

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

KONVANSİYONEL VE SIVI BAZLI SİTOLOJİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gulchin ABDULLAH

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rifat Hakkı GÜRSOY

ANKARA
ŞUBAT-2022

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

KONVANSİYONEL VE SIVI BAZLI SİTOLOJİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gulchin ABDULLAH

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rifat Hakkı GÜRSOY

ANKARA
ŞUBAT-2022

TEŞEKKÜR



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Serviksin Anatomisi, Embriyoloji ve Histolojisi.....	3
2.2 Human Papillomavirus (HPV).....	7
2.2.1 Human Papillomavirus Genomu, Proteinleri ve Replikasyonu	9
2.2.2 Human Papillomavirus Tipleri.....	14
2.2.3 Human Papillomavirus Aşıları	15
2.3. Serviks Kanseri Tarama.....	17
2.3.1 Servikal Tarama Metodolojisi.....	18
2.3.2 HPV Test.....	22
2.3.3 Kolposkopi.....	25
2.3.4 Servikal Kanser Tarama Yaş Aralıkları ve Sıklığı:	27
2.4 Servikal İntraepitelyal Neoplazi	29
2.4.1 Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	57

7. ÖZET	59
8. SUMMARY	61
9. KAYNAKLAR.....	63
10. EKLER	74
Etik Kurul Onam Formu	74
11. ÖZGEÇMİŞ.....	76



,

KISALTMALAR

ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AGC	: Atipik glandüler hücreler
AIS	: Adenokarsinoma in-situ
ASC	: Atipik skuamöz hücreler
ASC-H	: Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler
ASC-US	: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Food and Drug Administration
HPV	: Human papilloma virüs
HSIL	: Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon
KS	: Konvansiyonel smear
KETEM	: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
LAST	: Lower Anogenital Squamous Terminology
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedure
LSIL	: Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon
NILM	: İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif
NOS	: Not otherwise specified; herhangi bir adenokarsinoma, orjini belli olmayan hücreler önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler
PAP	: Papanicolaou Testi
PCR	: Polimerase Chain Reaction
Rb	: Retinoblastom
SBK	: Siklin bağımlı kinaz

SBS	: Sıvı bazlı smear
SIL	: Skuamöz intraepitelyal lezyon
SKB	: Skuamokolumnar Bileşke
TZ	: Transformasyon zonu
VLPs	: Virüs benzeri partiküller



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. HPV aşısı immünizasyon cetveli	17
Tablo 2. 2014 Bethesda Sistemi Sitoloji Raporu Komponentleri	30
Tablo 3. Hastaların yaş dağılımları	45
Tablo 4. Sitoloji sonucuna göre yaş dağılımları.....	46
Tablo 5. HPV DNA tiplerine Göre Dağılımı	47
Tablo 6. HPV DNA tiplerine göre yaş dağılımı	47
Tablo 7. Hastaların sitoloji sonuçlarına ve smear yöntemine göre dağılımı	48
Tablo 8. Kolposkopik biyopsi sonucuna göre yaş dağılımları	49
Tablo 9. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının histopatolojik dağılımı	49
Tablo 10. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının smear tekniğine göre dağılımı.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Serviks anatomisi	4
Şekil 2: Skuamokolumnar bileşke	4
Şekil 3: Ektropion	6
Şekil 4: Transformasyon zonu	6
Şekil 5: HPV enfeksiyonun gelişimi	9
Şekil 6: HPV genomunun genomik organizasyonu	10
Şekil 7: Koilositozlu servikal intraepitelyal neoplazi derece 1 (CIN I)	11
Şekil 8: E6 ve E7 proteinlerinin p53 ve Rb a bağlanması	13
Şekil 9: Servikal smear alınması	19
Şekil 10: Konvansiyonel yöntem ile sitoloji ve yayma	21
Şekil 11: Sıvı bazlı smear tekniği	22
Şekil 12: Servikal intraepitelyal lezyonların sınıflandırılması	32
Şekil 13: Hasta riskinin belirlenmesi.....	35
Şekil 14: Sık görülen düşük dereceli tarama sonucu (HPV (+) ASCUS) olan bir hastanın risk tahminlerine göre yönetimi	36
Şekil 15: ASC-US yönetimi	37
Şekil 16: ASC-H yönetimi	38
Şekil 17: LSIL yönetimi	39
Şekil 18: HSIL yönetimi	40
Şekil 19: Atipik glandüler hücrelerin yönetimi	41
Şekil 20: 25 yaş altı hastalarda yönetim	42

1.GİRİŞ

Serviks kanseri kadın reproduktif sisteminin en önemli kanserlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 verilerine göre serviks kanseri dünyada kadınlarda meme, kolon ve akciğer kanserinden sonra en yaygın görülen 4. kanser türü olmuştur (1). Serviks kanserlerinin %99,7'sinde Human Papilloma Virus (HPV) DNA'sı saptanmıştır. DSÖ 2017 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 604.000 kadın serviks kanseri tanısı almış ve yaklaşık 342.000 ölüm gerçekleşmiştir. Global Cancer Statistics-GLOBOCAN 2020 verilerine göre ise, kadınlarda meme ve akciğer kanserlerinden sonra kolorektal kanserlerin önüne geçerek, kadınlarda en yaygın görülen 3. kanser olarak bildirilmiştir. Serviks kanserinden ölüm oranı ve jinekolojik kanserler içerisinde görülme sıklığı ise gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelere göre farklılık göstermektedir. Az gelişmiş ülkelerde jinekolojik kanserler içerisinde endometrium kanserinden sonra insidansı ve mortalitesi en yüksek olan 2. kanser olup, gelişmiş ülkelerde insidans ve mortalite açısından endometrium ve over kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (2-5).

Türkiye'de serviks kanseri insidansı 4,3/100.000'dür. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre tüm yaş gruplarında ve tüm kanser türleri içerisinde en sık görülen 9. kanser olarak gösterilmiştir (6,7). Serviks kanserine yaşam boyu yakalanma riski %0.55, mortalite hızı ise 2/100.000'dir. Saptanan vakaların %55'i ileri evrede saptanmaktadır. Serviks kanseri uygun tarama tetkikleri ve profilaktik aşılama ile önlenebilen bir malignite olması nedeniyle önemlidir. Taramada ilk hedef servikal

lezyonların preinvaziv dönemde yakalanıp, tedavi edilerek; kansere ilerlemesini önlemektir (8,9).

Servikal kanser, progresyonu yavaş olan preinvaziv lezyonlardan gelişmektedir. Bu nedenle latent evresi uzun süren bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavisi mümkün iken, gecikmiş tanılarda mortalite oranı çok yüksek olup, 5 yıllık sağkalım Evre Ia'da %100 iken Evre Ib'de %90'ın, Evre IIa'da %65'in üzerindedir. Evre III'te %45'in, Evre IV'te ise %20'nin altına düşmektedir (10-12).

20. yüzyılın ortalarında Papanicolau (Pap) tarama testinin uygulanmaya başlanmasından bu yana serviks kanseri insidansı ve mortalite oranları azalmaya başlamıştır ve günümüzde de azalmaya devam etmektedir. 2006-2014 yılları arasında mortalite oranları yıllık ortalama %0,8 oranında azalmıştır (13). Bununla birlikte tarama ile preinvaziv lezyonların yakalanma sıklığı artmış, in-situ kanser insidansı 100.000'de 1'den 29'a yükselmiştir (14).

HPV DNA testinin de tarama testi olarak kullanıma girmesi, ayrıca kolposkopik muayenelerin de sürece eklenmesi erken tanı ve tedaviye katkı sağlamıştır. Bu nedenle her ikisi de algoritmalarda önemli yer tutmaktadır (15).

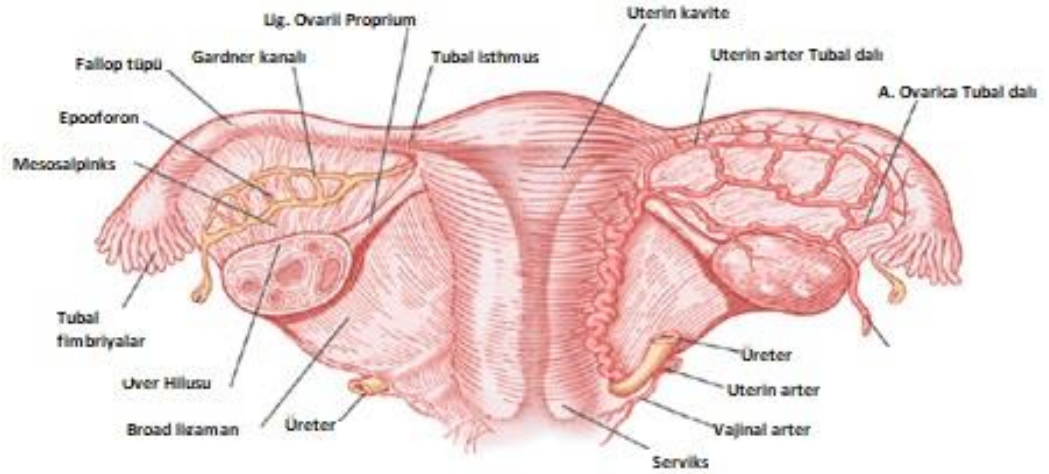
Bu retrospektif çalışmada amacımız, 1 Ocak 2018- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğine başvuran ve Pap-smear tarama testi yapılan hastaların, sıvı bazlı yöntem ve konvansiyonel yöntem ile alınan smear tetkiki sonuçlarının klinik ve histopatolojik sonuçlarının değerlendirilerek, tetkik yöntemleri arasında intraepitelyal neoplazilere tanı koymada sensitivite-spesifite farkı olup olmadığını kontrol etmek ve daha önce yapılan benzer çalışmalarla sonuçlarını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Serviksin Anatomisi, Embriyoloji ve Histolojisi

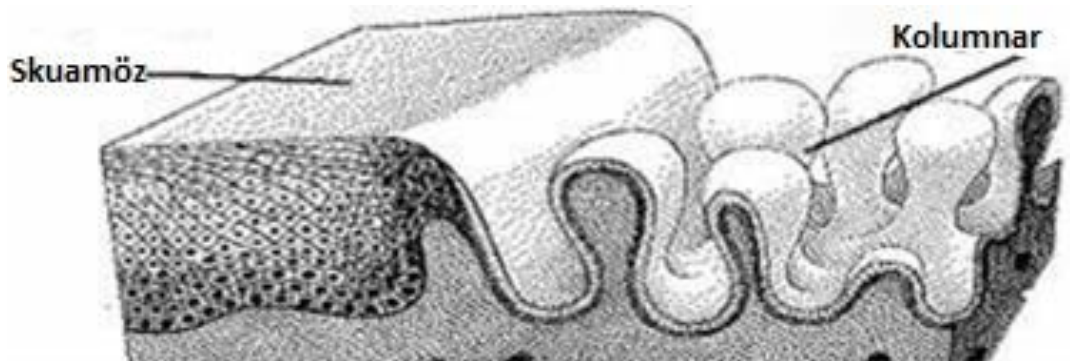
Serviks, vajen 1/3 üst kısım ve uterus korpusu gibi paramezonefrik kanallardan gelişir. Uterus, fundus, korpus, isthmus ve serviksten oluşan fibromuskuler yapıda bir organdır. Menarştan sonra serviksin boyu, uterusun yarısı ile üçte biri arasında değişir (3-5 cm uzunlukta ve 2-3 cm çapında). Vajenin içine protrüde olan serviks kısmına ‘‘ekzoserviks’’ veya ‘‘ Porsiyo vajinalis’’ adı verilir (*şekil 1*). Dış bükey, pürüzsüz bir yüzey olup, endoservikal kanal ile devamlılığı olan yuvarlak ya da yatay kesi şeklinde bir giriş noktası (eksternal os) bulundurulur. Endoservikal kanal 2-3 cm uzunlukta olup, proksimalde internal os aracılığıyla endometrial kaviteye açılmaktadır. Vajen duvarı bu kısmı çevreleyerek lateral, ön ve arka forniksleri meydana getirir. Supravajinal servikal kısım serviksin intraabdominal parçasıdır. Bu kısım anteriordan mesane, posteriordan Douglas boşluğu ve rektum, her iki yanlardan uterin arterler ve üreterler ile komşudur.

Serviksin kanlanması uterin arterden inen servikal dallar ile sağlanır. Lenfatik drenajı parametrial lenf bezleri, obturator, internal iliak, eksternal iliak ve buralardan da presakral, common iliak ve paraaortik lenf bezlerine drene olur (10).



Şekil 1: Serviks anatomisi (15)

Serviksin ektoservikal kısmı çok katlı *skuamöz epitel* ile kaplı iken endoservikal alan tek katlı *kolumnar epitel* ile döşelidir. Bu iki epitelin birleşme alanı da ***skuamokolumnar bileşke (SKB)*** olarak adlandırılır (*şekil 2*). Skuamokolumnar bileşke, eksternal servikal osta sınırlı olmayıp, puberte, menopo, gebelik ve hormonal değışikliklere bağı olarak değışkenlik göstermektedir.



Şekil 2: Skuamokolumnar bileşke (12)

Serviks ve vajenin proksimal kısmı müllerian kanaldan kaynaklanmakta olup embriyogenez sırasında ürogenital sinüsten yukarıya doğru migrasyon yapar ve bunun sonucunda skuamöz epitel, müllerian epitelin yerini almaktadır. Bu süreç eksternal servikal os'ta sonlanır ve fetal hayatta ektoserviksin çok katlı skuamöz epiteli ile endoserviksin tek katlı kolumnar epitelinin birleşme bölgesine *orijinal skuamokolumnar bileşke* adı verilir.

