPV 16-39-45	1	0.3
HPV 16-35	1	0.3	HPV 16-39-52	2	0.7
HPV 16-51	3	1	HPV 16-51-58	1	0.3
HPV 16-52	2	0.7	HPV 16-56-68	1	0.3
HPV 16-56	3	1	HPV 16-68-39	1	0.3
HPV 16-58	1	0.3	HPV 18-31-59	1	0.3
HPV 16-68	1	0.3	HPV 16-31-58	2	0.7
HPV 18-51	1	0.3	HPV 16-31-59	1	0.3
HPV 18-59	1	0.3	HPV 16-39-45	1	0.3
HPV 31-52	1	0.3			
HPV 33-35	1	0.3	<b>Dörtlü ko-enfeksiyon</b>		
HPV 35-52	1	0.3	HPV 16-45-52-56	1	0.3
HPV 35-58	1	0.3	HPV 16-31-52-59	1	0.3
HPV 39-51	1	0.3			
HPV 39-52	1	0.3			
HPV 51-58	1	0.3			
HPV 52-56	1	0.3			
HPV 52-59	1	0.3			
HPV 56-68	3	1			
HPV 31-52	1	0.3			

Şekil 22’de vakalarda HPV ailelerine ilişkin dağılım verilmiştir. HPV (9) ailesi %60 ile en sık görülürken, HPV (11) ailesi ikinci en sıktır.



**Şekil 22: HPV genotip ailelerine göre dağılım. HPV (9): HPV 16,31,33,35,52,58,87 HPV (5): HPV 51,82 HPV (6): HPV 53,56,66 HPV (7): HPV 18,39,45,59,68,70 HPV (11): HPV 73**

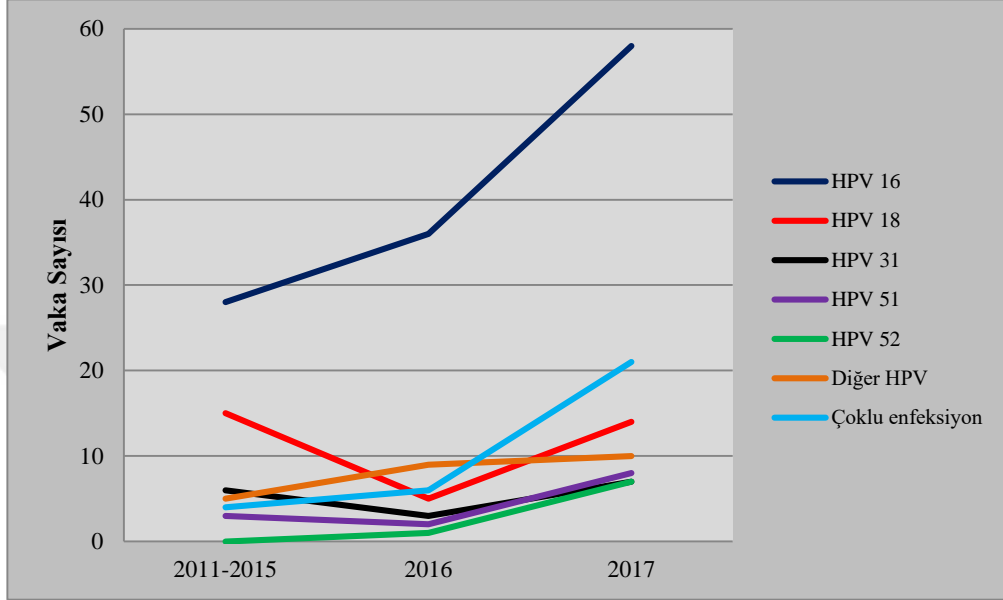
**Tablo 9: Yıllara göre HR-HPV dağılımı**

HPV	2011 – 2015	2016	2017	2018	Toplam
HPV 16	28 (45.9)	36 (58.1)	58 (46.4)	17 (34)	139 (46.6)
HPV 18	15 (24.6)	5 (8.1)	14 (11.2)	6 (12)	40 (13.4)
HPV 31	6 (9.8)	3 (4.8)	7 (5.6)	3 (6)	19 (6.4)
HPV 51	3 (4.9)	2 (3.2)	8 (6.4)	4 (8)	17 (5.7)
HPV 52	-	1 (1.6)	7 (5.6)	1 (2)	9 (3)
Diğer HPV	5 (8.2)	9 (14.5)	10 (8)	5 (10)	29 (9.7)
Çoklu enfeksiyon	4 (6.6)	6 (9.7)	21 (16.8)	14 (28)	45 (15.1)
<b>Toplam</b>	<b>61 (100)</b>	<b>62 (100)</b>	<b>125 (100)</b>	<b>50 (100)</b>	<b>298 (100)</b>

*Diğer HPV: 33,35,39,45,56,58,59,68,82*

Tablo 9’da 2011-2015, 2016, 2017 ve 2018’in ilk ayları itibarı ile HR-HPV dağılımları verilmiştir. Tüm zaman dönemlerinde ve toplamda HPV 16 en sık görülen HR-HPV tipidir. 2011-2015 döneminde sıklık sırasına göre ilk 3 tip HPV 16, HPV 18 ve HPV 31, 2016

döneminde HPV 16, diğer tip HPV'ler ve HPV 18, 2017 döneminde HPV 16, çoklu HPV enfeksiyonları ve HPV 18 görülmüştür. Son olarak 2018 yılı ilk aylarında görülen vakalarda HPV 16 en sık görülen tipken, çoklu enfeksiyonlar ikinci HPV 18 üçüncü sıklıkta görülmüştür.



Şekil 23: 2011-2015, 2016 ve 2017 dönemlerinde HR-HPV dağılımı

Tablo 10: Servikal sitoloji bulguları

Servikal sitoloji	N	%
NILM	191	64.1
ASC-US	37	12.4
ASC-H	17	5.7
LSIL	30	10.1
HSIL	10	3.4
AGC	2	0.6
Yetersiz materyal	11	3.7
TOPLAM	298	100

*NILM: İntraepitelial-malignite lezyon negatif*

Vakaların servikal sitolojik bulgularına ilişkin verileri tablo 10’da verilmiştir. HR-HPV pozitif vakalarda toplam anormal servikal sitoloji oranı % 32.2dir. En sık görülen sitolojik anormallik ASC-US olup bunu sırası ile LSIL, ASC-H ve HSIL takip etmektedir. Sitolojide kanser saptanmamıştır. Glandüler hücre anormalliği sadece iki vakada görülmüştür.

**Tablo 11: Yıllara göre sitolojik bulguların dağılımı**

Sitoloji	2011 – 2015	2016	2017	2018	Toplam
NILM	36 (60)	38 (64.4)	83 (67.5)	34 (75.6)	191 (66.6)
ASC-US	4 (6.7)	14 (23.7)	16 (13)	3 (6.7)	37 (12.9)
ASC-H	4 (6.7)	3 (5.1)	8 (6.5)	2 (4.4)	17 (5.9)
LSIL	12 (20)	4 (6.8)	9 (7.3)	5 (11.1)	30 (10.5)
HSIL	4 (6.7)	-	6 (4.9)	-	10 (3.5)
AGC	-	-	1 (0.8)	1 (2.2)	2 (0.6)
<b>Toplam</b>	<b>60 (100)</b>	<b>59 (100)</b>	<b>123 (100)</b>	<b>45 (100)</b>	<b>287 (100)</b>

*11 vaka yetersiz materyal nedeni ile sitoloji sınıflamasına alınmamıştır.  
NILM: İntraepitelial-malignite lezyon negatif*

Vakaların araştırma dönemlerine göre servikal sitolojik bulgularının dağılımı Tablo 11’de verilmiştir. 2011-2015 döneminde HR-HPV vakalarında anormal sitoloji oranı %40 olup en sık görülen sitolojik anormallik LSIL’dır. 2016 döneminde anormal sitoloji oranı 35.6, en sık sitolojik anormallik ASC-US; 2017 döneminde anormal sitoloji oranı % 32.5 en sık sitolojik anormallik ASC-US; 2018 döneminde anormal sitoloji oranı %24.4, en sık sitolojik anormallik LSIL’dır.

Servikal biyopsi bulguları Tablo 12 de, yıllara göre dağılımları da Tablo 13’te verilmiştir. HR-HPV vakalarında CIN 2 ve üzeri lezyon oranı % 23.5, skuamöz karsinom oranı %3, adenokarsinom oranı %0.3’tür. 2011-2015 döneminde HR-HPV pozitif vakalarda CIN 1 oranı % 19.7, CIN 2+ lezyon oranı 31.1’dir. 2016 döneminde %21, % 14.5; 2017 döneminde %27.2, %27.2 ve 2018döneminde %14, %16’dır. ECC uygulanan 282 vakadan 1 tanesinde CIN 1, 1 tanesinde CIN 3 ve 1 tanesinde SCC saptanmıştır. Kalan vakalarda benign bulgular mevcuttur.

**Tablo 12: Servikal biyopsi bulguları**

Servikal biyopsi	N	%
Benign	162	54.4
CIN 1	66	22.1
CIN 2	16	5.4
CIN 3	44	14.8
İn situ skuamöz karsinom	4	1.3
Mikroinvaziv skuamöz karsinom	2	0.7
Skuamöz karsinom	3	1
Viloglanduler adenokarsinom	1	0.3

**Tablo 13: Yıllara göre servikal biyopsi bulgularının dağılımı**

Servikal biyopsi	2011 – 2015	2016	2017	2018	Toplam
Benign	30 (49.2)	40 (64.5)	57 (45.6)	35 (70)	162 (54.4)
CIN 1	12 (19.7)	13 (21)	34 (27.2)	7 (14)	66 (22.1)
CIN 2	6 (9.8)	1 (1.6)	6 (4.8)	3 (6)	16 (5.4)
CIN 3	12 (19.7)	7 (11.3)	21 (16.8)	4 (8)	44 (14.8)
İn situ SCC	1 (1.6)	-	3 (2.4)	-	4 (1.3)
Mikroinvaziv SCC	-	1 (1.6)	1 (0.8)	-	2 (0.7)
SCC	-	-	2 (1.6)	1 (2)	3 (1)
Viloglanduler	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.3)
Toplam	61 (100)	62 (100)	125 (100)	50 (100)	298 (100)

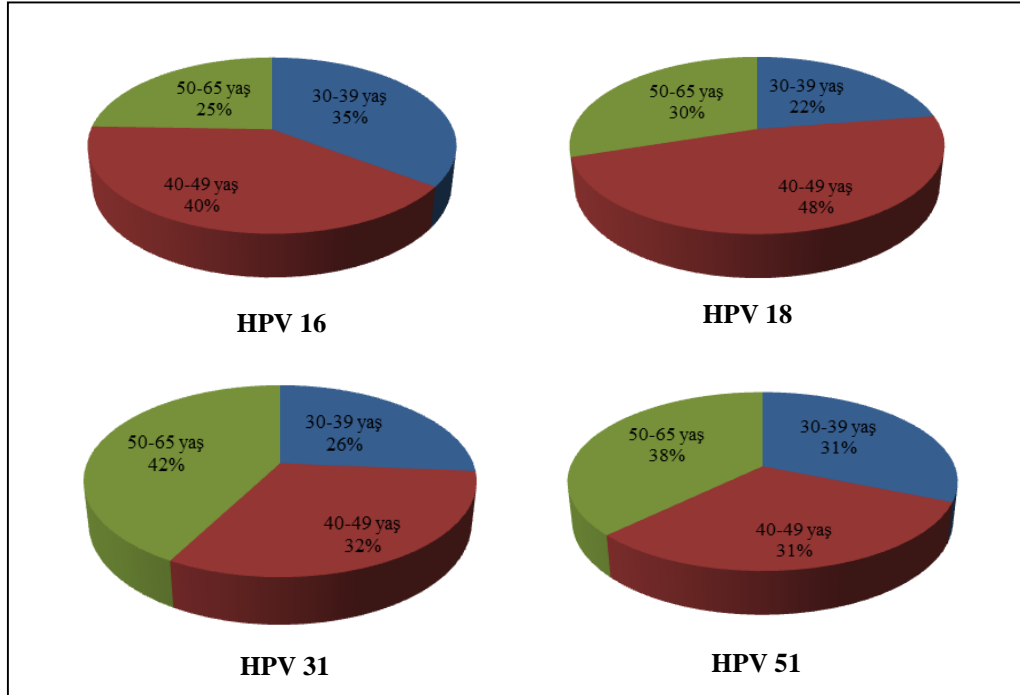
SCC: Skuamöz servikal kanser

**Tablo 14 : HR-HPV pozitifliklerinde yaş ortalaması**

HPV tipleri	Ort ± SS	Min – Max.	F	p
HPV 16	43.48±8.51	30 – 65		
HPV 18	45.67±8.93	30 – 65		
HPV 31	46.68±10.12	30 – 62		
HPV 51	44.47±8.95	30 – 63	1.114	0.354
HPV 52	45.77±10.72	31 – 62		
Diğer	44.89±9.07	32 – 63		
Multi-enfeksiyon	46.84±9.32	30 – 62		

*Diğer HPV: 33,35,39,45,56,58,59,68,82*  
*İstatistik test: One Way ANOVA*

Tablo 14’te HR-HPV pozitifliklerinin yaş ortalamaları verilmiştir. HR-HPV tipleri arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktur (F=1.114, p=0.354). Ek olarak HR-HPV tipleri arasında tespit edildikleri yaş aralıkları açısından da fark görülmemiştir (Şekil 24 ) (Pearson Chi-Square test, p=0.704).



**Şekil 24: Çalışmada en sık görülen ilk dört HPV tipinin yaş aralıklarına göre dağılımları**



HR-HPV vakalarının parite ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. HPV 16 vakalarında parite ortalaması  $1.89 \pm 1$ , HPV 18 vakalarında  $2.1 \pm 1.2$ , HPV 31 vakalarında  $2 \pm 0.91$ , HPV 51 vakalarında  $2.23 \pm 1.14$ , HPV 52 vakalarında  $2 \pm 1.32$ , diğer HR-HPV tiplerinde  $1.9 \pm 1.3$  ve çoklu enfeksiyonlarda  $1.7 \pm 1$ 'dir ( $F=0.948$ ,  $p=0.461$ , One Way Anova).

Sigara kullanımı ile HR-HPV tip dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $\chi^2=8.293$ ,  $p=0.212$ , Fischer exact test).

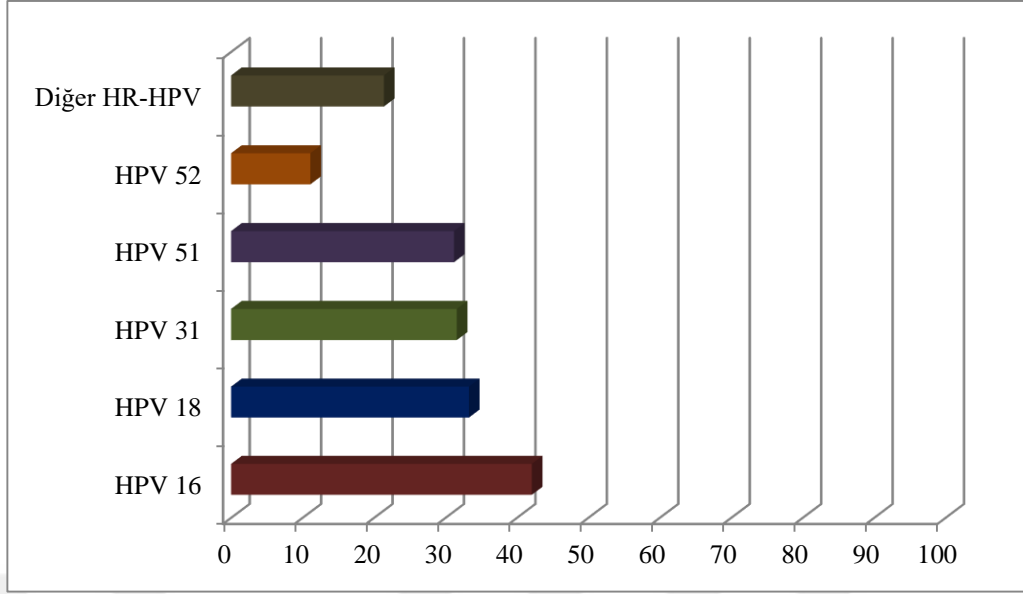
**Tablo 15: HR-HPV tiplerinde servikal sitolojik bulguların dağılımı**

HPV tipleri	Sitolojik tanı (n=298)					
	NILM n=191	ASC-US n=37	ASC-H n=17	LSIL n=30	HSIL n=10	AGC n=2
HPV 16	77 (57.9)	21 (57.9)	13 (9.8)	15 (11.3)	6 (4.5)	1 (0.8)
HPV 18	26 (66.7)	2 (5.1)	2 (5.1)	7 (17.9)	2 (5.1)	-
HPV 31	13 (68.4)	2 (10.5)	-	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)
HPV 51	11 (68.8)	4 (25)	-	1 (6.3)	-	-
HPV 52	8 (88.9)	-	1 (11.1)	-	-	-
Diğer HPV	22 (78.6)	4 (14.3)	1 (3.6)	1 (3.6)	-	-
Multi-HPV	34 (79.1)	4 (9.3)	-	4 (9.3)	1 (2.3)	-

*“yetersiz sitoloji” sonucu olan 11 vaka bu istatistiğe alınmamıştır*  
*NILM: İntraepitelyal malignite ve neoplazi negatif*  
*Diğer HPV: 33,35,39,45,56,58,59,68,82*

Tablo 15 HR-HPV tiplerinde servikal sitolojik bulguları göstermektedir. HPV 16 enfeksiyonlarının % 42,1’inde anormal servikal sitoloji mevcuttur. HPV 18 enfeksiyonlarında bu oran % 33,3, HPV 31’de %31,6, HPV 51’de %31,2, HPV 52’de %11,1’dir. Diğer HR-HPV tiplerinde ise % 21,4’tür.

HPV tipi ile anormal servikal sitoloji arasında gerçekleştirilen  $\chi^2$  testinde HPV tipi ile anormal servikal sitoloji arasında istatistik anlamlı ilişki mevcuttur ( $\chi^2=11.078$ ,  $p=0.05$ , Cramer's V =0.196). HPV 16 enfeksiyonlarında anormal servikal sitoloji oranı anlamlı yüksektir. HPV 52 enfeksiyonlarında en düşük orandadır.



**Şekil 25: HR-HPV tiplerinde anormal servikal sitoloji (≥ASC-US) sıklığı**

Tek tip HPV enfeksiyonu ile çoklu HPV enfeksiyonlarında anormal servikal sitolojik sonuç açısından anlamlı fark yoktur (sırası ile % 35,7 vs %20,9,  $\chi^2=3.561$ ,  $p=0.06$ , Cramer's  $V=0.111$ ).

Tekli HPV 16 enfeksiyonlarında anormal servikal sitoloji oranı % 42,1 iken HPV 16 çoklu enfeksiyonlarında ve diğer HR-HPV tipleri ile tekli-çoklu enfeksiyonlarda bu oran %26'dır. Tekli HPV 16 vakalarında HPV 16 çoklu enfeksiyonlarına ve diğer HR-HPV enfeksiyonlarına göre (tekli-çoklu) anormal servikal sitoloji için relatif risk 1.621'dir (%95 CL 1.162 – 2.261).

HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyonlarda anormal sitoloji oranı % 36,8 iken diğer HR-HPV tipleri ile tekli veya çoklu enfeksiyonlarda bu oran %29'dur. HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyon vakalarında diğer HR-HPV tekli-çoklu enfeksiyonlara göre anormal servikal sitoloji için relatif risk 1.268'dir (%95 CL 1.014 – 1.783).