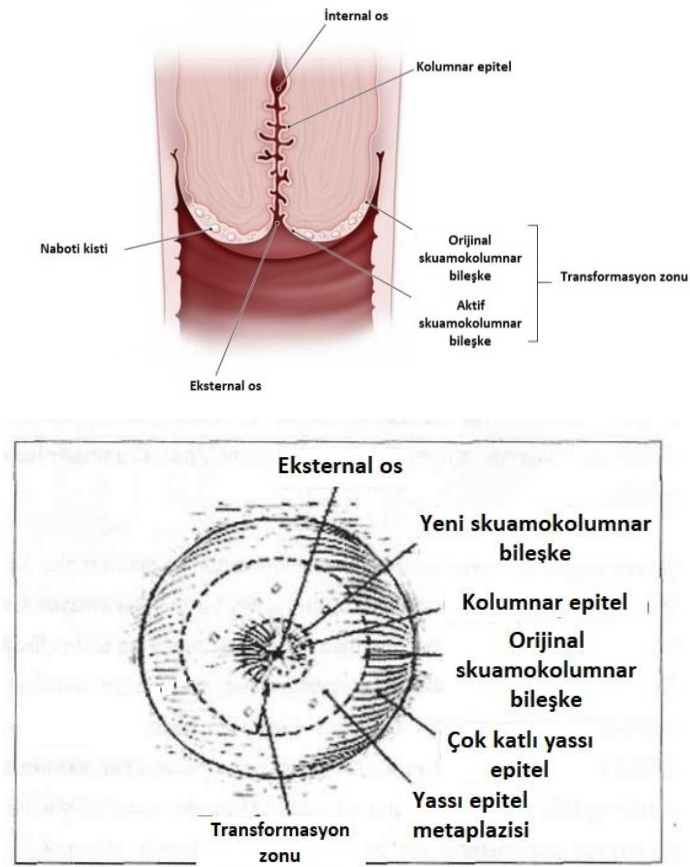
Pubertede östrojen seviyelerinin artmasına bağlı olarak endoservikal kanalın ektoservikal alana doğru eversiyonu (**ektropion**) meydana gelir (*şekil 3*). Ayrıca artan östrojen sayesinde non-keratinize skuamöz epitelde glikojenizasyona bağlı vajinal florada laktobasillerin hakimiyeti olur. Laktik asit üretimindeki artışa bağlı olarak azalmış vajinal pH'nın skuamöz metaplazi için bir uyarı oluşturduğu düşünülmektedir. Böylece evertelen kolumnar epitelde aside bağlı oluşan hasar sonucu kolumnar epitelin altındaki rezerv stromal hücre proliferasyonu ile kolumnar epitel yerini immatür, diferansiasyonu olmayan, çok katlı skuamöz metaplastik epitele bırakmaktadır.

Kısmen daha az diferansiye olan, epitelin altındaki servikal rezerv hücreler yeni metaplastik hücrelerin prekürsörleri olup, daha sonradan matürasyon süreci başlayarak skuamöz epitele diferansiye olacaklardır. Bu sürece bağlı olarak doğrusal bir hat olan orijinal skuamokolumnar bileşke, değişik derecelerde matürasyon gösteren, metaplastik ve matür skuamöz epiteli içeren geniş bir band halini almaktadır. Bu bölgenin üst sınırı, kolumnar epitelden keskin bir sınırla ayrılmaktadır ve bu bileşkeye aktif skuamokolumnar bileşke adı verilir. Aktif ve orijinal skuamokolumnar bileşke arasında oluşan bölge ise *transformasyon zone*

(TZ) olarak isimlendirilir ve skuamöz neoplazilerin en sık izlendiği alandır (şekil 4).



Şekil 3: Ektropion (12)



Şekil 4: Transformasyon zonu (12)

2.2 Human Papillomavirus (HPV)

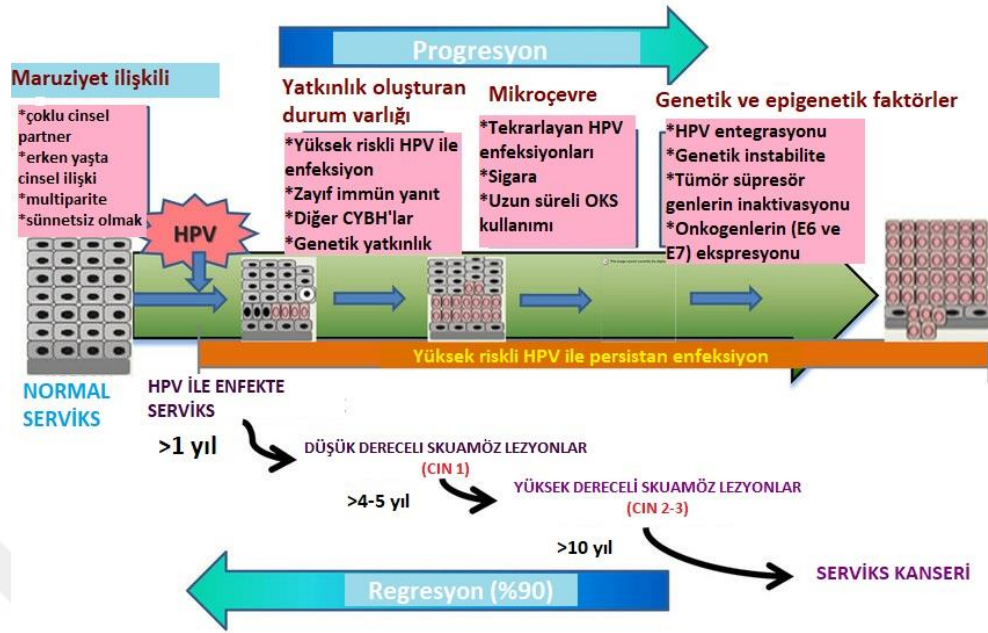
HPV enfeksiyonu dünya genelinde cinsel temasla bulaşan en sık viral enfeksiyondur. HPV, sadece cinsel yolla değil, aynı zamanda kontamine yüzeylerle indirekt, ciltteki lezyonlarla direkt temas halinde de bulaşabilmektedir. Coğrafik bölgelere göre dağılımının farklılık göstermesi ve bildiriminin zorunlu olmaması nedeniyle gerçek insidans ve prevalansının bilinmediği düşünülmektedir. Tüm dünyada sitolojisi normal olan kadınlarda tahmini HPV prevalansı %11,7 dir (16, 17). Cinsel olarak aktif tüm kadınların yaşam boyu HPV ile enfekte olma riski %80'dir (18). HPV enfeksiyonu %80-90 oranında 6 ila 18 ay içerisinde spontan gerileme gösterir. HPV enfeksiyonu geçiren hastalarda HPV tip 16 ve 18 pozitifliğinde persistans oranı %10-15 düzeyinde iken diğer yüksek riskli HPV tiplerinde bu oran %3'ün altındadır (19). Deneysel çalışmalar olmakla birlikte HPV enfeksiyonuna spesifik bir antiviral tedavi yoktur (20).

Bulaş için risk faktörleri;

- Cinsel aktif olmak
- Multiple partner
- Cinsel hayata erken başlama
- Genç yaş (15-25)
- Oral kontraseptif kullanımı
- İmmunsupresyon
- Sigara kullanımı
- Sünnetsiz olmak (sünnetsiz erkeğin partneri için de geçerli)
- Bariyer yöntem (kondom) kullanılmaması
- Diğer cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü (18, 20)

HPV enfeksiyonları genellikle regresyona uğrar. Persiste HPV enfeksiyonu varlığında, sitoloji ve kolposkopik biyopsi sonuçlarında düşük dereceli lezyonlar görülebilir. Ancak bunların da çoğu ortalama 9 ile 15 ay arasında spontan olarak ortadan kalkar (12). HPV enfeksiyonu 12 aydan uzun süre persiste ettiğinde malignite gelişme riski artmaktadır. Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu, yüksek dereceli hastalık riskini 300 kat arttırmaktadır (24, 25). Sigara, kontraseptif kullanımı, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla enfekte olmak persistans ve ilerlemede rolü olabilecek faktörlerdir (22, 23). ABD’de prekanseröz servikal lezyonların ortaya çıkma median yaşının, cinsel aktivite başlangıç yaşından yaklaşık 10 yıl sonra olduğu görülmüştür (*şekil 5*) (21).

Serviks kanserinin primer etyolojik ajanı **%99,7** oranında **HPV’dir**. HPV, genital bölge dışında da lezyonlara sebep olmaktadır. İnsan papilloma virüsü sadece serviks kanserlerinde değil, aynı zamanda deri ve faringeal kanserler gibi diğer malignitelerle ilişkili olan vulvar, vajinal, penil ve anal kanserlerden de sorumludur. HPV ile ilişkili başlıca maligniteler; serviks, larinks, farinks, deri, vulva, vajen, kolon, anal kanal ve penis malignitelerine ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere akciğer kanseridir (20, 26).



Şekil 5: HPV enfeksiyonun gelişimi (28)

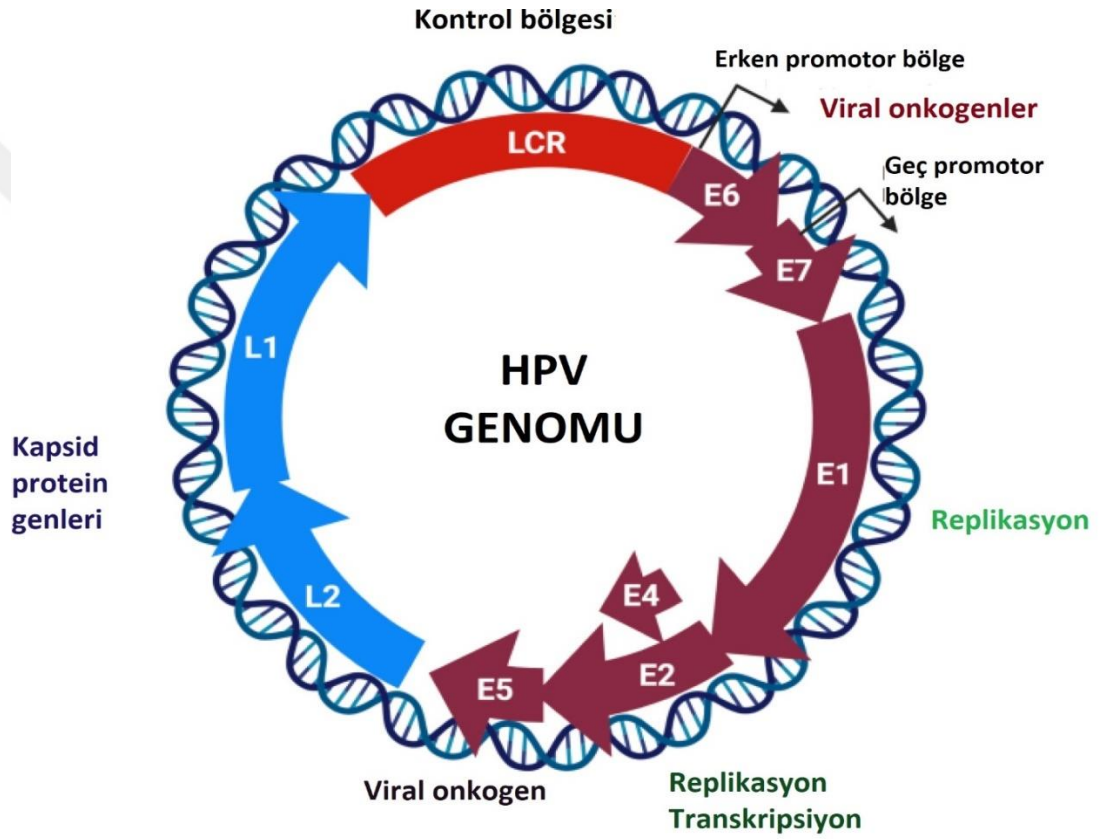
2.2.1 Human Papillomavirus Genomu, Proteinleri ve Replikasyonu

HPV, küçük, zarfsız, 72 ikozahedral kapsid proteini ile kaplı, Papillomaviridae ailesine ait bir çift sarmal DNA virusudur.

Genellikle enfekte olmuş hücrelerin nukleusunda konakçı hücre genomundan bağımsız olarak stabil viral epizom olarak bulunmaktadır. Ancak bazı yüksek dereceli CIN lezyonları ve daha sık olarak serviks kanserlerinde ise, bu HPV genomu konakçının kromozomlarına kovalent bağlarla bağlanmış veya entegre edilmiş olarak izlenmektedir.

Çift sarmallı, dairesel HPV genomu; **6 adet erken (Early-E) protein** kodlayan (*E1, E2, E4, E5, E6, E7*), **2 adet geç (Late-L) protein** kodlayan (*L1 ve L2*) ve bir de **regülatuar gen bölgesi** olmak üzere toplam 9 gen bölgesi içermektedir. Erken proteinler (özellikle E1 ve E2) DNA transkripsiyon ve

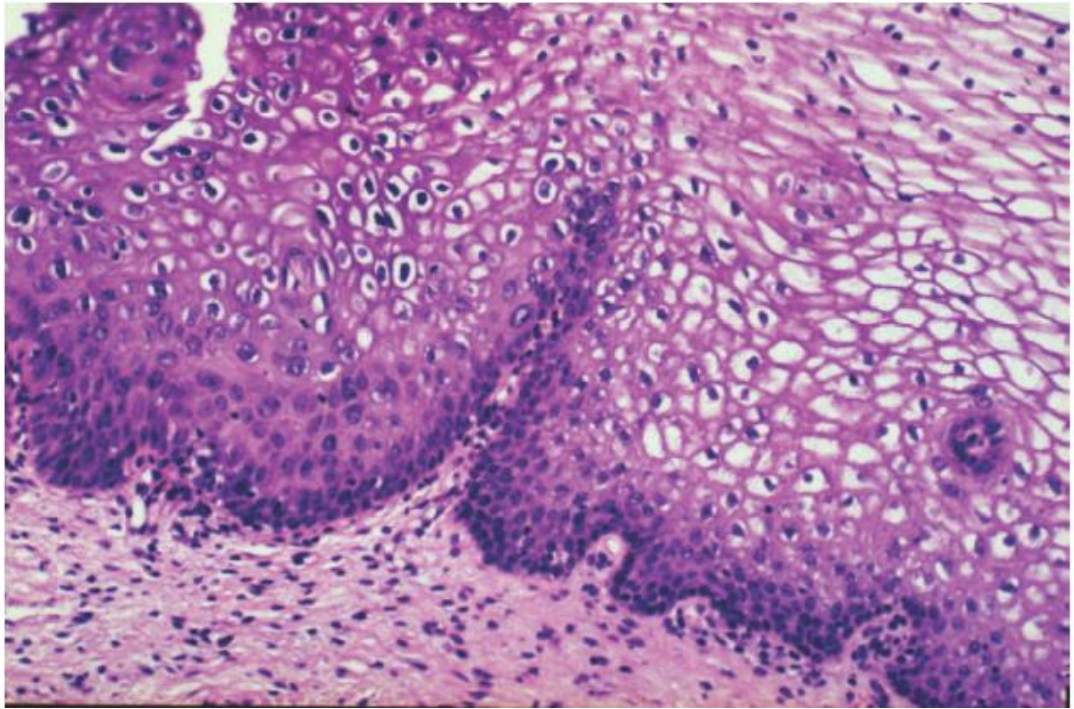
replikasyonu dahil virusun yaşam siklusunun erken fonksiyonlarını yönetir ve alt epitelyal katmanlarda eksprese edilir. Geç genler ise majör (L1) ve minör (L2) kapsid proteinlerini kodlarken daha yüzeysel epitel katmanlarında eksprese edilir (şekil 6) (30).



Şekil 6: HPV genomunun genomik organizasyonu (29)

HPV'nin sitolojik değişiklikleri ilk olarak Koss ve Durfee tarafından 1956'da keşfedilmiş ve koilositoz olarak isimlendirilmiştir (31). Koilositler malign dönüşüm göstermeyen, ölü ya da ölmekte olan stratum granulosum hücreleridir. Koilositlerde piknotik nukleus, perinükleer sitoplazmik halo ve

multinükleasyon izlenmektedir (*şekil 7*). Moleküler biyolojik çalışmalar bu koilositik hücrelerde prodüktif viral enfeksiyonu gösteren yüksek seviyelerde HPV DNA ve kapsid antijeni göstermiştir. Servikal intraepitelyal lezyon ilerledikçe koilositler kaybolur, HPV kopyalanma sayısı azalır ve kapsid antijeni kaybolur. Bu da virusun daha az diferansiye hücrelerde çoğalamadığını göstermektedir (32).



Şekil 7: Koilositozlu servikal intraepitelyal neoplazi derece 1 (CIN I) (12)

HPV gen ekspresyonu epitelyal diferensiasyona bağlıdır. Bu yüzden viral yaşam siklusunun tamamlanması sadece farklılaşmış bir squamöz epitel varlığında mümkündür (12).

Virüsler ilk olarak öncül bazal keratinositleri enfekte eder. Erken proteinler, sıklıkla bazal ve parabazal hücrelerin bulunduğu sküamöz epitelin alt

kısımlarından eksprese edilmekte iken geç proteinler skuamöz epitelin süperfisial tabakasından eksprese edilirler. L1 kapsid proteini ile bazal hücreler üzerindeki heparan sülfat proteoglikanın etkileşimi sonucu HPV'nin bazal keratinositlere bağlanması gerçekleşir.

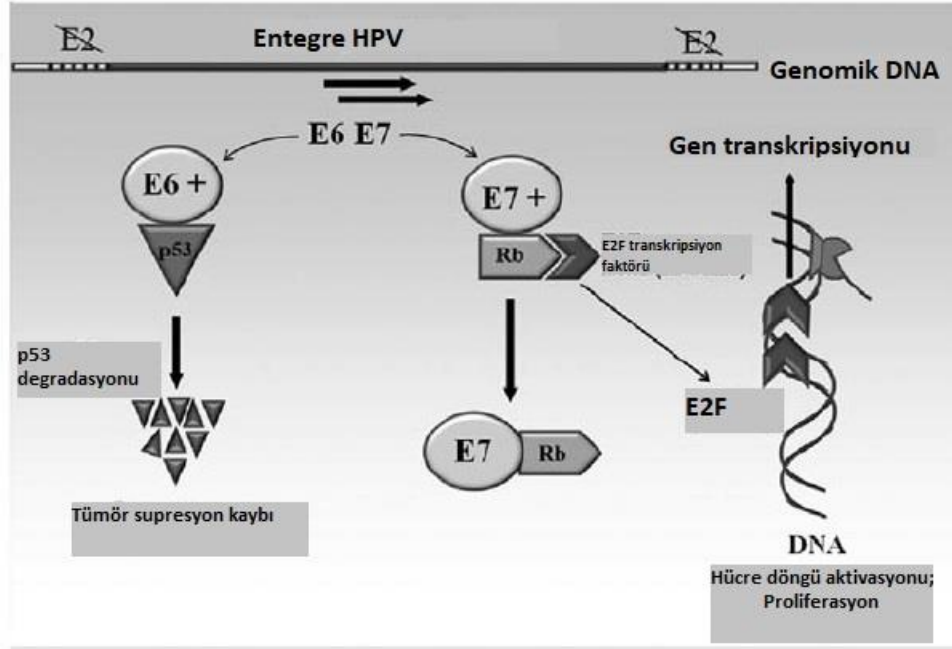
Viral proteinlerin sentezinin olduğu skuamöz epitelde (*stratum spinosum* ve *granulosum tabakaları*) gerekli viral genlerin ekspresyonuyla genom replikasyonu belirgin şekilde hızlanır. Genom amplifikasyonunun ardından terminal diferansiye hücrelerde kapsid proteinleri sentezlenir. Kapsid proteinleri ve viral genomun bir araya gelmesiyle oluşan virionlar en üst keratinositlerden salınır (33).

Virusun konak hücre genomuna entegrasyonu tüm genom boyunca rastgele gerçekleşebilse de genellikle E1 ve E2 bölgesinden olmaktadır. E2 proteini iki protein kodlamaktadır; bunlardan biri erken bölgenin transkripsiyonunu baskılar, diğeri ise artırır. Servikal kanserin gelişiminde E2 bölgesinde sıklıkla kırılma meydana gelir ve E2'nin E6 ve E7 üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar. Sonuç olarak, virusun onkoproteinleri olan E6 ve E7 gen ürünlerinin ekspresyonu artar (34).

E6 ve E7 proteinleri, çeşitli hedef hücrelerdeki başlıca HPV onkoproteinleridir. E6 p53'e, E7 proteini ise retinoblastoma (Rb) bağlanır ve bu tümör süpresör genlerin fonksiyonlarını ortadan kaldırır. E6, p53'e bağlanarak DNA hasar onarma fonksiyonunu bozar ve hücre siklusundaki arrest ve hücre sel apoptozis meydana gelemez. E7 ise Rb'a bağlanıp inhibe ederek hücrenin S

fazına geçmesine sebep olur ve kontrolsüz bir hücresel proliferasyona yol açar.

Tüm bunların sonucunda hücre ölümsüzlük kazanır (*şekil 8*) (35, 36).



Şekil 8: E6 ve E7 proteinlerinin p53 ve Rb a bağlanması (30)

Geç gen bölgesinde yer alan L1 geni, viral protein kılıfının büyük bir kısmını meydana getiren majör kapsid proteinini oluştururken, L2 geni minör kapsid proteinini oluşturmaktadır. HPV enfeksiyonunun epitel hücrelerinin lizisine yol açmaması ve farklılaşmaya bağımlı viral protein ekspresyonunun immun sistem hücrelerinden uzakta, epitelin üst tabakalarında olması doğal immun cevabın uyarılmasını azaltmaktadır. Bu mekanizmalarla konak immun cevabı baskılanabilir. Bu sebeple HPV enfeksiyonlarının iyileşmesi uzun zaman almaktadır.

Tip-spesifik IgG ve IgA antikorlar, HPV ile enfekte olan kişilerin çoğunda tespit edilememekle birlikte, antikor gelişen kişilerde enfeksiyondan 8-18 ay

kadar uzun süre sonra ve çok düşük düzeyde tespit edilmektedir. Humoral yanıt bu şekilde yetersiz görünse de HPV enfeksiyonlarında %90 oranında görülen regresyon ancak tip-spesifik immünite ile açıklanabilir. Yüksek riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için gerekli olan süre yaklaşık 16–18 ay iken, düşük riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için 10 ay gibi bir süre yeterlidir (37-40).

2.2.2 Human Papillomavirus Tipleri

HPV türleri DNA sırasına, protein homolojisine, doku tropizmine ve insanlardaki onkojenik riske göre gruplandırılır. Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Bu HPV tiplerinden 30 tanesi primer olarak alt anogenital sistemi enfekte eder (12). Papilloma virüslerin tiplerinin, alt tiplerinin ve varyantlarının taksonomik sınıflandırılmasında da major viral protein L1 gen bölgesinin homolojisi göz önünde bulundurulmuştur (41, 42).

İnsan papilloma virüsü tipleri klinik olarak da üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; kanser açısından düşük riskli HPV'ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26,53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'ler (16 başta olmak üzere; 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar (43, 44). Bu tipler arasındaki düşük onkojenite ve yüksek onkojenite farkını oluşturan etkileşim, E6-E7 gen bölgelerinin sırasıyla tümör supresor proteinlere bağlanmasıdır. Özellikle E6 proteini yüksek riskli HPV tiplerinde tespit edilmektedir (34).

Düşük riskli tipler genital siğiller ve düşük dereceli genital anormallikleri içeren benign lezyonlara sebep olur. Ancak genital kanserlerde bulunmazlar. Bu

nedenle “düşük riskli” olarak adlandırılırlar. Yüksek riskli tipler hem düşük hem de yüksek dereceli prekanseröz lezyonlara sebep olurlar. Sıklıkla yüksek riskli HPV ile enfekte hücrelerde büyüme kontrol edilemez ve kanser gelişimi görülür. Bu nedenle invaziv kanserlerde de etken sıklıkla yüksek riskli gruptur. (46).

2.2.3 Human Papillomavirus Aşıları

Servikal neoplazilerden primer korunmadaki en önemli adımlardan biri HPV enfeksiyonuna karşı geliştirilen aşıların kullanılmasıdır. Piyasadaki HPV aşılarının hepsi profilaktik aşılardır. Profilaktik HPV aşıları primer enfeksiyona ve daha sonrasına karşı korumaktadır. Bu aşıda hedef, enfeksiyonun olduğu bölgede etkin bir immün cevap oluşturarak, oluşabilecek enfeksiyonu ve reenfeksiyonu önlemektir (49).

Virüsün en dıştaki kapsid proteinini taklit eden proteinlerin (virüs benzeri partiküller- VLPs) geliştirilmesi ile profilaktik aşı üretimi mümkün olabilmektedir. Bu partiküller viral DNA içermeyen boş kapsidler olup, onkogenik veya bulaşıcı materyaller içermemektedir. Virüs benzeri partiküller enfeksiyöz olmamasına karşın oldukça immunojen olup, HPV tipi antikor cevabına neden olurlar ve HPV'nin bazal hücrelere bağlanmasını engelleyerek etki gösterirler. Mevcut lezyonların regresyonunu sağlayan terapötik aşılar ise gelişme aşamasında olup klinik kullanıma henüz girmemiştir.

- ❖ Bivalan aşı (Cervarix®); HPV16 ve 18'e ait VLPs bulundurmaktadır.
- ❖ Kuadrivalan aşı (Gardasil®); HPV16, 18, 6 ve 11'e ait VLPs bulundurmaktadır.
- ❖ Nonavalan aşı (Gardasil 9®); HPV16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, ve 58'e ait VLPs bulundurmaktadır (48).

Erkeklerin bağışıklanması kadınlardaki kadar maliyet etkin olmasa da persiste enfeksiyon, eksternal genital lezyon ve anal intraepitelyal neoplazi gelişimini önlemede etkili bulunmuştur (50-52).

Aşılar rutin olarak 9 yaşında başlanması önerilir. Ancak American Cancer Society (ACS) ve Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) hem erkek hem kadınlara aşığı özellikle 11-12 yaşlarda tavsiye etmektedir (53). Aşılar 6 aylık periodda 3 doz intramusküler olarak uygulanır. Eğer aşılama hiç başlanmadıysa ya da başlanıp tamamlanmadıysa 13-26 yaş aralığında da uygulanabilir. Bu uygulamaya telafi dozu (catch-up dose) da denir. 26 yaşından sonra yüksek olasılıkla etkenle karşılaşmış olacağından birçok kaynak tarafından önerilmez (54-57). Ancak ACIP 26 yaşından sonra aşılanmanın kararının hastaya göre ve bireysel olarak verilmesi gerektiğini belirtmektedir (58).