**Tablo 16: HR-HPV vakalarının servikal biyopsi bulgularının dağılımı**

HPV tipleri	Servikal biyopsi (n=298)				
	Benign	CIN1	CIN2	CIN3	Karsinom
HPV 16	61 (43.9)	33 (23.7)	8 (5.8)	30 (21.6)	7 (5)
HPV 18	23 (57.5)	9 (22.5)	3 (7.5)	4 (10)	1 (2.5)
HPV 31	11 (57.9)	5 (26.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	-
HPV 51	12 (70.6)	4 (23.5)	-	1 (5.9)	-
HPV 52	7 (77.8)	1 (11.1)	-	1 (11.1)	-
Diğer HPV	23 (79.3)	3 (10.3)	-	2 (6.9)	1 (3.4)
Multi-HPV	25 (55.6)	11 (24.4)	4 (8.9)	4 (8.9)	1 (2.2)

*Yüzde değerler satırdaki değişkene aittir*  
*Diğer HPV: 33,35,39,45,56,58,59,68,82*

Tablo 16’da HR-HPV tiplerinde kolposkopi sonrası yapılan servikal biyopsi sonuçlarına ilişkin bulgular verilmiştir. HPV 16 vakalarının % 43,9’da servikal biyopsi sonuçları normal iken %56,1’inde CIN1+ lezyon, %32,4’ünde CIN2+ lezyon mevcuttur. 7 vakada SCC tespit edilmiştir (Tablo 17). Bunların iki tanesi in situ SCC, iki tanesi mikroinvaziv SCC’dur. HPV 18 vakalarının % 57,5’inde biyopsi sonucu benign iken %42,5’inde CIN1+ lezyon, %20’inde CIN2+ lezyon görülmüştür. 1 vakada in situ SCC mevcuttur. HPV 31 vakalarında benign histopatoloji oranı % 57,9, CIN1+ lezyon oranı %42,1, CIN2+ lezyon oranı %15,8’dir. Aynı oranlar HPV 51 için sırası ile % 70,6, %29,4 ve %5,9; HPV 52 için %77,8, %22,2 ve %11,1’dir. Bu üç HPV tipinde karsinom saptanmamıştır. HPV 33, 35, 39, 45, 56, 58, 59, 68, 82’nin dâhil olduğu grupta benign histopatolojik bulgu oranı %79,3, CIN1+ lezyon oranı %20,7, CIN2+ lezyon oranı %10,3’tür. Karsinom saptanan vaka HPV 33 pozitifdir ve in situ SCC’dur. Çoklu HPV enfeksiyonlarında benign bulgu oranı %55,6, CIN1+ lezyon oranı %44,4, CIN2+ lezyon oranı %20’dir. Karsinom saptanan tek vaka viloglandüler adenokarsinomdur ve HPV 16-56 ko-enfeksiyonu bulunan vakada görülmüştür.

CIN1 görülme oranı HPV 16 enfeksiyonlarında %23,7, HPV 18 enfeksiyonlarında %22,5, diğer HR-HPV HPV grubu (33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82) ile

enfeksiyonlarda %17,6 ve çoklu HR-HPV HPV enfeksiyonlarında %24,4 olup benzerdir ( $\chi^2(3)=1.246$ ,  $p=0.742$ , Cramer's V=0.065).

Tekli ve çoklu HR-HPV enfeksiyonlarında da CIN1 görülme oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (sırası ile %21,7 ve %24,4,  $\chi^2(1)=0.162$ ,  $p=0.687$ , Cramer's V=0.023).

CIN2+ lezyon oranı HPV 16 enfeksiyonlarında HPV 18, diğer HR-HPV grubu (33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82) ve çoklu HR-HPV HPV enfeksiyonlarına oranla istatistiksel olarak anlamlı fazladır (sırası ile %32,4, %20, %10,8 ve %20,  $\chi^2(3)=13.300$ ,  $p=0.04$ , Cramer's V=0.211).

CIN2+ lezyon oranı tekli ve çoklu HR-HPV enfeksiyonları arasında benzerdir (sırası ile %24,1 ve %20,  $\chi^2(1)=0.359$ ,  $p=0.549$ , Cramer's V=0.035).

Tablo 17 HR-HPV vakalarında CIN2+ için risk faktörlerine ilişkin analizleri göstermektedir. HR-HPV vakalarında yaş grupları arasında CIN2+ lezyon sıklığı açısından farklılık yoktur. HR-HPV vakalarında CIN2+ lezyon oranları açısından ASC-US/AGC (n=39), LSIL (n=30), ASC-H (n=17), HSIL (n=10) sitolojik bulgularında farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi için ki-kare testi uygulandı. CIN2+ lezyon oranları sitolojik bulgu gruplarında farklıdır ( $\chi^2(3) = 27.199$ ,  $p < 0.001$ , Cramer's V=0.538). Daha yüksek dereceli sitolojik lezyon ile CIN2+ lezyon görülen vaka oranlarında istatistiksel olarak anlamlı lineer trend mevcuttur (Cochran-Armitage test ( $p<0.001$ )). Tekli ve çoklu HR-HPV enfeksiyonları arasında CIN2+ görülme oranları açısından anlamlı farklılık yoktur (Pearson Ki-kare  $\chi^2(1) = 0.359$ ,  $p=0.549$ ). HR-HPV tipleri ile CIN2+ lezyon görülme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır. HPV 16 enfeksiyonlarında CIN2+ lezyon sıklığı daha fazladır (Fischer's Exact Test  $\chi^2(3) = 13.174$ ,  $p=0.019$ ). CIN2+ lezyon görülme oranı HPV 16 ve 18 ile tekli ve/veya çoklu enfeksiyonlarda da diğer tekli ve/veya çoklu HPV enfeksiyonlarından anlamlı oranda daha yüksektir (Pearson Ki-kare,  $\chi^2(1) = 9.464$ ,  $p=0.026$ ).

**Tablo 17: CIN2+ risk faktörleri için univariate analiz**

	Alt kategoriler	n	CIN2+	p
Yaş	30-39 yaş		28 (29.8)	0.110
	40-49 yaş		27 (23.7)	
	50-65 yaş		15 (16.7)	
Sitoloji	ASC-US/AGC	37	10 (27)	<0.001*
	LSIL	30	4 (13.3)	
	ASC-H	17	8 (47.1)	
	HSIL	10	100 (100)	
HPV	Tekli	253	61 (24.1)	0.549**
	Multi	45	9 (20)	
HPV	16	139	45 (32.4)	0.019***
	18	40	8 (20)	
	31	19	3 (15.8)	
	51	17	1 (5.9)	
	Diğer	38	4 (10.5)	
	Multi	45	9 (20)	
HPV	16 ve/veya 18 ile tekli veya çoklu enfeksiyonlar	212	60 (28.3)	0.026**
	Diğer HPV tipleri ile tekli veya çoklu enfeksiyonlar	86	10 (11.6)	
<i>*Pearson Ki-kare ve Cochran-Armitage testi p &lt; 0.001</i>				
<i>**Pearson Ki-kare</i>				
<i>***Fischer's Exact Test</i>				

HR-HPV vakalarında yaş, parite sayısı, anormal servikal sitoloji varlığı ( $\geq$ ASC-US), sigara içimi, HPV 16 pozitifliğinin CIN2+ lezyon üzerine etkilerini değerlendirmek için binominal lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Bağımlı değişkenin logit değerine göre sürekli değişkenlerin lineerliği Box-Tidwell prosedürü ile değerlendirildi. Modelde sekiz

değişkenin tamamı kullanılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandı,  $p < 0.00625$  olduğunda istatistiksel anlamlılık kabul edildi. Bu değerlendirmeye dayanarak, tüm sürekli bağımsız değişkenlerin, bağımlı değişkenin logit değerleri ile doğrusal ilişkili olduğu bulunmuştur. Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır ( $\chi^2(4) = 24.516$ ,  $p < 0.0005$ ). ROC eğrisinin altındaki alan 0.681'dir (%95 CI, 0.611– 0.750). Altı prediktör değişkenden üçü istatistiksel olarak anlamlıdır. Buna göre HPV 16 ile tekli enfeksiyonlarda CIN2+ lezyon görülme olasılığı için diğer HR-HPV tiplerinden 2.2 kat yüksek odds oranı mevcuttur ( $p=0.011$ , OR=2.179 %95 CI: 1.239 – 3.908). HR-HPV pozitif vakalarından ASC-US ve üzeri sitolojik sonucu olanlarda diğer sitolojik bulguları olanlara göre histopatolojik CIN2+ lezyon için 2.108 kat yüksek odds oranı mevcuttur. ( $p=0.07$ , OR=1.188 – 3.739). HR-HPV vakalarında artan yaş da CIN2+ lezyon olasılığını arttırmaktadır ( $p=0.037$ , OR=1.039 %95 %95 CI: 1.002 – 1.076) (Tablo 18).

**Tablo-18:HR-HPV vakalarında CIN2+ lezyon için lojistik regresyon modeli**

HPV	OR	95% C.I.for OR		p
		Lower	Upper	
HPV 16	2.200	1.239	3.908	0.011
≥ ASC-US	2.108	1.188	3.739	0.07
Yaş	1.042	1.006	1.079	0.023
Parite	0.778	0.596	1.017	0.07

*Lojistik regresyon*  
*OR: odds ratio C:I: confidence interval*

**Tablo 19: Karsinom vakalarında HR-HPV tipleri**

HPV tipi	Vaka sayısı	Kanser tipi
HPV 16	2	In situ SCC
	2	mikroinvaziv SCC
	3	SCC
HPV 18	1	In situ SCC
HPV 33	1	In situ SCC
HPV 16-56 koenfeksiyon	1	Villoglandüler adenokarsinom

*SCC: skuamo-kolumnar karsinom*

HR-HPV vakalarından histopatolojik olarak 10 tanesinde karsinom saptanmıştır (Tablo 19). HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyonlarda diğer HR-HPV tipleri ile enfeksiyonlara göre servikal karsinom için relatif risk (RR) 3.053 (%95 CI: 0.66 – 14.135)'tür.

## TARTIŞMA

Servikal kanser açısından en önemli risk faktörü olan HPV; literatürde prevalans, insidans, onkojenik risk tipleri, genotip dağılımı, coğrafi dağılım, onkogenez üzerine etkileri gibi birçok açıdan değerlendirilmiştir (123,124). Sonuçlarda farklı bölgeler, farklı ırklar, yaş grupları, metodolojik farklılıklar nedeni ile relatif olarak varyasyonlar mevcuttur. Bu çalışmada araştırmanın yürütüldüğü bölgede son yedi yılda en sık görülen HR-HPV tipleri ve sitolojik-histopatolojik sonuçlar üzerine etkileri ortaya konmuştur.

298 vakada en sık görülen HR-HPV HPV 16'dır ve vakaların yaklaşık yarısından sorumludur. Çalışmada incelenen yedi yıllık süreçte hem zaman dilimlerinde hem de toplamda en sık HR-HPV olma özelliğini taşımaktadır. HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyonlarda anormal sitoloji oranı % 36,8, tekli HPV 16 enfeksiyonlarında anormal servikal sitoloji oranı %42,1'dir. HPV 16 ile tekli enfeksiyonlarda diğer HR-HPV tiplerine göre anormal servikal sitoloji için relatif risk (RR) 1.621'dir (%95 CL 1.162 – 2.261). HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyonlarda ise bu oran 1.268'dir (%95 CL 1.014 – 1.783). CIN2+ lezyon oranı %32,4 olup diğer HR-HPV tiplerinden yüksektir. HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyonlarda diğer HR-HPV tipleri ile enfeksiyonlara göre servikal karsinom için relatif risk ise 3.053 (%95 CI: 0.66 – 14.135)'tür. HPV 16'nın servikal kanser ve öncül lezyonlarındaki yüksek prevalansına ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur (125-128).

HR-HPV pozitif vakalarda genotip dağılımında HPV 16'yı HPV 18, 31 ve 52 takip etmektedir. HPV 16 ve 18 vakaların yarıdan fazlasından (%59,6), 16, 18, 31 ve 52 %72,1'inden sorumludur. Dursun ve arkadaşlarının ülkemizde gerçekleştirdikleri çok merkezli bir çalışmada 2006-2010 yılları arasında 6338 vaka retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen HR-HPV tipleri sırası ile HPV 16, HPV 18,



HPV 31, HPV 51 ve HPV 33'tür. Çalışmalarında LR-HPV'lere de yer verdiklerinden HPV 6 ikinci en sık HPV tipi olarak gösterilmiştir (129). Ülkemizdeki diğer bir çalışmada (130) da sırası ile HPV 16, HPV-52, HPV-58, HPV-31 en sık HR-HPV tipleri olarak tespit edilmiştir. Sıralamalardaki farklılıklar bölgeler arasında HR-HPV tiplerinde değişkenlik görülebildiğini göstermektedir. Bu küçük varyasyonlara karşın bu çalışma da dahil edildiğinde HPV 16, 18, 31, 33, 51 ve 52 tiplerinin sık görüldüğü izlenmektedir. Bu tipleri içeren aşı programlarının ülkemizde servikal kanser ve öncül lezyonlarından korunmada etkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda çoklu HR-HPV enfeksiyon oranı %15 olup Şahiner ve arkadaşlarının çalışmasındakinden (%20.7) daha azdır.

Türkiye'de yürütülen primer HPV taramasının erken dönem sonuçlarına göre ülke genelinde genotip dağılımında HPV 16 %14, HPV 18 %2, HPV 16 ile çoklu enfeksiyon %13, HPV 16-18 ve diğer HPV ile çoklu enfeksiyon %1, HPV 18 ile çoklu enfeksiyon %3, diğer HPV tipleri ile tekli enfeksiyon %67 oranında görülmüştür (3). Bu çalışmada HPV 16 ile tekli enfeksiyon %4 6.6, HPV 18 ile tekli enfeksiyon % 13.4, HPV 16 ile çoklu enfeksiyon %8.4, HPV 18 ile çoklu enfeksiyon %1, HPV 16 ve 18 ile çoklu enfeksiyon %4, diğer HR-HPV ile tekli enfeksiyon %24.8 ve diğer HPV tipleri ile çoklu enfeksiyon %4 oranında görülmüştür. Bu çalışmada Türkiye geneli sonuçlarına göre tekli HPV 16 ve 18 enfeksiyonlarının daha çok, HPV 16, HPV 18 ile çoklu enfeksiyonların ve diğer tipler ile tekli ve çoklu enfeksiyonların daha az olduğu görülmektedir.

Farklı ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında da benzer sonuçlar görebilmek mümkündür. 2012 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada (131) en sık HR-HPV tipleri sırası ile HPV 16, 51, 53, 42; 2014 yılında Avustralya'da yapılan bir çalışmada (132) 16, 51, 53, 62; 2014 yılında Singapur'da yapılan bir çalışmada (133) HPV 51, 16, 52, 58; 2013 yılında Yunanistan'da yapılan bir çalışmada (134) HPV 16, 51, 53,18; 2012 yılında İspanya'da yapılan bir başka çalışmada (135) ise HPV 16, 51, 53 ve 31 olarak tespit edilmiştir. Burada dikkat çeken bir özellik bu çalışma ve ülkemizdeki diğer bazı çalışmalarda HPV 18'in daha üst sıralarda yer alması, diğer ülke çalışmalarında ise nispeten daha alt sıralarda yer almasıdır. Diğer yandan dünya genelindeki değerlendirmede en sık tipler yine HPV 16, 18, 52, 31 ve 58 olup çalışmamız bu dünya geneli istatistikleri ile uyumlu gözükmektedir (48).

HPV enfeksiyonları ile yaş arasında ilişki mevcut olup erken yaş yüksek HPV sıklığı ile birliktedir. HPV enfeksiyonları için pik yaşın 25'ten küçük olduğu belirtilmiştir (1). Bruni

ve arkadaşlarının (136) 194 çalışmanın meta-analizlerinde 1 milyondan fazla vaka gözden geçirilmiş ve düzeltilmiş HPV prevalansı 25 yaş altında %24, 25-34 yaş arasında % 13.9, 35-44 yaş arasında %9.1, 45-54 yaş arasında %4.2 ve 55 yaş üzerinde %7.5 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda LR-HPV ile enfeksiyonlar, HPV enfeksiyonu olmayan vakalar ve <30 yaş kadınlar yer almadığı için HPV sıklığı değerlendirilememiştir. Bununla birlikte HR-HPV tipleri arasında yaş ortalaması açısından ve tespit edildikleri yaş aralıkları açısından fark görülmemiştir. HR-HPV pozitif vakaların % 31,5'u 30-39 yaş, %38,3'ü 40-49 yaş ve %30,2'si 50-65 yaş arasındadır.

HR HPV pozitifliğinin her zaman prekanseröz veya kanseröz PAP sonuçları ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (137,138). Kovacheva ve Slavovb (139) HPV ile LSIL/HSIL korelasyonunun olmadığını belirtmişlerdir. Lee ve ark. negatif sitolojik sonuçların HPV31 örneklerinin %40'ında, HPV 45 lerin %71'inde ve HPV16 ların %20'sinde tespit edildiğini belirtmiştir. Çalışmamızda HPV 16 enfeksiyonlarında negatif sitolojik sonuç oranı %57,9, HPV 18'de %66,7, HPV 31'de %68,4, HPV 51'de %68,8, HPV 52'de %88,9, diğer HR-HPV tiplerinde %78,6'dır. Bu yüksek negatiflik oranları tek başına sitolojik tarama ile olası yüksek riskli vakaların tanı alamaması anlamına gelmekte ve HPV testin önemini göstermektedir.

HR-HPV pozitif vakalarda toplam anormal servikal sitoloji oranı (%32,2)'dir. En sık görülen sitolojik anormallik ASC-US (% 12,4) olup bunu sırası ile LSIL (10,1), ASC-H (%5,7) ve HSIL (%3,4) takip etmektedir. Glandüler hücre anormalliği sadece iki vakada görülmüştür. Türkiye'de yürütülen primer HPV taramasının erken dönem sonuçlarına göre refleks sitoloji sonuçlarına bakıldığında anormal servikal sitoloji oranı % 18,8 olup bu çalışmaya göre önemli oranda düşüktür (3). Ancak bu çalışmadaki % 3,7'lik yetersiz materyal sonucuna karşılık Türkiye genelinde gerçekleştirilmiş olan değerlendirmede %15,6 gibi yüksek oranlardadır. ASCUS oranı % 5,8, LSIL oranı %11,6, ASC-H oranı %0.2, HSIL oranı %0.7 olarak verilmiştir. Çalışmamızda yine ASCUS, ASC-H ve HSIL oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebebi olarak Türkiye genelindeki değerlendirmede HR-HPV'lere ek olarak LR-HPV'lerde de sitolojik sonuçların eklenmiş olması, sitolojik değerlendirmede çok sayıda farklı laboratuvar ve sağlık çalışanının yer alması gibi varyasyonlar düşünülebilir. Çünkü düşük riskli HPV'lerde anormal servikal smear oranı %10-25 düzeyinde olup ASC-US ve LSIL en sık görülenlerdir. Nadiren HSIL, AGC/AGCUS ve kanser görülmektedir (59).

You ve arkadaşları (140) ASCUS ve üzeri sitolojik sonucu olan vakaların değerlendirildiği çalışmalarında 478 ASCUS/AGC, 175 LSIL, 127 HSIL ve 5 SCC/ACA saptamışlardır. HPV 16 vakalarının % 44,9'unda ASC-US, %20,7'sinde LSIL, %31,9'unda HSIL, %2,3'ünde malignite görülmüştür. HPV 18 için aynı oranlar sırası ile % 35,5, %32,2, %25,4, %6,7; HPV 31 için %41,6, %16,6, %38,8, %2,6; HPV 51 için %37,5, %12,5, %50, %0, HPV 52 için %29,1, %26, %41,6 ve %3,1'dir. Bizim çalışmamızda sıklık saptanmasında normal sitolojisi olan vakalar da olduğu için bu oranlar daha düşük izlenmiştir. Ek olarak vakalarımızda sitolojik olarak kanseröz lezyon tespit edilmemiştir. HPV 16 vakalarının % 15,8'inde ASCUS, %15,8'inde LSIL, %9,8'inde ASC-H, %4,5'unda HSIL izlenmiştir. HPV 18 için bu oranlar sırası ile % 5,1, %17,9, %5,1 ve %5,1, HPV 31 için %10,5, %10,5, %0 ve %5,3; HPV 51 için %25, %6,3, %0 ve %0; HPV 52 için %0, %0, %1 ve %0'dır. HPV 16 enfeksiyonlarının % 42,1'inde anormal servikal sitoloji ( $\geq$ ASCUS) mevcuttur. HPV 18 enfeksiyonlarında bu oran % 33,3, HPV 31'de %31,6, HPV 51'de %31,2, HPV 52'de %11,1'dir. Diğer HR-HPV tiplerinde ise % 21,4'tür. Burada dikkati çeken önemli bir nokta HPV 52 enfeksiyonlarında yüksek normal sitolojik sonuç sıklığıdır (% 88,9). Bu sıklık diğer tüm HR-HPV tiplerinden daha yüksektir. Bu bulgumuz Wang ve arkadaşlarının (141) çalışması ile uyumlu gözükmemektedir. HPV 16 ile tekli ve tekli-çoklu enfeksiyonlarda anormal servikal sitoloji için RR diğer HR-HPV tiplerinden daha yüksektir (sırası ile 1.621 - 1.268).

Tek tip ile HPV enfeksiyonu ile çoklu HPV enfeksiyonlarında anormal servikal sitolojik sonuç açısından anlamlı fark yoktur (sırası ile % 35,7 vs %20,9,  $\chi^2=3.561$ ,  $p=0.06$ ).

Dünya genelinde CIN ve servikal kanser vakalarının %97'den fazlasında başta HPV 16, 18, 31 olmak üzere HR-HPV pozitifliği mevcuttur (110). HPV CIN gelişimi için en yüksek relatif riske sahip olan risk faktörüdür (112). CIN3'ün HPV 16 veya 18 ile 2 yıldan uzun kronik servikal enfeksiyon ile yüksek ilişkili olduğu gösterilmiştir (121). LR – HR HPV ayrımı yapılmaksızın HPV pozitifliklerinde CIN+ lezyon oranı % 13,5 olarak verilmiştir (137).