HPV için aşılama 15 yaşından önce başlanana 2 doz, 15 yaş ve üstü başlanana 3 doz aşı uygulanır. İmmünoompromize hastalarda yaşa bakılmaksızın 3 doz şeklinde uygulama yapılır (**Tablo 1**) (59-63).

<15 yaşı	0, 6. ay
≥15 yaşı	0, 2, 6. ay
İmmünpromize hastalar	0, 2, 6. ay

Tablo 1. HPV aşısı immünizasyon cetveli

Daha önce cinsel aktivitesinin, HPV ilişkili hastalık öyküsünün ve HPV test pozitifliğinin olması aşısı için kontrendikasyon değildir. Aşısı uygulaması öncesi ve sonrasında serolojik veya HPV DNA testleri önerilmemektedir. Laktasyon sırasında uygulanabilir ancak gebelerde kullanılmamalıdır (64-66)

Aşısı uygulamasından sonra da servikal taramaya devam edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (60).

2.3. Serviks Kanseri Tarama.

Servikal kanserde taramanın amacı hayatı, sağlığı ve üreme kapasitesini tehdit eden invaziv kanserin gelişiminden önce prekanseröz lezyonu belirlemek ve onu elimine etmektir. Bilindiği üzere, herhangi bir kanser türü için tarama programları oluşturulması için gerekli bazı koşullar vardır. Taranacak olan kanser ülkede bir halk sağlığı sorunu teşkil etmeli, hastalığın doğal seyri, latent ve erken semptomları iyi bilinmeli, yapılan tarama testi popülasyon tarafından kabul edilebilir olmalı, ülkenin tanı ve tedavi olanakları buna uygun olmalıdır. Ayrıca, hastalar açısından kabul edilebilir ve kolay uygulanabilir olması, uygun maliyetli olması da aranan kriterler içerisinde (52).

Tarama, Pap testi veya insan papilloma virüsü (HPV) testi veya iki testin kombinasyonu (ko-test) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Pap smear serviks kanserini taramaya yönelik, birçok ülkede yaygın kullanılan, basit bir testtir. İlk kez 1930'lu yıllarda Yunan doktor George Papanicolaou tarafından tanımlandığı için onun ismine ithafen Pap smear veya Pap test olarak adlandırılır (68). 1960'lardan bu yana jinekolojik muayenenin standardı olarak kabul edilen ve kullanılmaya başlanılan konvansiyonel yöntemler yerini son 10 yıldır likid (sıvı) aracılıklı yöntemlere bırakmıştır. Konvansiyonel yöntemlerin alınırken ve transport sırasında birtakım kayıpların olması, değerlendirmelerinde patologlar tarafından sonuçların farklı yorumlanabilmesi olumsuz yönleridir (69, 70).

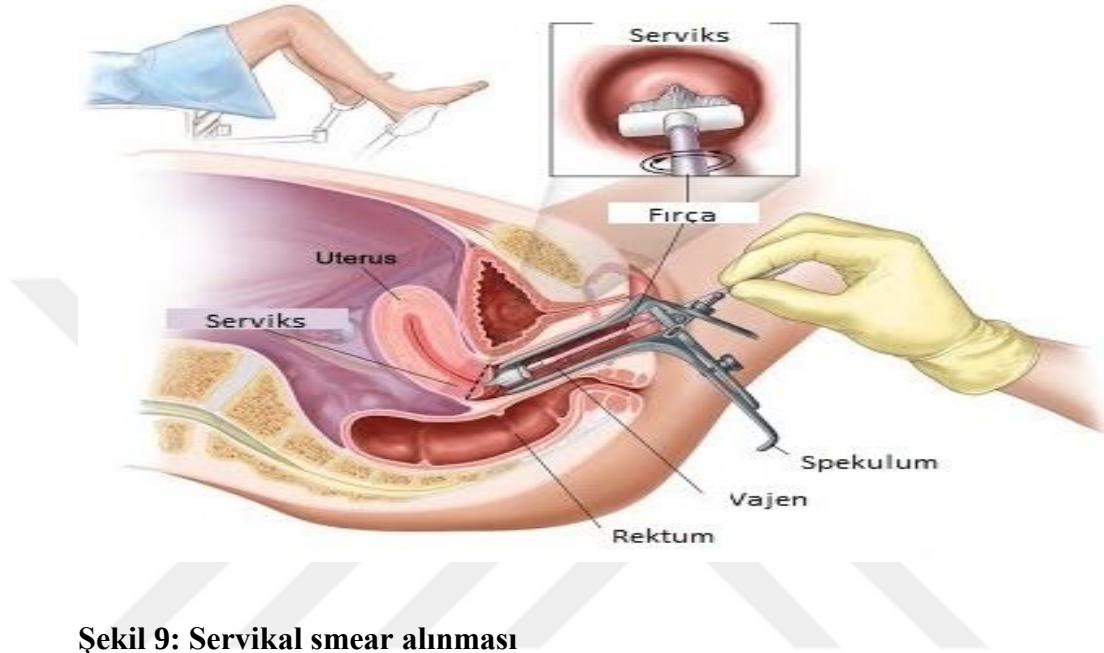
Pap smear testin spesifitesi HPV testten daha yüksektir (%92-97) ancak sensitivitesi düşüktür (%53-96) (71). Ayrıca HPV testin pozitif prediktif değerinin %23, Pap smear testin pozitif prediktif değerinin ise %4 olduğu görülmüştür (72).

Pap test, 1950'den beri servikal kanser insidansını %79, mortalitesini ise %70 oranında azaltmıştır (73). Yıllık pap smear testi ile bir kadının serviks kanserinden ölme riskinin 4/1000'den 5/10000'e düştüğü tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı bir analizde 10 yılda bir yapılacak tarama ile dahi serviks kanseri insidansının %64 azaltılabileceği belirtilmektedir (74).

2.3.1 Servikal Tarama Metodolojisi

Servikal lezyonlar açısından bir tarama yöntemi olan *servikovajinal sitoloji* (*Pap-smear*) serviks ve vajen epitelinden dökülen normal hücreler ve intraepitelyal öncü lezyonlar nedeni ile değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Test alınırken transformasyon zonunun ve endoservikal

hücrelerin örneklenmesi testin duyarlılığı açısından oldukça önemlidir. Bu yüzden serviksin tam olarak görüntülenmesi, mevcut lezyonların saptanması, skuamokolumnar bileşkenin tespit edilmesi gereklidir (*şekil 9*) (77).



Servikal kanserden ölümlerin ilk sırada olduğu 1940'lı yıllarda Dr. George Papanicolaou, vajinal aspirasyon örneğinden prekanseröz ve kanseröz hücrelerin tanınabileceğini keşfetmiş ancak 1957 yılına kadar servikal kanser tarama programı olarak uygulamaya girmemiştir. Bu programı ilk olarak Finlandiya, İsveç, İzlanda ve Norveç kullanmaya başlamış ve sonraki yirmi yılda servikal kanser insidansında %50 azalma gözlenmiştir.

Örnekleme yapılmadan önce son 48 saatte cinsel ilişki, lavaj veya intravajinal herhangi bir tedavi uygulanmamış olmalıdır. Genital enfeksiyon varsa tedavi edilmeli, sonra smear alınmalıdır (75).

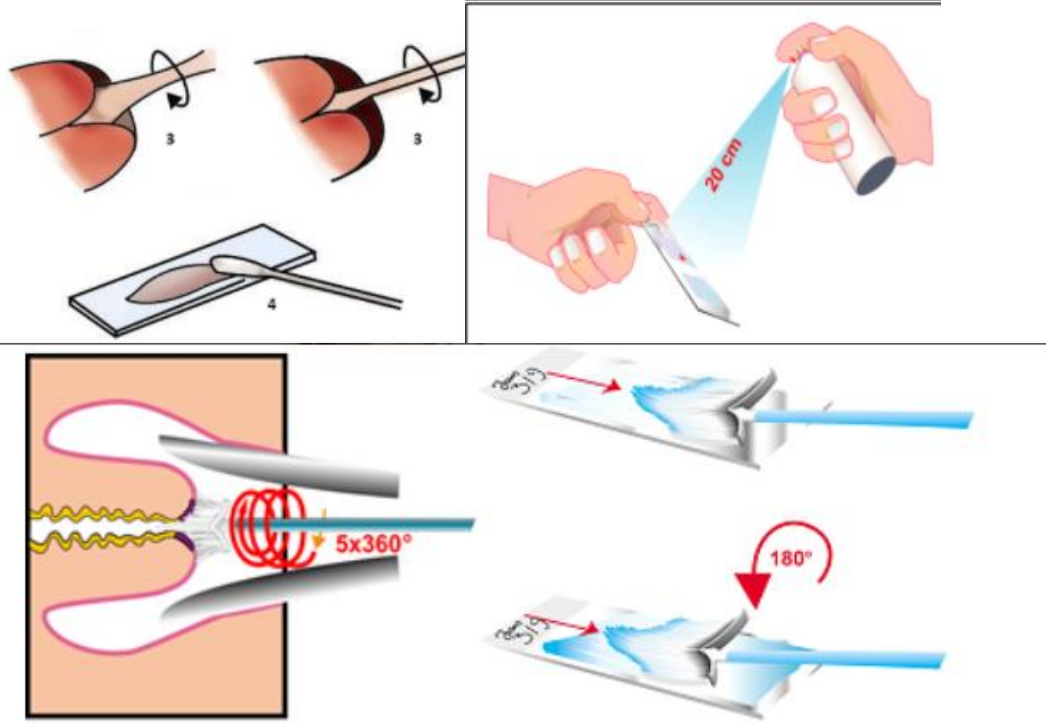
ACOG'a göre örnekleme ve yorum hatalarının azaltılması için aşağıdaki önerilere uyulmalıdır:

- Hücreler bimanuel muayeneden önce alınmalıdır.
- İşlem sırasında lubrikan madde kullanılmamalıdır.
- Servikal sitoloji için örnekleme, enfeksiyon için kültür ve sitoloji alımından önce yapılmalıdır.
- Örnek alınırken tüm porsiyö görülmelidir.
- Alınan örnek kurumaya bağı oluşacak artefaktları engellemek için hemen fikse edilmelidir.

Açıklanamayan kronik inflamatuvar durumlar veya tekrarlayan anormal uterin kanama varsa Pap smear ertelenmemelidir. Çünkü bu semptom veya bulgular serviks veya diğör genital sistem kanserlerinin belirtisi olabilir (76).

Servikal sitoloji için iki yöntem vardır. Bunlar **konvansiyonel Pap smear** ve **sıvı bazlı sitoloji** yöntemidir. Her iki yöntem için hücreler, neoplazi için en büyük risk oluşturan alan olan transformasyon bölgesini (skuamokolumnar bileşke) değerlendirmek için ektoserviks ve endoservikal kanaldan elde edilir.

Konvansiyonel yöntemde toplanan örnekler tek bir slayta düzgün bir şekilde yayılır, hava ile kurummasını engellemek için slayt hızla fikse edilir. Fiksasyon için çoğunlukla %95 etil alkol önerilmektedir. Sprey fiksatifleri kullanılırsa, püskürtücünün itici gücüyle hücrelerin bozulmasını önlemek için en az 25 cm mesafeden kullanılmalıdır (**şekil 10**) (77, 78).



Şekil 10: Konvansiyonel yöntem ile sitoloji ve yayma (77)

Sıvı bazlı ince tabaka sitolojisi için, numune toplama fırçası bir sıvı fiksasyon solüsyonuna yerleştirilir ve solüsyona yeterli hücre geçişini sağlamak için döndürülür. Sıvı sitoloji laboratuvarı tarafından işlenerek, hücreler tek tabaka halinde cam slayt üzerine yayılır (*şekil 11*). Sıvı bazlı yöntemde 2 metod vardır; ThinPrep ve Surepath. Surepath tekniğinde serviksten hücreler alındıktan sonra örnekleme aletinin ucu çıkartılarak transfer kabının içine konulur. ThinPrep metodunda ise örnekleme aletinin ucu kaba konulmaz (77).



Şekil 11: Sıvı bazlı smear tekniği (77)

Konvansiyonel sitoloji ve likid bazlı sitoloji karşılaştırılabilir sonuçlar sağlar. Her iki yöntem de kabul edilebilir ve ileri derece servikal lezyonların saptanması için hemen hemen eşdeğer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (78). Sıvı bazlı yöntemin kullanım kolaylığı, daha kolay yorumlanması, alınan materyalden HPV DNA testinin de uygulanabilmesi, kan ve debrislerin filtrelenmesi ve daha az yetersiz sonuç dahil olmak üzere çeşitli avantajları bu yöntem için daha yüksek sensitiviteyi düşündürüyor olsa da CIN tespiti için duyarlılık ve özgüllük açısından konvansiyonel servikal sitoloji tarama tekniği ile dikkate değer bir farklılık göstermemiştir (79).

2.3.2 HPV Test

HPV DNA testinin Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2004'te onay alması ile bu test serviks kanseri taramasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Yüksek riskli HPV tiplerinin taranmasında aşağıdaki 3 yöntem kullanılmaktadır:

1. Direkt nükleik asit hibridizasyon metodu (Southern blot, in situ hibridizasyon, dot blot hibridizasyon)

2. Hibridizasyon sinyal amplifikasyon metodu (Qiagen® Hybrid Capture II, Cervista Hologic®)

3. Nükleik asit (target) amplifikasyon metodu (Mikroarray, PCR, Real time PCR, PapilloCheck®, Abbott® Real-Time, Cobas ®4800, Genome sequencing, CLART HPV2®, INNO-LiPA®, Linear Array®, APTIMA® HPV) (80).