Wang ve arkadaşları (139) CIN1 vakalarında en sık görülen HPV tiplerini azalan sıra ile HPV 52 (23.1%), HPV16 (18.6%), HPV 58 (17.0%), HPV 18 (11.3%), HPV 33 (7.7%), ve HPV 31 (5.3%) olarak vermişlerdir. Çalışmamızda CIN1 görülme sıklığı ise azalan sıra ile HPV 31 enfeksiyonlarında %26,3, HPV 16 enfeksiyonlarında %23,7, HPV 51 enfeksiyonlarında %23,5, HPV 18 enfeksiyonlarında %22,5, HPV 52 enfeksiyonlarında %11,1, diğer HR-HPV tipleri ile tekli enfeksiyonlarda %10,3'tür. HR-HPV tipleri ile (HPV

52 hariç) CIN1 sıklığı Wang ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksektir. Bizim çalışmamızda anormal sitolojik bulgularda olduğu gibi CIN1 sıklığında da HPV 52 ile düşük oranlar elde edilmiştir. HPV 16, 18 ve diğer HR-HPV tipleri arasında CIN1 görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $\chi^2(3) = 1.246, p = 0.742$ ). Ek olarak tekli ve çoklu HPV enfeksiyonlarında da CIN1 sıklığı açısından fark görülmemiştir (sırası ile %21,7 ve %24,4,  $\chi^2(1) = 0.162, p = 0.687$ ).

Çalışmamızda HR-HPV tiplerinde CIN2 oranı azalan sıra ile HPV 18 enfeksiyonlarında % 7,5, HPV 16 enfeksiyonlarında %5,8, HPV 31 enfeksiyonlarında %5,3 olarak tespit edilmiştir. HPV 51 ve 52 ve diğer HR-HPV tipleri ile CIN2 lezyonu görülmemiştir. Çoklu enfeksiyonlarda ise CIN2 oranı % 8,9'dur. CIN2 lezyon sıklığı açısından HR-HPV tipleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $\chi^2 = 4.416, p = 0.195$ , Fischer Exact test). Wang ve arkadaşları CIN2 vakalarının % 40,8'inde HPV 16, %25,1'inde HPV 58, %15,6'sında HPV 52, %12,8'inde HPV 33, %5,7'sinde HPV 31 ve %5,1'inde HPV 18 tespit etmişlerdir. Bu tiplerin kombinasyonu ile CIN2 ilişkisi % 88,9 olarak verilmiştir (141).

HR-HPV tipleri içerisinde HPV 16'nın CIN2+ gelişimi için en yüksek riske sahip olduğu belirtilmektedir (140). Bu çalışmada CIN2+ lezyon oranı HPV 16 vakalarında % 32,4, HPV 18 vakalarında %20, HPV 31 vakalarında %15,8, HPV 51 vakalarında %5,9, HPV 52 vakalarında %11,1'dir. HPV 33,35,39,45,56,58,59,68,82'nin dahil olduğu HR-HPV-diğer grubunda ise % 10,3'tür. CIN2+ lezyon oranı HPV 16 enfeksiyonlarında HPV 18, diğer HPV grubu ve çoklu HPV enfeksiyonlarına oranla istatistiksel olarak anlamlı fazladır (sırası ile  $\chi^2(3) = 13.300, p = 0.04$ ) ve önceki çalışmalar ile uyumludur (140,141). HPV 16 enfeksiyonlarda literatür bilgisi ile uyumlu olarak CIN2+ lezyonları için daha yüksek odds oranı görülmüştür. (CIN2+ lezyon oranı % 32,4, OR=2.179 %95 CI: 1.225 – 3.875) (140-142). Zhao ve arkadaşları (142) CIN2+ lezyon gelişimi için yüksek riske sahip diğer HR-HPV tipleri HPV 18, 31, 33, 35 olarak belirtmiştir. HPV alfa9 ailesinde sadece tip 52 ile yüksek risk tespit edilmemiştir. HPV 53, 59, 66 ve 68'in tekli enfeksiyonlarında CIN2+ lezyon görülmemiştir (142).

HPV 16 ile yüksek CIN2+ riski HPV 16'nın tekli ve çoklu enfeksiyonlarında benzer olarak verilmiştir (% 28,5- %27,2) (140). Bu çalışmada da bu bilgi ve Zhao ve arkadaşlarının çalışması (142) ile uyumlu olarak HPV 16 tekli enfeksiyonlarında CIN2+ lezyon sıklığı %32,4, HPV 16 tekli-çoklu enfeksiyonlarda %30,2'dir ve benzerdir.

HPV 16 ile çoklu enfeksiyonlarda diğer çoklu enfeksiyonlara kıyasla CIN2+ lezyon oranı daha yüksektir (142). Bizim çalışmamızda HPV 16 ile çoklu enfeksiyonlarda CIN2+ lezyon oranı diğer HR-HPV tipleri ile çoklu enfeksiyonlardan fazla olmasına karşın (sırası ile %20 ve % 14,3) istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (Fischer exact test,  $\chi^2=0.217$ ,  $p=0.707$ ). HPV 16 ve 18'in dahil olduğu çoklu enfeksiyonlar ile diğer HR-HPV tiplerinin tekli-çoklu enfeksiyonları arasında da CIN2+lezyon açısından fark görülmemiştir ( $\chi^2=0.568$ ,  $p=0.732$ , Fischer Exact Test).

Ek olarak bu çalışmada CIN2+ lezyon oranı tekli ve çoklu HR-HPV enfeksiyonları arasında benzerdir (sırası ile % 24,1 ve %20,  $\chi^2(1) =0.359$ ,  $p=0.549$ ). HPV 16 ve/veya 18 ile tekli veya çoklu enfeksiyonlarda da diğer HR-HPV tipleri ile tekli veya çoklu enfeksiyonlardan daha yüksek oranda CIN2+ lezyonu görülmüştür ( $p=0.026$ ).

CIN3 için HPV 16 ve 18 dışı HR-HPV tipleri için riskin anlamlı daha düşük olduğu belirtilmektedir (142). Bu çalışmada da HPV 16 ile CIN3 sıklığının diğer HR-HPV tiplerinden anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $\chi^2=9.696$ ,  $p=0.02$ , Pearson ki kare). Bununla birlikte HPV 18 ile CIN3 HPV 16 vakalarından 2 kat daha azdır. HPV 16 ile CIN3 lezyon sıklığı % 21,6, HPV 52 ile %11,1, HPV 31 ile %10,5, HPV 18 ile %10, HPV 51 ile %5,9, diğer HR-HPV tipleri ile %6,9 oranında görülmüştür.

Zhao ve arkadaşları (142) CIN3+ lezyon için HPV 16 tekli ve çoklu enfeksiyonlarda benzer sonuçlar elde etmiştir (%26 -%24,9). HPV 18 için de benzer bulgulardan söz edilmiştir. HPV 18 dışı HR-HPV'lerin HPV 16 ile çoklu enfeksiyonlarda, diğer HR-HPV tiplerinin tekli-çoklu enfeksiyonlarına göre daha yüksek risk mevcuttur. HPV 19, 53, 59, 66 veya 68 ile tekli enfeksiyonlarda CIN3+ lezyon görülmemiştir. HPV 52 ve 56'da ise risk düşük bulunmuştur (142). Şu anki çalışmada da benzer şekilde HPV 16 ve 18 ile çoklu enfeksiyonlarda diğer HR-HPV tipleri ile çoklu enfeksiyonlardan daha fazla CIN3 vakası görülmüştür (HPV 16 ve 18 ile çoklu enfeksiyonlarda % 11,8, diğer HR-HPV tipleri ile çoklu enfeksiyonlarda CIN3 vakası %0). HPV 16 ile çoklu enfeksiyonlarda CIN3 oranı %13,3 iken diğer çoklu HR-HPV enfeksiyonlarında CIN3 vakası izlenmemiştir.

HR-HPV vakalarının çeşitli yaş gruplarında CIN2+ lezyon oranlarının benzer olduğu tespit edilmiştir. Huchko ve arkadaşları (143) CIN2+ lezyonlarının genç yaşlarda daha sık olduğunu belirtmiştir. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise 56-65 yaş arasında daha sık olduğunu göstermiştir (144). Bu farklılıkların altında farklı coğrafi bölgeler, immün sistem

durumu, HR-HPV dağılımı gibi diğer faktörlerin rol oynayabileceği düşünülebilir. Ek olarak Wang'ın daha sonraki bir çalışmasında CIN2+ lezyonlar için yaş ortalamasının benzer olduğu belirtilmiştir (141).

Çalışmamızda 10 vakada karsinom saptanmış olup yedisinde HPV 16 saptanmıştır. Diğer vakalarda HPV 18, HPV 33 ve HPV 16-56 çoklu enfeksiyonu mevcuttur.

HR-HPV vakalarından histopatolojik olarak 10 tanesinde karsinom saptanmıştır. Bunların 7 tanesinde HPV 16 ile SCC mevcuttur. Bu 7 vakanın 2 tanesinde in situ, 2 tanesinde mikroinvaziv SCC görülmüştür. Bir vakada HPV 18 pozitifliği ile, bir vakada HPV 33 pozitifliği ile in situ SCC saptanmıştır. Viloglandüler adenokarsinom saptanan bir vakada ise HPV 16-56 ko-enfeksiyonu mevcuttur. HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyonlarda diğer HR-HPV tipleri ile enfeksiyonlara göre servikal karsinom için relatif risk daha yüksektir (RR= 3.053, %95 CI: 0.66 – 14.135).

ASC-H ve HSIL sitolojik bulguları olan vakalarda CIN2+ lezyon oranının yüksekliği bilinmektedir (141,145). Bu bilgi çalışmamız HR-HPV pozitif vakalarımız ile de gösterilmiş olup ASC-H vakalarında CIN2+ lezyon oranı % 47,1, HSIL vakalarında %100'dür. LSIL vakalarında ise %13,3'tür. CIN2+ lezyon oranları sitolojik bulgu gruplarında farklı olup HSIL ve ASC-H vakalarında LSIL ve ASC-US vakalarından yüksektir ( $\chi^2(3) = 27.199$ ,  $p < 0.001$ ). Daha yüksek dereceli sitolojik lezyon ile CIN2+ lezyon görülen vaka oranlarında istatistiksel olarak anlamlı lineer trend gösterilmiştir ( $p < 0.001$ ).