Bazı HPV test sistemleri birincil HPV testi için FDA onayı alırken, bazı sistemler co-test için onay almıştır. Cobas HPV testi ko-test yerine birincil tarama için özel olarak onaylanan tek HPV testidir. Ko-testing için onaylanan testler birincil HPV testi olarak kullanılmamalıdır (81).

Endoserviksten servikal spatula ya da fırça yardımıyla toplanan materyaller transport medium aracılığıyla taşınır. Bazı sistemlerde aynı örnek hem HPV DNA testi için hem de sıvı bazlı sitoloji örnekleme için kullanılabilir (66).

Pap Smear test ile tarama:

Yalnızca Pap smear testi yapıldığında tarama yapılma sıklığı 3 yılda bir olmalıdır. Çünkü yapılan çalışmalarda normal olarak raporlanan bir Pap testinden sonra 3 yıl içinde high grade bir sitolojik sonuç elde edilme olasılığı 10-66/10000 olarak gösterilmiştir (82).

Birincil HPV DNA testi ile tarama:

Servikal sitoloji olmadan yalnızca HPV DNA test yapılması durumunda test aralıkları 5 yıl olmalıdır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarama programına göre HPV DNA negatif ise yeni cinsel eş öyküsüne bakılmaksızın HPV DNA testi 3 yıldan önce tekrarlanmaz. Bu hasta grubunda 3 yıl içerisinde serviks kanseri gelişme olasılığı veya mevcut serviks kanseri olma ihtimali yaklaşık 1/1000'dir. HPV pozitif gelmesi durumunda da HPV DNA 16 ve 18 tipleri için refleks genotipleme ve refleks sitoloji çalışılmalıdır. HPV DNA tip 16 ve tip 18 pozitifliğinde sitoloji sonucundan bağımsız kolposkopi ile değerlendirme planlanır, diğer yüksek riskli HPV DNA tiplerinin pozitifliğinde ise sitoloji normalse 1 yıl sonra test tekrarı, sitoloji anormalse kolposkopi ile değerlendirme planlanır (83).

Ko-test ile tarama:

30 yaş ve daha ileri yaşlı kadınlarda HPV DNA ile servikal sitoloji bakılması artmış duyarlılığı ve kabul edilebilir özgüllüğü nedeni ile preinvaziv lezyonların tespitinde altın standart olarak kabul edilir (84). HPV DNA ve Pap smear testlerinin birlikte yapıldığı durumlarda da tarama aralıkları yine 5 yıl olmalıdır. FDA tarafından ko-test için onaylanmış birçok test bulunmaktadır ve bu testler birçok kurumda mevcuttur (83).

Yapılan çalışmalar 3 yılda bir yapılan Pap smear testiyle, 5 yılda bir yapılan ko-test uygulamasının benzer sayıda kanser vakası yakaladığını göstermektedir (85).

Refleks HPV DNA testi ile tarama:

Refleks HPV DNA testi sitoloji sonucunun ASC-US saptandığı durumlarda yapılır. Pap smear testi için alınan örnek kullanılabilir (83).

2.3.3 Kolposkopi.

İlk defa 1925 yılında Hinselmann tarafından ortaya çıkarılan kolposkopi daha sonra teknolojik gelişmelere paralel olarak geliştirilmiştir. Latince “colpos” ve “skopi” kelimelerinden türemiş olup, vajinanın gözlenmesi anlamındadır. Bu yöntemle serviks, vajina ve vulvanın incelenmesi mümkündür. Kolposkopi serviks ve vajen epiteline birtakım solüsyonlar uygulandıktan sonra [%3-5’lik asetik asit veya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı)] stereoskopik binoküler mikroskop altında büyütülüp incelenmesidir. Test yapılırken transformasyon zonu, mevcut lezyonlar, serviks damarlanması, iyot tutulumu olmayan bölgeler ve asetik asit pozitif olan alanların tespiti amaçlanır.

Normal serviks düzgün yüzeyli, koyu pembe renklidir ve oblik damarlanmalar mevcuttur. Kolposkopi sırasında 3 tip transformasyon zonu görülebilir. Tip 1’de transformasyon zonu tamamen görünür haldedir ve ektoservikstedir. Tip 2’de transformasyon zonunun tamamı izlenebilir ancak endoservikal bileşeni vardır. Tip 3’te transformasyon zonunun endoservikse uzanımı nedeniyle tamamen değerlendirilmesi mümkün değildir. Serviks damarlanması değerlendirilirken yeşil ışık filtresi vasküler patern görüntülenmesine yardımcı olur. Asetik asit uygulanan hastalarda normal skuamöz epitelde asit glikojenin altına geçemez. Anormal epitel varlığında asetik

asit alt katmanlara ulaşabildiğinden beyazlaşma görülür ve bu alanlardan biyopsi alınmalıdır. Lugol solüsyonu uygulanan hastalarda ise normal skuamöz hücreler glikojen içeriği sayesinde iyot tutar, kahverengi boyanır ve Schiller negatif, iyot pozitif olarak ifade edilir. Anormal epitel kahverengi boyanmaz ve Schiller pozitif, iyot negatif olarak ifade edilir. Yine bu alanlardan biyopsi alınmalıdır (76).

HPV testi pozitif olan olgularda; kolposkopik muayenenin serviksteki şüpheli alanları belirlemede sensitivitesi %87-99, spesifitesi %23-87'dir (15).

Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu'nun (IFCPC) 2011'de önerdiği terminoloji sınıflandırmasına göre anormal kolposkopik bulgular aşağıdakilerdir:

- 1) Düşük dereceli lezyon düşündüren bulgular: hafif asetobeyaz epitel, düzensiz sınırlı, coğrafi kenarlar, ince mozaik patern, ince punktuasyon
- 2) Yüksek dereceli lezyon düşündüren bulgular: hızlı beliren dens asetobeyaz epitel, kabarık ve keskin sınırlar, kaba mozaik patern, iç sınır (inner border) ve sırt (ridge) belirtisi
- 3) İnvaziv kanser bulguları: atipik damarlanma, kolay kanayan frajil damarlar, düzensiz yüzey, ekzofitik lezyon, nekroz, ülserasyon, gros tümör görünümü.
- 4) Nonspesifik bulgular: lökoplaki (hiperkeratoz), erozyon (86).

Kolposkopi endikasyonları;

1. Serviksin makroskopik muayenesinde anormal bulgu varlığı
2. Sitolojide persiste (12-18 ay) düşük dereceli lezyon / CIN 2-3/ invaziv karsinom şüphesi
3. Yüksek riskli HPV pozitifliği
4. Tekrarlayan yetersiz sitoloji sonuçları
5. Anormal ya da açıklanamayan intermenstruel ve postkoital kanamalar
6. Anormal ya da açıklanamayan dirençli lökore (86).

2.3.4 Servikal Kanser Tarama Yaş Aralıkları ve Sıklığı:

Serviks kanseri taramasına cinsel hayat başlangıç yaşı ve diğer risk faktörü ilişkili davranışlar gözetilmeksizin 21 yaşında başlanmalıdır (HIV ile enfekte ve bağışıklık sistemi zayıf kadınlar dışında) (83). Servikal kanserlerin sadece %0,1'inin 20 yaşından önce ortaya çıkması ve bu konuda verilerin yeterince kuvvetli olmaması nedeniyle 21 yaş başlangıç olarak önerilmektedir (87).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığının Ulusal Serviks Kanser Tarama Programına göre taramaya 30 yaşında başlanması önerilmektedir (88).

American Cancer Society'nin 2020 yılında yayınladığı yeni kılavuza göre ise birincil HPV DNA test ile taramaya 21 değil, 25 yaşında başlanması, birincil

teste erişimin olmadığı durumlarda ise ko-test veya Pap smear test ile taramaya 30 değil 25 yaşında başlanması önerilmektedir (83).

ACOG önerisi 21-29 yaşlarındaki kadınların her 3 yılda bir tek başına servikal sitoloji ile taranmasıdır. 30 yaşından genç kadınlarda ko-test yapılmamalıdır, birincil pap smear testi yeterlidir (72). 21-29 yaş arasında yıllık yerine 3 yıllık tarama yapılmasının kolposkopi gerekliliğini 1,5 kat azalttığı görülmüştür. 2 yıllık ve 3 yıllık taramalar arasında kanser riskinde benzerlik olduğundan ve 2 yıllık tarama daha fazla test gerektirdiğinden, 21-29 yaş grubunda 3 yılda bir tarama önerilmektedir.

30-65 yaş grubu için ACOG önerilerine bakıldığında benzer kanser oranları görüldüğünden, 5 yılda bir ko-test veya 3 yılda bir sitoloji ile tarama yapılmasının uygun olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda tek başına HPV DNA test ile tarama önerilmemektedir.

Ardışık 3 kez negatif sonucu olan ya da son 10 yılda ardışık 2 negatif ko-test sonucu olan ya da CIN 2 veya daha yüksek dereceli lezyonu olmayan kadınlar 65 yaşından sonra tarama programından çıkarılmalıdır. Tüm kılavuzlarda taramanın 65 yaşında sonlandırılması önerilmektedir (89).

CIN 2, CIN 3 ya da adenokarsinoma in situ olan hastalarda tarama spontan regresyon ya da mevcut sitolojik anormalliğin uygun yönetiminden sonra 25 yıl daha devam etmelidir.

Benign endikasyonlarla total histerektomi operasyonu geçiren kadınlarda tarama gerekli değildir. Ancak bu hastaların tarama programından çıkarılması için

son 25 yılda CIN 2 ve daha yüksek dereceli lezyona sahip olmaması gerekmektedir (89).

HPV aşısı yapılan kadınlar, aşılanmamış kadınlar ile aynı kurallara göre taranmalıdır. (90).

2.4 Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Servikal sitoloji, tarama testi olup kesin tanı ve tedavi için değil, kolposkopi ve/veya servikal biyopsiye yönlendirilecek hastaların belirlenmesi amacıyla kullanılır (10).

Sitolojide saptanan epitelyal hücre anormallikleri skuamöz ve glandüler olarak sınıflandırılır. Bu iki köken arasında ayrımın yapılamadığı durumlarda ise “atipik epitel hücreleri” terimi kullanılır (10, 91, 92).

Sitolojik taramayı ilk olarak öneren ve günlük pratiğe sokan Papanicolaou 5 sınıf belirlemiştir. Bunlar;

- Class 1: Normal epitel
- Class 2: Atipik inflamasyon ya da uterusu ait hücreler
- Class 3: Displastik hücreler (hafif, orta, ağır)
- Class 4: Karsinoma in situ
- Class 5: İnvaziv kanseri destekleyen malign hücreler (skuamöz ya da adenokanser)

1988 yılında geliştirilen Bethesda sistemi sitolojik bulguların standardize olarak raporlandırılmasını ve sonuçların güvenilirliğini sağlamıştır. Sitoloji

sonuçlarını standardize etmeye yönelik düzenlemeler 2001 Bethesda sistemine öncülük etmiştir (92).

Tablo 2. 2014 Bethesda Sistemi Sitoloji Raporu Komponentleri (11)

2014 Bethesda Sistemi Sitoloji Raporu Komponentleri
Örnek Tipi Geleneksel (Pap smear) Sıvı bazlı (Pap test) Diğer
Örnek Yeterliliği Değerlendirme için yeterli Değerlendirme için yetersiz (nedeni belirtilmiş)
Genel Kategorizasyon (opsiyonel) İntraepitelyal lezyon veya malignite negatifliği Epitelyal hücre anormallliği Diğer
Yorum/Sonuç İntraepitelyal lezyon veya malignite negatifliği Epitelyal hücre anormallliği Neoplastik olmayan bulgular <i>Hücresel varyasyonlar (atrofi, keratoz, metaplazi)</i> <i>Reaktif hücresel değişiklikler</i> <i>Histerektomi sonrası glandüler hücre durumu</i> Organizmalar <i>Trikomonas vaginalis</i> <i>Fungal organizmalar</i> <i>Bakteriyel vajinozis düşündürülen flora değişimi</i> <i>HSV ile birliktelik gösteren hücresel değişiklikler</i> <i>CMV ile birliktelik gösteren hücresel değişiklikler</i> <i>Diğer neoplastik olmayan bulgular</i> Diğer <i>45 yaş ve üzeri kadınlarda endometrial hücreler</i> <i>Diğer malign neoplaziler</i>
Yardımcı testler
Bilgisayar aracılı yorumlama
Bilgilendirici not ve yorumlar

2012 yılında serviks, vajina ve perianal bölgeyi içeren HPV ile ilişkili lezyonları tanımlamak için geliştirilen LAST (Lower Anogenital Squamous lesion Terminology) terminolojisine göre ise;

LSIL → HPV etkisi ve CIN 1 lezyonları;

HSIL → CIN2, CIN 3 lezyonları kapsamaktadır.

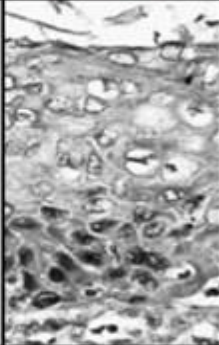
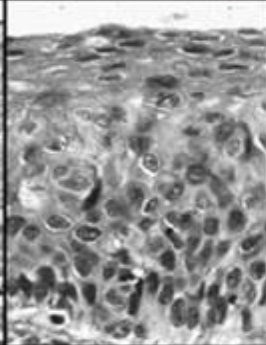
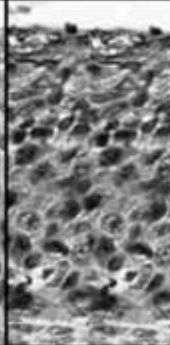
Bu sınıflama sisteminde CIN 2;

- p16 pozitifliğinde HSIL
- p16 negatifliğinde ise LSIL grubu içindedir (*şekil 12*) (94).

p16, hücre siklusunda önemli rol oynayan Siklin Bağımlı Kinaz (SBK)-4 ve Siklin Bağımlı Kinaz-6'yı inaktive eden bir tümör supresör gendir. 9. kromozomda lokalizedir. Normalde displazi içermeyen hücrelerde p16 proteini oldukça düşük seviyededir ve immunohistokimyasal olarak tespit edilemez (95, 96). Ancak yüksek riskli HPV tiplerindeki E7 onkogeninin Rb' a bağlanması üzerine p16 üzerindeki inhibisyon kalkar ve displastik servikal hücrelerde aşırı miktarda sentezlenir. Böylelikle immunohistokimyasal olarak kolayca gösterilebilir. Bu yüzden p16 proteini, onkogen ekspresyonunun tespitinde önemli bir markerdir (97). Servikal histoloji ve sitoloji örneklerinin değerlendirilmesinde p16 ile immünohistokimyasal boyanma ile p16'nın aşırı sentezi ve servikal neoplazi arasında güçlü bir bağ olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (98).

Ki67 proteini ise, hücre siklusunun G0 fazı dışında tüm fazlarında bulunan nonhiston nükleer proteindir. Geni 10. kromozom üzerinde yer alır. Servikal displazilerin değerlendirilmesinde de birçok çalışmada, Ki67 ve p16'nın displazinin şiddetiyle ilişkisi araştırılmış ve Ki67'nin sensitif bir belirleyici

olabileceği belirtilmiştir. Ki67, yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyonlar (HSIL) ile bunlarla karışabilen atrofik skuamöz epitel, transizyonel metaplazi ve immatür skuamöz metaplazi gibi durumlarda da değerlidir. Ki67 ayrıca loop eksizyon marjindeki koterize epitelin değerlendirilmesinde de yardımcıdır (95, 99-101).

LAST sistemi	Sitoloji	LSIL	HSIL		
	Histoloji	LSIL	p16 boyaması gerektiren	HSIL	
Bethesda sistemi	Sitoloji	LSIL	HSIL		
	Histoloji	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Eski terminoloji		Hafif displazi	Orta dereceli displazi	Ağır displazi	İn-situ karsinom
Histolojik görüntüler					

Şekil 12: Servikal intraepitelial lezyonların sınıflandırılması (102).

Skuamöz hücreler:

- **Atipik skuamöz hücreler (ASC)**
 - ASC-US
 - ASC-H (HSIL dışlanamayan atipik skuamöz hücreler)
- **Low grade skuamöz intraepitelial lezyon (LSIL)**
 - HPV/Hafif displazi, CIN 1
- **High grade skuamöz intraepitelial lezyon (HSIL)**
 - CIN 2
 - CIN 3
 - CIS
- **Skuamöz hücreli karsinom**

Glandüler hücreler:

- **Atipik glandüler hücreler**
 - Endoservikal hücreler
 - Endometriyal hücreler
 - NOS (Not otherwise specified)
- Daha çok neoplaziyi destekleyen atipik glanduler hücreler (AGC-Favor neoplazi)
 - Endoservikal adenokarsinoma in situ
 - Adenokarsinom (102)

ABD’de yapılan yıllık Pap smear taramalarında %7’lik epitelyal anormallik tespit edilmiş ve bunların yarısının $\geq$ CIN I olduğu görülmüştür (10). Yine ABD’de yapılan tarama sonuçlarında CIN I’in insidansı %4, CIN II-III’ün ise %5 olarak saptanmıştır (103, 104). CIN I’ de invaziv servikal kansere dönüşümü progresyonu %1 iken CIN 2’ de %5, CIN 3’te >%12 olarak belirtilmektedir (10).

2.4.1 Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi

ASCCP’nin servikal intraepitelyal neoplazilerin yönetimi ile ilgili ilk kılavuzu 2001’de yayınlanmış olup, 2006 ve 2012 yıllarında yeniden düzenlenmiştir. 2015’te ise HPV taraması ile ilgili bir ara bildiri yayınlanmıştır. 2019’da ise kılavuz tekrar yeniden düzenlenmiştir. Bu kılavuzun önceki versiyonlardan en önemli farkı test sonuçlarına dayalı algoritmalarla risk bazlı yönetime geçilmiş olmasıdır.

Premalignite ve malignite (CIN 3+ olarak ifade edilir; CIN 3, adenokarsinoma in situ (AIS) ve invaziv kanseri kapsar) gelişimi için persiste eden HPV enfeksiyonunun gerekli olduğu bilgisi 2019 kılavuzunun temelini

oluşturmaktadır. Veriler, yeni anormal test sonucu olan bir hastanın son 5 yıl içinde negatif HPV/ko-test sonucunun varlığının, CIN3+ olma riskini yaklaşık %50 azalttığını göstermiştir. Ancak aynı risk azalmasını son 3 yıldaki normal sitoloji sonucu sağlayamamaktadır.

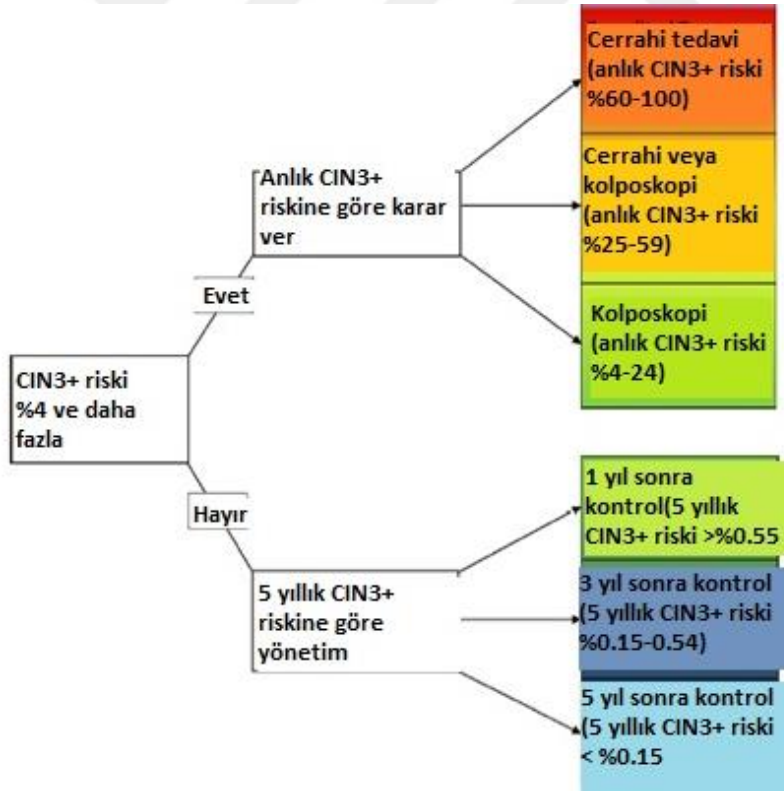
Başlıca değişiklikler;

- 1) Öneriler sonuçlara göre değil, risklere göre belirlenmelidir.
- 2) Kolposkopi bazı hastalar için ertelenebilir (CIN 3+ olma ihtimali düşük olan hastalar).
- 3) Kolposkopik biyopsi dışı tedavi yöntemleriyle ilgili rehberlik genişletilmiştir.
- 4) Histolojik HSIL (CIN2 / CIN3) olan hastalarda eksizyonel tedavi ablatif tedavi yöntemlerine tercih edilmektedir.
- 5) CIN 1’de gözlem, tedaviye tercih edilmektedir.
- 6) Aşağı anogenital skuamöz terminolojisini (LAST) temel alan histopatoloji raporlarında HSIL raporları CIN2 ve CIN3 niteleyecilerini de yanında bulundurmalıdır. (örn: HSIL (CIN 2) veya HSIL (CIN3))
- 7) Bütün pozitif primer HPV testleri, genotipinden bağımsız olarak, aynı laboratuvaradan çıkmış destekleyicilerle kombine edilmelidir.
- 8) Tedavi veya HSIL/LSIL/CIN2/CIN3/AIS sonrası HPV testi veya ko-testin 3 yıl aralıklarla 25 yıl boyunca devamı önerilmektedir. 25 yıl sonra hastanın sağlık durumu iyi ve yaşam beklentisi olduğu sürece 3 yıllık takibe devam etmek kabul edilebilir.

9) Tek başına sitoloji ile takip sadece HPV testin veya ko-testin yapılamadığı durumlarda kabul edilebilirdir. HPV/ko-testin yıllık önerildiği durumlarda sitolojinin 6 ay ara ile; HPV/ ko-testin 3 yıl aralarla önerildiği durumlarda ise sitolojinin yıllık yapılması önerilir.

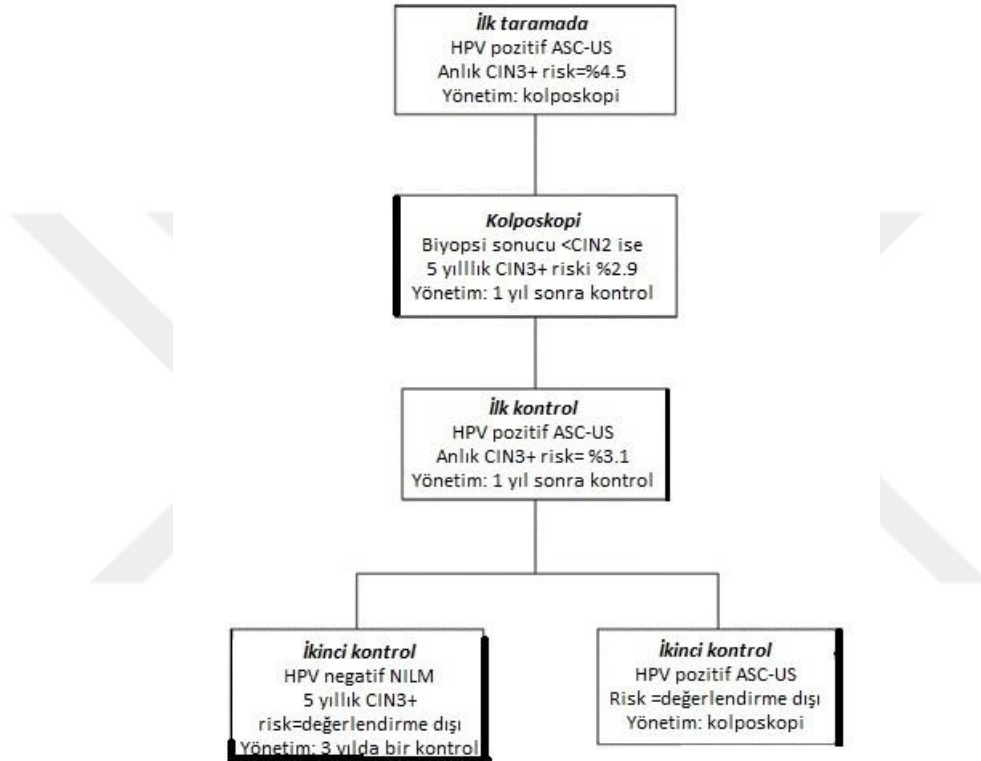
10) FDA tarafından tarama için onaylanmış HPV testleri kullanılmalıdır.

Kılavuz hazırlanırken kanser riski için en uygun temsilcinin CIN3+ lezyonlar olduğu düşünülmüştür. Kolposkopi/tedavi/gözlem kararı hastanın o andaki CIN3+ olma riskine (anlık risk) göre verilirken, kontrol aralığının süresi ise 5 yılda CIN3+ olma riskine (5 yıllık risk) göre belirlenmiştir (*şekil 13*) (105).



Şekil 13: Hasta riskinin belirlenmesi (81)

Güncel sonuçlar ve geçmiş kombinasyonu için, anlık CIN 3+ riski incelenir. Bu risk %4 veya daha yüksekse, kolposkopi veya tedavi olacak şekilde, derhal müdahale endikedir. Anlık risk %4'ten azsa, hastaların ne zaman kontrole geleceğini belirlemek için 5 yıllık CIN 3+ riski incelenir (*şekil 14*) (81).