## SONUÇ

Yüksek riskli onkojenik HPV virüslerinin servikal sitolojik ve kolposkopik biyopsilerinin histopatolojik bulgularını değerlendirmeyi amaçlayan retrospektif çalışmada 298 yüksek riskli HPV pozitifliği bulunan vaka yer almıştır. Yaş ortalaması  $44.75 \pm 8.9$  olan vakaların elde edilen verileri ile yapılan analizler sonucunda ulaşılan temel bulgular aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

### Genotip Dağılımı

- 2011-2015, 2016, 2017 ve 2018 yılı zaman dilimlerinde ve toplamda en sık rastlanan yüksek riskli HPV, HR-HPV tip 16'dır.
- HPV 16'yı HPV 18, 31 ve 52 takip etmektedir.
- HPV 16 ve 18 yüksek riskli HPV vakalarının yarısından fazlasından sorumludur.
- Toplam çoklu enfeksiyon oranı %15'tir.
- 33 vakada (%11) ikili, 10 vakada (%3.35) üçlü, 2 vakada (% 0.67) dörtlü enfeksiyon mevcuttur.
- HPV 16 ile çoklu enfeksiyon oranı %10'dur.
- HPV 18 ile çoklu enfeksiyon oranı % 2.6'dır.
- Diğer HR-HPV tipleri ile çoklu enfeksiyon oranı %4'tür.

### Yaş, Parite, Sigara

- HR-HPV tipleri arasında yaş ortalaması açısından fark yoktur.
- HR-HPV tipleri arasında tespit edildikleri yaş aralıkları (30-39 yaş, 40-49 yaş, 50-65 yaş) açısından fark yoktur.
- HR-HPV tipleri arasında parite ortalaması açısından fark yoktur.

- Sigara kullanımı ile HR-HPV tip dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

### **Sitoloji**

- HR-HPV vakalarında anormal servikal sitoloji oranı yetersiz sitoloji vakaları dahil edildiğinde %64,1, yetersiz sitolojik sonuçlar dışlandığında %66.6'dır.
- HR-HPV vakalarında en sık görülen sitolojik anormallik ASC-US olup bunu sırası ile LSIL, ASC-H ve HSIL takip etmektedir.
- HR-HPV vakalarında glandüler hücre anormalliği 2 vakada (% 6,7) görülmüştür.
- Tek tip ile HPV enfeksiyonu ile çoklu HPV enfeksiyonlarında anormal servikal sitolojik sonuç ( $\geq$ ASC-US) açısından anlamlı fark yoktur.
- HPV 16 enfeksiyonlarının % 42,1'inde anormal servikal ( $\geq$ ASC-US) sitoloji mevcuttur.
- HPV 18'de anormal servikal sitoloji ( $\geq$ ASC-US) oranı %33,3, HPV 31'de %31,6, HPV 51'de %31,2, HPV 52'de %11,1'dir.
- HR-HPV tiplerinden anormal servikal sitoloji ( $\geq$ ASC-US) oranı en düşük olan HPV 52'dir.
- Diğer HR-HPV tiplerinde ise anormal servikal sitoloji oranı( $\geq$ ASC-US) %21,4'tür.
- HR-HPV tipi ile anormal servikal sitoloji ( $\geq$ ASC-US) arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttur. HPV 16 enfeksiyonlarında anormal servikal sitoloji oranı anlamlı yüksektir.
- Tekli HPV 16 vakalarında HPV 16 çoklu enfeksiyonlarına ve diğer HR-HPV enfeksiyonlarına göre (tekli-çoklu) anormal servikal sitoloji için relatif risk daha yüksektir (RR=1.621, %95 CL 1.162 – 2.261).
- HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyon vakalarında diğer HR-HPV tekli-çoklu enfeksiyonlara göre anormal servikal sitoloji için daha yüksek relatif risk vardır (RR=1.268, %95 CL 1.014 – 1.783).

### **Histopatoloji**

- HR-HPV vakalarında benign histopatolojik bulgu oranı % 54,4'dür.
- HR-HPV vakalarında histopatolojik CIN1 lezyon oranı % 22,1'dir.



- HR-HPV vakalarında histopatolojik CIN2 lezyon oranı % 5,4'tür.
- HR-HPV vakalarında histopatolojik CIN3 lezyon oranı % 14,8'dir.
- HR-HPV vakalarında malignite oranı %3,3'tür.
- HR-HPV vakalarında CIN2+ lezyon oranı %23,5'tur.
- HR-HPV vakalarında skumaöz karsinom oranı %3'tür.
- HR-HPV vakalarında adenokarsinom oranı %0,3'tür.
- HPV 16 vakalarında benign histopatoloji oranı %43,9, CIN1 oranı %23,7, CIN2 oranı %5,8, CIN3 oranı %21,6, malignite oranı %5'tir. CIN2+ lezyon oranı %32,4'tür.
- HPV 18 vakalarında benign histopatoloji oranı %57,5, CIN1 oranı %22,5, CIN2 oranı %7,5, CIN3 oranı %10, malignite oranı %2,5'tur. CIN2+ lezyon oranı %20'dir.
- HPV 31 vakalarında benign histopatoloji oranı %57,9, CIN1 oranı %26,3, CIN2 oranı %5,3, CIN3 oranı %10,5'tur. Malignite görülmemiştir. CIN2+ lezyon oranı %15,8'dir.
- HPV 51 vakalarında benign histopatoloji oranı %70,6, CIN1 oranı %23,5, CIN3 oranı %5,9'dur. CIN2 ve malignite görülmemiştir. CIN2+ lezyon oranı %5,9'dur.
- HPV 52 vakalarında benign histopatoloji oranı %77,8, CIN1 oranı %11,1, CIN3 oranı %11,1'dir. CIN2 ve malignite görülmemiştir. CIN2+ lezyon oranı %11,1'dir.
- Diğer HR-HPV tiplerinde benign histopatoloji oranı %79,3, CIN1 oranı %10,3, CIN3 oranı %6,9, malignite oranı %3,4'tür. CIN2+ lezyon oranı %10,3'tür.
- CIN1 görülme oranı açısından HR-HPV tipleri arasında fark yoktur.
- CIN2 görülme oranı açısından HR-HPV tipleri arasında fark yoktur.
- CIN2+ lezyon oranı HPV 16 enfeksiyonlarında HPV 18, diğer HR-HPV grubu (33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82) ve çoklu HR-HPV enfeksiyonlarına oranla istatistiksel olarak anlamlı fazladır.
- CIN3 görülme oranı HPV 16 ile diğer HR-HPV tiplerinden anlamlı oranda yüksek
- HPV 16 ile tekli enfeksiyonlarda CIN2+ lezyon görülme olasılığı için diğer HR-HPV tiplerine göre 2.179 kat yüksek odds oranı mevcuttur ( $p=0.08$ ,  $OR=2.179$  %95 CI: 1.225 – 3.875)

- HR-HPV pozitif vakalarından ASC-US ve üzeri sitolojik sonucu olanlarda diğer sitolojik bulguları olanlara göre histopatolojik CIN2+ lezyon için 2.148 kat yüksek odds oranı mevcuttur. ( $p=0.09$ , OR=1.207 – 3.820). HR-HPV pozitif vakalarda daha yüksek dereceli sitolojik lezyon ile CIN2+ lezyon görülen vaka oranlarında istatistiksel olarak anlamlı lineer trend mevcuttur.
- HR-HPV vakalarında artan yaş da CIN2+ lezyon olasılığını arttırmaktadır ( $p=0.037$ , OR=1.039 %95 %95 CI: 1.002 – 1.076).
- HPV 16 ile tekli ve çoklu enfeksiyonlarda diğer HR-HPV tipleri ile enfeksiyonlara göre servikal karsinom için relatif risk daha yüksektir (RR= 3.053, %95 CI: 0.66 – 14.135).



## ÖZET

**Amaç:** Serviks kanseri özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli kadın kanserlerinden biridir. Bu kanser çeşidinde Human Papilloma Virus en önemli etyolojik nedendir. Bu çalışmada onkojenik Human Papilloma Viruslerinin sitolojik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Çalışma Ocak 2011- Nisan 2018 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Otuz yaş üzeri, onkojenik HPV pozitif vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Düşük riskli HPV, gebelik, gebelik planı ve histerektomize vakalar çalışmaya alınmamıştır. Vakaların sosyo-demografik bulguları, onkojenik HPV dağılımları, sitolojik ve histo-patolojik bulguları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmada en sık görülen onkojenik HPV tip 16'dır (%46,2). En sık dört tip onkojenik HPV tipi sırasıyla 16, 18, 31 ve 52'dir. Çoklu enfeksiyon oranı %15'tir. En sık görülen sitolojik anormallik ASC-US olup bunu sırası ile LSIL, ASC-H ve HSIL takip etmektedir. HPV 16 tekli enfeksiyonlarda anormal servikal sitoloji için relatif risk 1.621'dir. Histopatolojik CIN2+ lezyon oranı % 23,5, skuamöz karsinom oranı %3, adenokarsinom oranı %0,3'tür. CIN2+ lezyon oranı HPV 16 enfeksiyonlarında diğer onkojenik HPV enfeksiyonlarından daha fazladır. HPV 16 ile tekli enfeksiyonlarında CIN2+ lezyon görülme olasılığı için 2.179 kat yüksek odds oranı mevcuttur. Onkojenik HPV pozitif vakalarda yaş, parite, HPV 16 pozitifliği CIN2+ lezyon olasılığı üzerine etkili faktörlerdir.

**Sonuç:** Özellik HPV 16 olmak üzere onkojenik HPV pozitifliği servikal kanser ve öncül lezyonlarında risk artışı ile ilişkilidir. Onkojenik HPV taraması bazında servikal kanser taramalarının sürdürülmesi ülkemizde servikal kanser ve öncül lezyonlarının erken tanısında büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Human Papillomavirus; Genotip; Servikal İntraepitelyal Neoplazi; Uterine Servikal Neoplazi

# **RETROSPECTIVE EVALUATION OF HISTOPATHOLOGICAL RESULTS OF COLOSCOPIC BIOPSIES IN HIGH ONCOGENIC RISK HPV POSITIVE CASES**

## **SUMMARY**

**Aim:** Cervical cancer is one of the most important female cancers, especially in developing countries. Human Papilloma Virus is the most important etiological cause of this cancer. The aim of this study was to evaluate the cytologic and histopathological effects of oncogenic human papilloma viruses.