Şekil 14: Sık görülen düşük dereceli tarama sonucu (HPV (+) ASCUS) olan bir hastanın risk tahminlerine göre yönetimi (81)

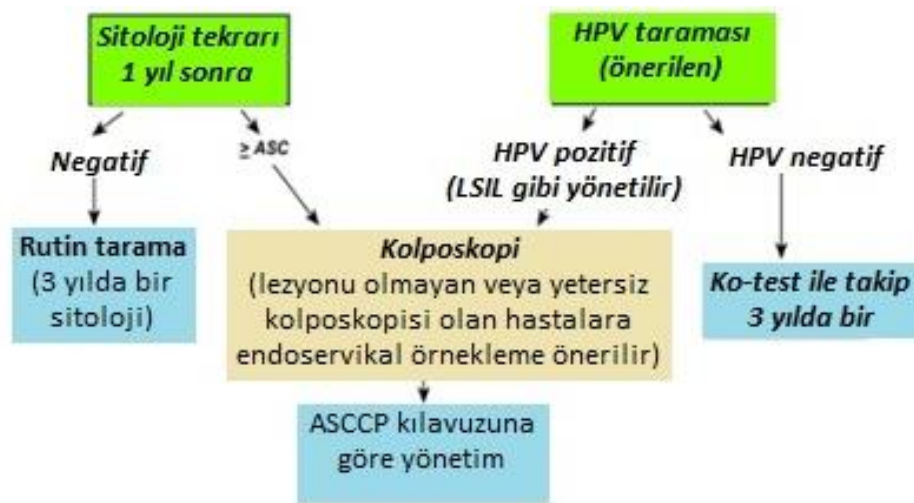
25 yaş ve üzeri gebe olmayan hastalarda, geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan tahmini anlık CIN3+ riski %25-60 ise hem hızlandırılmış tedavi hem de kolposkopik biyopsi kabul edilebilir. Tahmini anlık CIN3+ riski %60 ve üzerinde ise, biyopsi ile doğrulamadan, eksizyonel yöntem ile hızlandırılmış tedavi tercih edilir, ancak kolposkopik biyopsi sonucuna göre tedavi de kabul edilebilir (81).

Atipik Skuamöz Hücreler

Atipik skuamöz hücre (ASC) kategorisi, gerçek anlamda önemi belirlenmeyen anormal hücrelerin tespit edildiği test sonuçlarını gösterir. ASC kategorisi Bethesda sisteminde normal olarak sınıflandırılan benign, reaktif ve reperatif değişiklikleri içermemektedir (106).

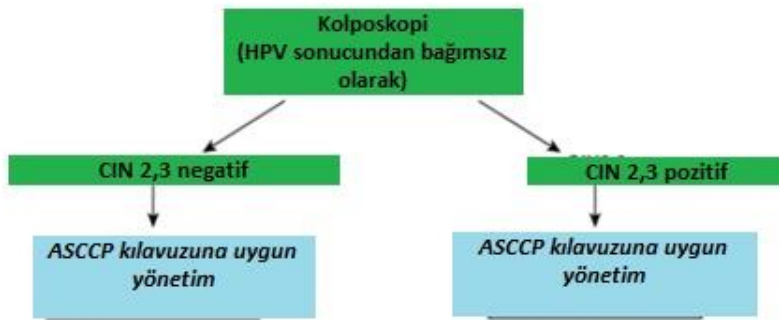
ASC kategorisi; ASC-US ve ASC-H olarak ikiye ayrılır.

ASC-US: Bu terim, SIL'i düşündüren, ancak kriterleri tam olarak karşılamayan hücreler için kullanılmaktadır. Bir ASC-US tanısını %5-10 oranında CIN 2-3 tanısı izlerken bunlarda %0,2 oranında invaziv kanser saptanır (92). Bu nedenle ASC-US'un yönetimi fazla agresif olmamalıdır. ASC-US'un takibinde üç seçenek uygulanabilir. Birincisi, refleks HPV DNA testi yapmak, ikincisi, hastanın 6-12 ay arayla sitoloji tekrarı ile değerlendirilmesi ve üçüncüsü ise kolposkopi yapmaktır (*şekil 15*) (107).



Şekil 15: ASC-US yönetimi (81).

ASC-H: Yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreleri ifade ettiği için bu anormallikte ASC-US'a göre CIN 2 ve CIN 3 gelişme ihtimali daha yüksek olduğundan bu hastaların yönetiminde tek seçenek kolposkopik muayenedir. Bu açıdan bakıldığında ASC-H tanısı HSIL tanısı olarak ele alınıp yönetilmelidir (*şekil 16*) (107).

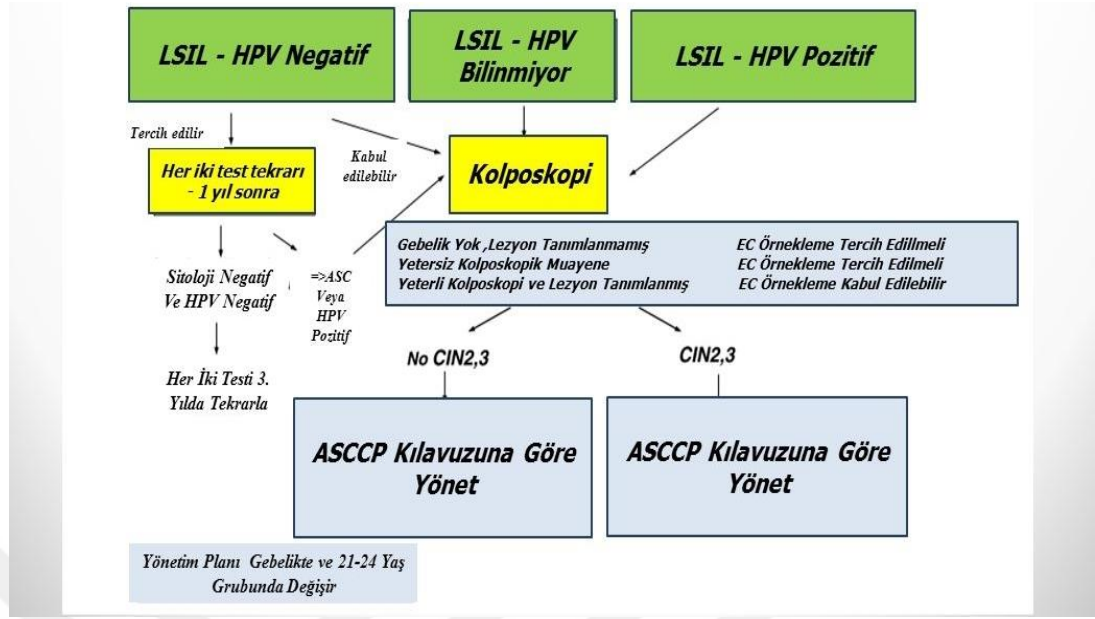


Şekil 16: ASC-H yönetimi (81)

LSIL: Low grade SIL, HPV enfeksiyonunun ve CIN 1'in sitolojik özelliklerini göstermektedir. Ancak %15-30 oranında CIN 2-3 riski taşır. Bu nedenle Pap smear sonucu LSIL gelen olguların çoğunda kolposkopi endikasyonu vardır (108).

Postmenapozal kadınlarda LSIL'in alternatif yönetimi refleks HPV DNA testini veya 6-12 ay sonra sitoloji tekrarını içerir (107).

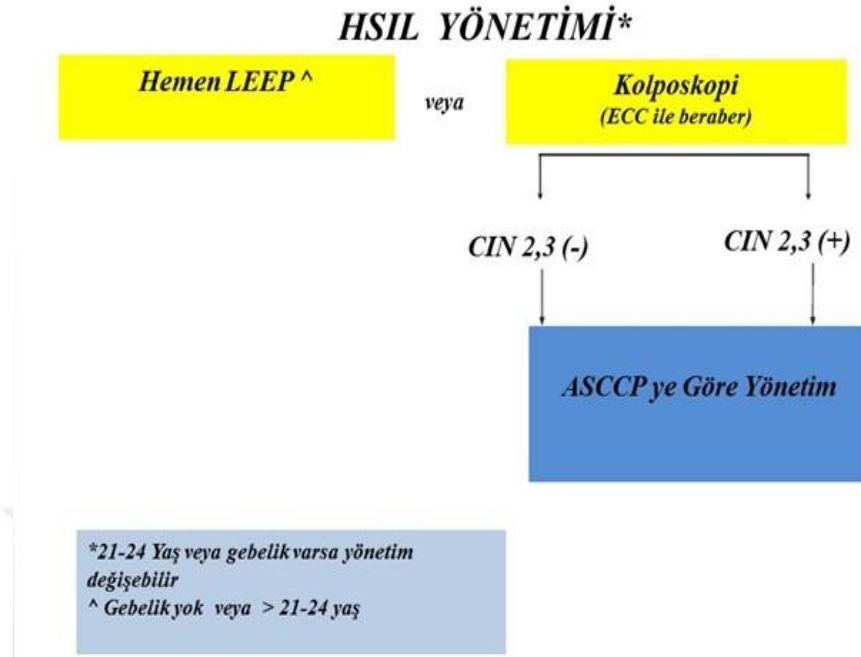
Yeni ASCCP kılavuzuna göre en az 2 yıl ardışık kontrollerinde histolojik LSIL (CIN 1) saptanan hastalarda gözlem tercih edilir ancak, tedavi de kabul edilebilir bir seçenektir (*şekil 17*) (81).



Şekil 17: LSIL yönetimi (81)

HSIL: High grade SIL, glandüler hücre anormalliklerinin tümü ve karsinom kuşkusu durumlarında zaman kaybetmeden kolposkopik değerlendirme yapılmalıdır. HSIL sitolojisinin yönetiminde, HPV DNA testini yeri yoktur. HSIL sitolojisi, CIN 2-3 (en az %70 olguda) veya invaziv kanser (%1-2) için yüksek risk taşır (109).

ASCCP'nin güncel kılavuzunda belirtildiği üzere ise, eğer patoloji raporunda CIN 2 veya CIN 3 olduğu belirtilmişse, CIN 2 için anlamlı regresyon oranları nedeniyle fertilité beklentisi olan hastalarda gözlem kabul edilebilir. CIN 3 için ise her zaman tedavi önerilir, gebelik haricinde gözlem asla kabul edilemez (şekil 18) (81).

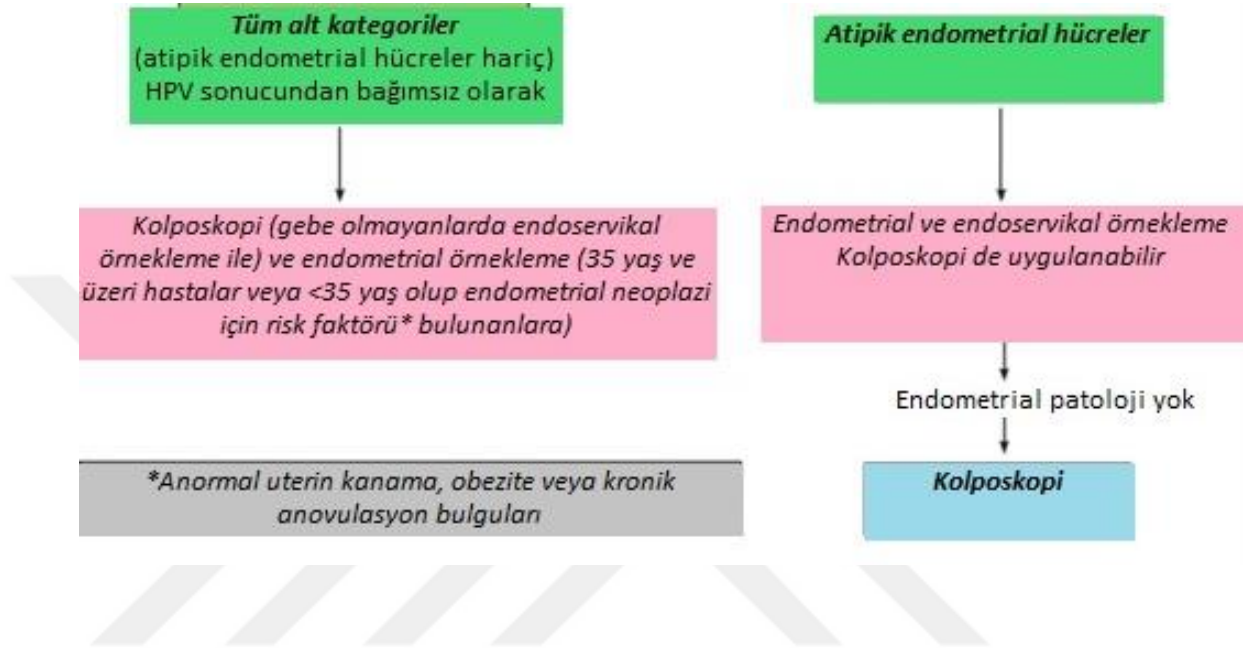


Şekil 18: HSIL yönetimi (81)

Atipik Glandüler Hücreler

Bu kategori yüksek neoplazi riskini beraberinde taşımaktadır (110). Yapılan araştırmalara göre, atipik glandüler hücre (AGC) sitolojisinin değerlendirilmesinde, glandüler hastalıklara kıyasla skuamöz neoplazilerin daha sık tanı aldığı görülmüştür (111). Endometrial ve diğer üreme sistemi kanserleri için de artmış risk söz konusudur. Bu nedenle, glandüler hücre anormalliklerinin değerlendirilmesi, kolposkopi ve endoservikal küretajı mutlaka içermelidir. Ayrıca risk faktörü bulunan kadınlarda endometrial örnekleme de mutlaka yapılmalıdır (*şekil 19*). AGC sonrası tanı konan patolojilerin yaklaşık yarısı endometrial hastalığa işaret eder. Glandüler sitoloji bozukluklarının triyajı için refleks HPV DNA testi önerilmez (107). Ancak HPV DNA testinin endometrial

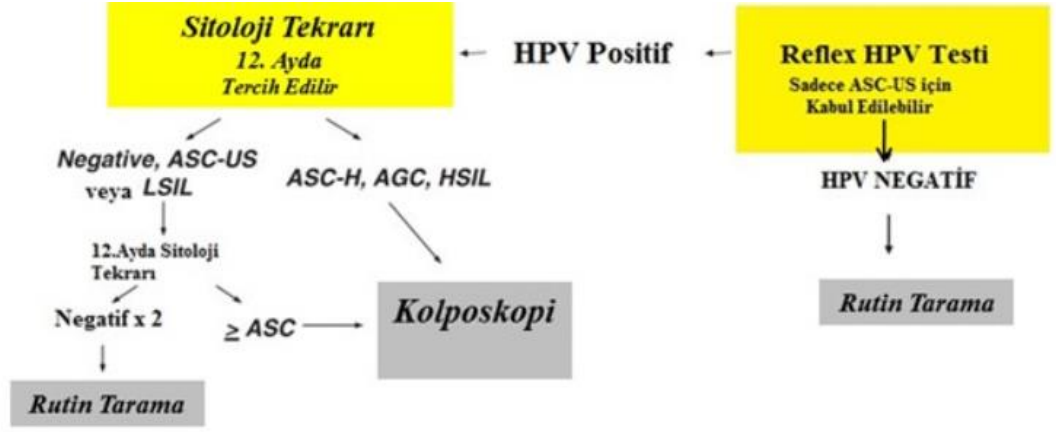
ve endoservikal hastalıkların arasında ayırım yapılmasını sağladığı da göz önünde bulundurulmalıdır (112).