**Materials-Methods:** The study was designed retrospectively in Namık Kemal University Medical Faculty of Obstetrics and Gynecology Department between January 2011 and April 2018. Oncogenic HPV positive cases over the age of 30 years were included in the study. Low risk HPV, pregnancy, pregnancy plan and hysterectomized cases are excluded. Socio-demographic findings of the cases, oncogenic HPV distributions, cytologic and histopathologic findings were evaluated.

**Results:** The most common oncogenic HPV type 16 in the study. The four most common types of oncogenic HPV are 16, 18, 31 and 52, respectively. The rate of multiple infections is 15%. The most common cytologic abnormality is ASC-US followed by LSIL, ASC-H and HSIL. The relative risk for abnormal cervical cytology in HPV 16 single infections is 1.621. Histopathological CIN2 + lesion rate is 23.5%, squamous carcinoma rate is 3%, adenocarcinoma rate is 0.3%. The CIN2+ lesion rate is higher in HPV 16 infections than other oncogenic HPV infections. There is a 2.179-fold odds ratio for the possibility of CIN2 + lesions in HPV 16 infections. Age, parity, HPV 16 positivity in oncogenic HPV positive cases are factors that influence on the probability of CIN2 + lesion.

**Conclusion:** Oncogenic HPV positivity, particularly HPV 16, is associated with an increased risk of cervical cancer and precursor lesions. Continuation of cervical cancer screening based on oncogenic HPV screening is of great importance in the early diagnosis of cervical cancer and precursor lesions in our country.

**Keywords:** Human Papillomavirus; Genotype; Cervical Intraepithelial Neoplasia; Uterine Cervical Neoplasms

## KAYNAKLAR

1. Lindemanna MLM, Castro SP, Iglesias MR, Gracia MTP. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(9):593–602
2. Money DM. Epidemiology and Natural History of HPV Infection. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. Editor: Timothy Rowe *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2007;29(8) ;(Suppl 3) Chapter-1 p:7-9.1
3. [http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014-RAPOR.\\_uzun.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014-RAPOR._uzun.pdf). (Son erişim tarihi: 23.05.2018).
4. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer--overview. *IARC Sci Publ* (119): 3-23, 1992. [PUBMED Abstract]
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370 (9590): 890-907, 2007. [PUBMED Abstract]
6. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24 (Suppl 1): S1-15, 2006. [PUBMED Abstract]
7. Bocker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics. *Verh Dtsch Ges Pathol.*2002;86:116-119.
8. Zhong TY, Zhou JC, Hu R, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among 71,435 women in Jiangxi Province, China. *J Infect Public Health.*2017;10:783-788.
9. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.*2002;287:2114-2119.
10. <http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/serviks.pdf>. (Son erişim tarihi: 15.05.2018).
11. [https://publications.iarc.fr/uploads/media/publication\\_inline/0001/02/43d78e376acc2f9fbf6a3e0aa7a3fd330f0af8be.pdf](https://publications.iarc.fr/uploads/media/publication_inline/0001/02/43d78e376acc2f9fbf6a3e0aa7a3fd330f0af8be.pdf). (Son erişim tarihi: 15.05.2018).
12. Pierre V, Raluca N, Rosa PC. Anatomy Of The Cervix, Squamocolumnar Junction, Metaplastic Change And Transformation Zone. <http://www.gfmer.ch/vic/>. (Son erişim tarihi: 15.05.2018).
13. In Vivo Characterization of the Mechanics of Human Uterine Cervices - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/Anatomy-of-the-human-uterine-cervix\\_fig4\\_6444659](https://www.researchgate.net/Anatomy-of-the-human-uterine-cervix_fig4_6444659) (Son erişim tarihi: 20.05.2018).
14. <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1>. (Son erişim tarihi: 15.05.2018).
15. <https://histologyblog.com/2013/01/20/histoquarterly-cervix/>. (Son erişim tarihi: 13.05.2018).
16. Cervical Ectropion May Be a Cause of Desquamative Inflammatory Vaginitis - Scientific Figure on ResearchGate. Available from:

[https://www.researchgate.net/Image-of-patients-cervix-with-ectopy-before-cryotherapy-Figure-2-Image-of-patients\\_fig1\\_316574504](https://www.researchgate.net/Image-of-patients-cervix-with-ectopy-before-cryotherapy-Figure-2-Image-of-patients_fig1_316574504).(Son erişim tarihi: 31.05.2018).

17. [https://publications.iarc.fr/uploads/media/publication\\_inline/0001/02/81210f0b00a68d6583f4e8574c9c3e3607e27e01.pdf](https://publications.iarc.fr/uploads/media/publication_inline/0001/02/81210f0b00a68d6583f4e8574c9c3e3607e27e01.pdf). (Son erişim tarihi: 19.05.2018).
18. Cervical ectopy: Associations with sexually transmitted infections and HIV. A cross-sectional study of high school students in rural South Africa - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/Figure2-A-photocolposcopic-image-of-the-ectocervix-Solid-line-Delimiting-the-cervical\\_fig2\\_266579144](https://www.researchgate.net/Figure2-A-photocolposcopic-image-of-the-ectocervix-Solid-line-Delimiting-the-cervical_fig2_266579144).(Son erişim tarihi: 31.05.2018).
19. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*.2006;110:525-41. [PubMed Abstract]
20. Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology*. 2013;445:169-74. [PubMed Abstract]
21. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol*.2004;2:343-7. [PubMed Abstract]
22. Turek LP. The structure, function and regulation of papillomaviral genes in infections and cervical cancer. *Adv Virus Res*.1994;44:305–56.
23. Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature*.1998;393:229–34.
24. Klingelutz C, Foster SA, McDougall JK. Telomerase activation by the oncogeneproduct of human papillomavirus type 16. *Nature*.1996;380:79–82.
25. Thomas KK, Hughes JP, Kuyper JM, Kiviat NB, Lee S-K, Adam DE, et al. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis* 2000;182:1097–102.
26. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116:1167.
27. Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, et al. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *J Virol* 2009; 83:2067.
28. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24(S1), 16–22.
29. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:S3–S11.
30. HPV and Cervical Cancer - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/1-Virus-infection-Uptake-and-internalization-Based-on-the-cervicovaginal-challenge\\_fig2\\_278647580](https://www.researchgate.net/1-Virus-infection-Uptake-and-internalization-Based-on-the-cervicovaginal-challenge_fig2_278647580). (Son erişim tarihi: 27.05.2018).

31. HPV and Cervical Cancer - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/2-Natural-infection-HPV-lifecycle-in-the-cervix-The-life-cycle-of-productive-HPV\\_fig1\\_278647580](https://www.researchgate.net/2-Natural-infection-HPV-lifecycle-in-the-cervix-The-life-cycle-of-productive-HPV_fig1_278647580).(Son erişim tarihi: 27.05.2018).
32. HPV and Cervical Cancer - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/3-Immune-control-of-HPV-infection-1-Detection-of-damage-through-innate-immune-system\\_fig4\\_278647580](https://www.researchgate.net/3-Immune-control-of-HPV-infection-1-Detection-of-damage-through-innate-immune-system_fig4_278647580) [accessed 27 May, 2018]
33. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burd RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8.
34. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191:182–92.
35. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl. 5:F12–23.
36. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, el Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10:321.
37. Frazer IH, Cox J, Mayeaux EJ, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S65–S81.
38. Provencher DM. Clinical Manifestations and Diagnosis of HPV-Related Disease. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Editor: Timothy Rowe. 2007;29(8);(Suppl 3) Chapter-1 p:7-9.1
39. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. Literature review current through: Apr 2018. Last updated: Dec 13, 2017. <https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations>
40. Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:365.
41. Beutner KR. Nongenital human papillomavirus infections. *Clin Lab Med* 2000; 20:423.
42. Steben M. Clinical Manifestations and Diagnosis of HPV-Related Disease. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Editor: Timothy Rowe 2007;29(8);(Suppl 3) Chapter-2 p:11 Chapter-2, p:11.
43. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196:1447.

44. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009; 199:805.
45. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al; Survey of HPV in Ontario Women Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000; 163:503–8.
46. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:462.
47. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:485–90.
48. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325:572.
49. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008; 118:1236.
50. Yuan H, Myers S, Wang J, et al. Use of reprogrammed cells to identify therapy for respiratory papillomatosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1220.
51. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013; 49:3450.
52. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:1626.
53. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009; 113:917.
54. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20:449.
55. Spence AR, Franco EL, Ferenczy A. The role of human papillomavirus in cancer: evidence to date. *Am J Cancer* 2005; 4: 49–64.
56. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2018. Available online Exit Disclaimer. Last accessed April 27, 2018.
57. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 91 (3): 252-8, 1999. [PUBMED Abstract]



58. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2012. Also available online. Last accessed February 6, 2018.
59. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al.: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92 (4 Pt 2): 727-35, 1998. [PUBMED Abstract]
60. Ault KA: Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006 (Suppl): 40470, 2006. [PUBMED Abstract]
61. Human Papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 90. Lyons, France: IARC Press; 2005.
62. Erickson B, Alvarez R, Huh W. Human papillomavirus: what every provider should know. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:169–75.
63. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al., CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84:947–56.
64. Groves IJ, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol*. 2015;235: 527–38.
65. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31 Suppl. 7:H1–31.
66. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al.: Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 92 (6): 464-74, 2000. [PUBMED Abstract]
67. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, et al.: Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62 (4): 405-13, 2013. [PUBMED Abstract]
68. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al.: Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370 (9581): 59-67, 2007. [PUBMED Abstract]
69. Berrington de González A, Green J; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 120 (4): 885-91, 2007. [PUBMED Abstract]

70. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 119 (5): 1108-24, 2006. [PUBMED Abstract]
71. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359 (9312): 1085-92, 2002. [PUBMED Abstract]
72. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al.: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370 (9599): 1609-21, 2007. [PUBMED Abstract]
73. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al.: Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. *Cancer Causes Control* 14 (9): 805-14, 2003. [PUBMED Abstract]
74. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, et al.: Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* 21 (7): 999-1007, 2010. [PUBMED Abstract]
75. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al.: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365 (14): 1304-14, 2011. [PUBMED Abstract]
76. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 100 (Pt B), 255-313, 2012. Available online Exit Disclaimer. Last accessed February 1, 2018.
77. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al.: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 354 (25): 2645-54, 2006. [PUBMED Abstract]
78. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, et al.: Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 376 (13): 1223-1233, 2017. [PUBMED Abstract]
79. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al.: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 107 (1): 18-27, 2006. [PUBMED Abstract]
80. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al.: Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 374 (9706): 1975-85, 2009. [PUBMED Abstract]

81. FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356 (19): 1915-27, 2007. [PUBMED Abstract]
82. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al.: A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 372 (8): 711-23, 2015. [PUBMED Abstract]
83. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al.: Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol* 16 (7): 775-86, 2015. [PUBMED Abstract]
84. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al.: Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* 316 (22): 2411-2421, 2016. [PUBMED Abstract]
85. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al.: Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 298 (7): 743-53, 2007. [PUBMED Abstract]
86. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al.: Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 111 (2): 278-85, 2004. [PUBMED Abstract]
87. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al.: Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 14 (10): 958-66, 2014. [PUBMED Abstract]
88. Läärä E, Day NE, Hakama M: Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1 (8544): 1247-9, 1987. [PUBMED Abstract]
89. Sigurdsson K: Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. *Int J Cancer* 54 (4): 563-70, 1993. [PUBMED Abstract]
90. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al.: "Pap" smear and the risk of cervical neoplasia: quantitative estimates from a case-control study. *Lancet* 2 (8406): 779-82, 1984. [PUBMED Abstract]
91. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al.: Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. *Int J Epidemiol* 21 (6): 1050-6, 1992. [PUBMED Abstract]
92. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293 (6548): 659-64, 1986. [PUBMED Abstract]

93. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, et al.: The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 35 (1): 8-14, 1991 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]
94. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al.: Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 132 (10): 810-9, 2000. [PUBMED Abstract]
95. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al.: The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 133 (12): 942-50, 2000. [PUBMED Abstract]
96. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al.: Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 12 (7): 663-72, 2011. [PUBMED Abstract]
97. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al.: Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 349 (16): 1501-9, 2003. [PUBMED Abstract]
98. Creighton P, Lew JB, Clements M, et al.: Cervical cancer screening in Australia: modelled evaluation of the impact of changing the recommended interval from two to three years. *BMC Public Health* 10: 734, 2010. [PUBMED Abstract]
99. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, et al.: Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med* 335 (21): 1559-62, 1996. [PUBMED Abstract]
100. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al.: Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 9 (5): 425-34, 2008. [PUBMED Abstract]
101. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group: Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 285 (11): 1500-5, 2001. [PUBMED Abstract]
102. Halfon P, Trepo E, Antoniotti G, et al.: Prospective evaluation of the Hybrid Capture 2 and AMPLICOR human papillomavirus (HPV) tests for detection of 13 high-risk HPV genotypes in atypical squamous cells of uncertain significance. *J Clin Microbiol* 45 (2): 313-6, 2007. [PUBMED Abstract]
103. Castle PE, Hunt WC, Langsfeld E, et al.: Three-year risk of cervical precancer and cancer after the detection of low-risk human papillomavirus genotypes targeted by a commercial test. *Obstet Gynecol* 123 (1): 49-56, 2014. [PUBMED Abstract]
104. Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, et al.: Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous

intraepithelial lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 98 (2): 92-100, 2006. [PUBMED Abstract]

105. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 188 (6): 1383-92, 2003. [PUBMED Abstract]
106. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4): 346-55, 2007. [PUBMED Abstract]
107. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT, et al.: Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 94 (2): 102-7, 2002. [PUBMED Abstract]
108. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 188 (6): 1393-400, 2003. [PUBMED Abstract]
109. Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, et al.: Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer* 105 (5): 253-62, 2005. [PUBMED Abstract]
110. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, et al.: Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ* 355: i4924, 2016. [PUBMED Abstract]
111. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC: Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 103 (4): 619-31, 2004. [PUBMED Abstract]
112. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al.: Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 24 (Suppl 3): S3/78-89, 2006. [PUBMED Abstract]
113. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al.: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 357 (16): 1579-88, 2007. [PUBMED Abstract]
114. Castle PE: Invited commentary: is monitoring of human papillomavirus infection for viral persistence ready for use in cervical cancer screening? *Am J Epidemiol* 168 (2): 138-44; discussion 145-8, 2008. [PUBMED Abstract]
115. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al.: Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11 (3): 249-57, 2010. [PUBMED Abstract]

116. Naucner P, Ryd W, Törnberg S, et al.: Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 101 (2): 88-99, 2009. [PUBMED Abstract]
117. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: cervical cancer, April 1-3, 1996. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr* (21): vii-xix, 1996. [PUBMED Abstract]
118. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J: Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 339: b2968, 2009. [PUBMED Abstract]
119. 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* 62 (3): 147-72, 2012 May-Jun. [PUBMED Abstract]
120. Warner K. Huh, Kevin A. Ault, David Chelmow, Diane D. Davey, Robert A. Goulart, Francisco A.R. Garcia, Walter K. Kinney, L. Stewart Massad, Edward J. Mayeaux, Debbie Saslow, Mark Schiffman, Nicolas Wentzensen, Herschel W. Lawson, Mark H. Einstein. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecologic Oncology* 136 (2015) 178–182
121. <https://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/guidelines.pdf>. (Son erişim tarihi: 17.05.2018).
122. [http://www.turkpath.org.tr/ulusalpatoloji2015/izinli\\_pdf/isinpak.pdf](http://www.turkpath.org.tr/ulusalpatoloji2015/izinli_pdf/isinpak.pdf). (Son erişim tarihi: 18.05.2018).
123. Zeng Z, Yang H, Li Z, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV infection in China: analysis of 51,345 HPV genotyping results from China's Largest CAP Certified Laboratory. *J Cancer*. 2016;7:1037-1043.
124. Xu XX, Zhou JS, Yuan SH, Yu H, Lou HM. Distribution of HPV genotype in invasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia in Zhejiang Province, Southeast China: establishing the baseline for surveillance. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12: 10794-10805.
125. 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. *Am J Clin Pathol*. 2012;137: 516-542.
126. Clifford GM, Smith JS, Plumier M, Muñoz M, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:63–73.
127. Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer*. 2014;134: 1835-1843.

- 128.Kjaer SK, Munk C, Junge J, Iftner T. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention? *Cancer Causes Control*. 2014;25: 179-189.
- 129.Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, ve ark. HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers *Türk Patoloji Derg*. 2013, 29:210-216)
- 130.Şahiner F, Şener K, Yapar M, Dede M, Yiğit N, Şimşek B, ve ark. Şüpheli servikal lezyonlu kadınlarda yüksek riskli HPV'lerin genotip dağılımı. *Gülhane Tıp Derg* 2012; 54: 298-301
- 131.Delgado, et al. HPV genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque country, Spain. *Enferm Infecc Microiol Clin* 2012; 30:230–235.
- 132.Tabrizi SN, et Al. HPV genotype prevalence in Australian women undergoing routine cervical screening by cytology status prior to implementation of a HPV vaccination programme. *J Clin Virol* 2014; 60:250–256. doi: 10.1016/j.jcv.2014.04.013. Epub 2014 May
- 133.Tay SK, Oon LL. Prevalence of cervical HPV infection in healthy women related to sexual behaviors and educational level: A cross sectional study. *Int J STD AIDS* 2014; 25:1013–1021. doi: 10.1177/0956462414528315. Epub 2014 Mar 19
- 134.Argyri E, et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology. *BMC Infect Dis* 2013; 13:53. doi: 10.1186/1471-2334-13-53.
- 135.Mazarico E, et al. Prevalence of infection by different genotypes of HPV in women with cervical pathology. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 181–185. doi: 0.1016/j.ygyno.2011.12.450. Epub 201
- 136.134.Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010 Dec 15;202(12):1789-99. doi: 10.1086/657321. Epub 2010 Nov 10.
- 137.135. Mendez Toro L, Rodriguez Meza A, Lopez de Sanchez M, et al. [HPV infection associated with nonclassic cytological signs in patients from Merida, Venezuela]. *Invest Clin*. 2011;52(2):162–169. Spanish.
- 138.136. Lee SH, Vigliotti JS, Vigliotti VS, et al. From human papillomavirus (HPV) detection to cervical cancer prevention in clinical practice. *Cancers (Basel)*. 2014;6(4):2072–2099.
- 139.137. Kovacheva SM ve Slavovb VD. Correlation between abnormal cytological findings and human papillomavirus infection of the uterine cervix in Bulgarian women. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* ,2016 Vol. 30, No. 6, 1168–1172. <http://dx.doi.org/10.1080/13102818.2016.1222885>

- 140.138. You W, LI S, Ran Du, Zheng J, Shen A. Epidemiological study of high risk human papillomavirus infection in subjects with abnormal cytological findings in cervical cancer screening. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 15: 412-418, 2018. DOI: 10.3892/etm.2017.5357
- 141.139. Wang Y, Xue J, Dai X, Chen L, Li J, Wu Y, Hu Y. Distribution and role of high-risk human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis from Wenzhou, southeast China. *Cancer Medicine*. 2018;1–9. DOI: 10.1002/cam4.1559
- 142.140. Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, Chen F, Li LY, Zhang QM, Wu RF, Li CQ, Wei LH, Xu AD, Zhang WH, Pan QJ, Zhang X, JL, Sellors JW, Smith JS, Qiao YL, Franceschi S. Prevalence of Human Papillomavirus and Cervical Intraepithelial Neoplasia in China: A pooled analysis of 17 Population-based Studies. *Int J Cancer*. 2012 Dec 15; 131(12): 2929–2938.
- 143.141. Huchko MJ, Leslie H, Sneden J, Maloba M, Abdulrahim N, Bukusi EA, Cohen CR. Risk factors for cervical precancer detection among previously unscreened HIV-infected women in Western Kenya. *Int. J. Cancer*: 134, 740–745 (2014) VC 2013 UICC
- 144.142. Wang Z, Wang J, Fan J, Zhao W, Yang X, Wu L, Li D, Ding L, Wang W, Xu J, Stram M, Zhao C, Hao M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China. *J Cancer*. 2017; 8(6): 924–932. doi: 10.7150/jca.17416
- 145.143. Saha R, Thapa M. Correlation of cervical cytology with cervical histology. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2005 Jul-Sep;3(3):222-4.



## EKLER



T.C.  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2018/

25/01/2018

Sayın Doç. Dr. Nicel TAŞDEMİR

Namik Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “**Yüksek Onkojenik Riskli HPV Pozitif Olgulara Yapılan Kolposkopik Biyopsi İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi**” başlıklı ve 2017/109/11/09 nolu araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAG	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nicel TAŞDEMİR	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Berna ERDAL YILDIRIM	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk COŞKUNKAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAG					

Namik Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030  
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28  
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi için: Engin Deniz RENÇBER  
E-posta: [edrencber@nku.edu.tr](mailto:edrencber@nku.edu.tr)