Şekil 19: Atipik glandüler hücrelerin yönetimi (65)

25 yaş altı hastalarda yönetim:

25 yaş altında ASC-US ve LSIL sitolojileri, HPV pozitiflik oranının yüksek olmasına, ancak regresyon oranının da yüksek olmasına, serviks kanserinin ise nadir görülmesine bağlı olarak normal popülasyondan daha farklı değerlendirilmelidir (81). Refleks HPV DNA testinin önerilmediği bu grupta 1 yıl arayla 2 kez ardışık sitoloji alınması gereklidir. Kolposkopi ise yalnızca high grade sitoloji sonucu görüldüğünde veya tespit edilen sitolojik anormalliğin 2 yıl devam etmesi durumunda yapılmalıdır. Pap testi sonucunun 2 kez negatif gelmesinin ardından taramaya 25 yaşından sonra devam edilebilir (*şekil 20*) (107).



Şekil 20: 25 yaş altı hastalarda yönetim (65)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2018-31 Aralık 2020 tarihleri arasında konvansiyonel yöntem ve sıvı bazlı yöntem ile smear tetkiki yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 19847 veri incelenmiş olup, 21-65 yaş arası olan, daha önce HPV pozitifliği veya servikal intraepitelyal lezyon öyküsü olmayan hasta verileri incelemeye dahil edilirken, 21 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, önceden başka merkezde intraepitelyal lezyon tanısı olanlar, total histerektomili hastalar, gebe olanlar ve aktif genital enfeksiyon bulunan hasta verileri değerlendirme dışı bırakıldı.

Hastanemizin etik kurul heyetinden 01/11/2021 tarihli toplantıda 47 no'lu karar numarasıyla etik kurul onayı alındı.

Servikal sitoloji örnekleri konvansiyonel yöntem ve sıvı bazlı yöntem (SurePath metodu) ile elde edildi.

HPV DNA tarama testi için hastanemiz mikrobiyoloji bölümünde çalışma prensibi real time PCR üzerine kurulu olan The Roche Cobas 4800 marka cihaz kullanıldı. Bu cihazla HPV'nin 14 tipi taranmakta olup, özellikle HPV tip 16 ve 18'e spesifik sonuç verilirken, diğer 12 tip için havuzlanmış sonuç verilmektedir.

Hastaların pelvik muayeneleri ve kolposkopik muayeneleri yine hastanemiz bünyesinde genel jinekoloji polikliniği ve jinekolojik onkoloji bölümü tarafından yapılmış olup, sitoloji için alınan materyaller hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiştir. Sitoloji sonuçları Bethesda sistemine göre raporlanmıştır.

HPV DNA tip 16 ve 18 pozitifliği olan hastalar ile diğer HPV DNA pozitifliği olup, smear sonucu $\geq$ ASCUS raporlanan hastalar, HPV DNA negatif olup smear sonucu takiplerine uygun olarak kolposkopik muayene endikasyonu olan hastalar kolposkopik muayeneye alındı. Yine kolposkopi sonrası gerekli olması $\ddot{u}$ zerine alınan biyopsi materyalleri de hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Servikal biyopsi $\ddot{u}$ rnekleri LAST sınıflandırma sistemine g $\ddot{u}$ re raporlandı. Hastaların t $\ddot{u}$ m sonuçları ilgili b $\ddot{u}$ l $\ddot{u}$ mlerin arşivinden temin edildi.

İstatiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. S $\ddot{u}$ rekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler için y $\ddot{u}$ zde ve sayı değerleri verildi. Grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik niceliksel verilerin g $\ddot{u}$ steriminde ortalama, standart sapma (SS); nonparametrik verilerin g $\ddot{u}$ steriminde ortanca ve interquantile range (IQR), niteliksel veriler g $\ddot{u}$ steriminde ise olgu sayısı (n) ve y $\ddot{u}$ zdelik dilim (%) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2018 ocak-2020 aralık tarihleri arasında yapılan 19847 adet smear tetkiki incelendi. Hastaların yaş ortalaması $39,3 \pm 10,2$ (18-88) yaş idi. Hastaların yaş dağılımları **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların yaş dağılımları

Yaş aralıkları	Frequency (n)	Percent (%)
<21	154	0,78
21-25	1052	5,3
26-35	4307	21,7
36-45	5645	28,44
46-55	5086	25,63
56-65	2658	13,39
>65	945	4,76
Toplam	19847	100,0

Sitoloji sonuçları da yaşa göre gruplandırıldı. Bu grupların yaş ortalamalarına bakıldı. Hastaların sitoloji sonuçlarına göre yaş dağılımı **Tablo 4**'te verilmiştir.

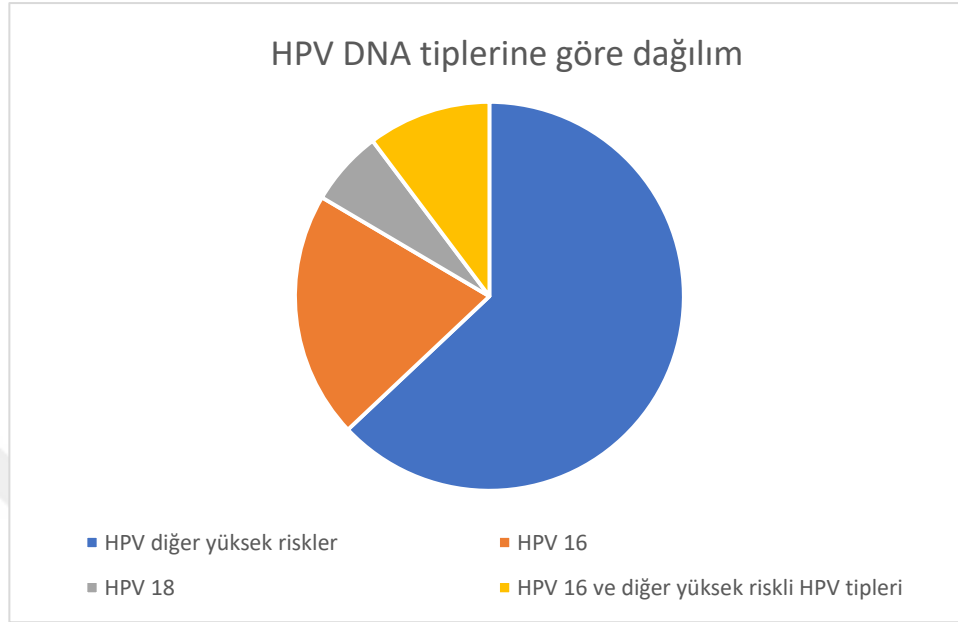
Tablo 4. Sitoloji sonucuna göre yaş dağılımları

Sitoloji sonucu	Yaş ortalaması
Malignite negatif	42±11 (20-77)
ASC-US	42±10 (23-66)
ASC-H	39±9 (26-54)
LSIL	37±9 (20-63)
HSIL	41±9 (28-59)

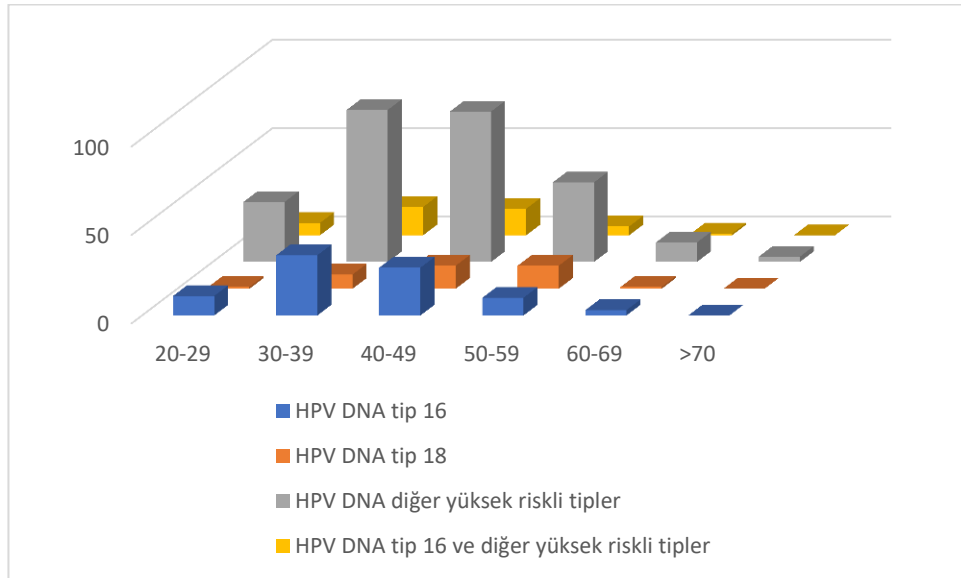
Veriler arasından 21 yaş altı 154 hasta ve 65 yaş üstü 945 hasta, daha öncesinde başka merkezde servikal intraepitelyal lezyon tanısı olan 2163 hasta, bölümümüzde alınan tetkik sonucunda genital enfeksiyon bulguları olan 2753 hasta, total histerektomili 852 hasta ve gebe olan 1971 hasta inceleme dışı bırakıldı. Çalışmaya 11009 hasta verisi ile devam edildi. İncelenen verilerden 7168 adedi (%65,11) sıvı bazlı yöntem ile, 3841 adedi (%34,89) konvansiyonel yöntem ile alınmıştır.

Hastaların HPV DNA tiplerine baktığımızda HPV DNA pozitif toplam 776 hasta olduğu görüldü. Bunlardan diğer yüksek riskli HPV DNA tipleri pozitif olanların %62,3 oranla grubun en büyük çoğunluğunu oluşturduğu görülürken, HPV DNA tip 16 pozitif olanların %21,6'sını, HPV DNA tip 18 pozitif olanların %6,1'ini, HPV DNA tip 16 ve diğer yüksek riskli HPV DNA tiplerinin birlikteliğinin ise %10'unu oluşturduğu görülmüştür (**Tablo 5**). HPV DNA tiplerine göre yaş dağılımı **tablo 6'da** gösterilmiştir.

Tablo 5. HPV DNA tiplerine Göre Dağılımı



Tablo 6. HPV DNA tiplerine göre yaş dağılımı



Hastaların sitoloji sonuçlarına göre dağılımı sıvı bazlı yöntem ve konvansiyonel yöntem için ayrı-ayrı hesaplanmıştır (**Tablo7**). Sıvı bazlı yöntemde malignite negatif olanlar %86,77 (n=6220), ASC-US %7,2 (n=516), ASC-H %1,2 (n=86), LSIL %1,03 (n=74), HSIL %0,94 (n=67), AGC %0,56 (n=40) oranında görülmüştür. Konvansiyonel yöntemde malignite negatif olanlar %73,86 (n=2837), ASC-US %6,41 (n=246), ASC-H %1,12 (n=43), LSIL %7,42 (n=285), HSIL %0,96 (n=37), AGC %0,39 (n=15) oranında görülmüştür.

Tablo 7. Hastaların sitoloji sonuçlarına ve smear yöntemine göre dağılımı

Sitoloji sonucu	SBS %(n)	KS %(n)	p-value
NILM	86,77(6220)	73,86(2837)	0,21
ASC-US	7,2(516)	6,41(246)	0,350
ASC-H	1,2(86)	1,12(43)	0,175
LSIL	1,03(74)	7,42(285)	<0,01
HSIL	0,94(67)	0,96(37)	1,000
AGC	0,56(40)	0,39(15)	0,36
Yetersiz materyal	2,3(165)	9,84(378)	<0,05
Toplam	100(7168)	100(3841)	

*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında toplam 841 adet kolposkopik biyopsi yapılmış olup, kolposkopik biyopsiye göre yaş dağılımı **Tablo 8'de** gösterilmiştir. Biyopsi verileri incelendiğinde, bunlardan 26 adedi yaş aralığı kriterini karşılamadığı için, 451 adedi intraepitelyal lezyon öyküsü, dış merkezde yapılan

sitoloji sonucu endikasyonu ile kolposkopi yapılması, sitoloji sonucu normal olup, HPV tip 16 veya 18 pozitifliği nedeni ile veya sitoloji sonucu normal olup, 2 yıldan uzun süre persiste eden HPV DNA pozitifliği nedeni ile kolposkopi yapılan hastalar olduğu için değerlendirmeye dahil edilmedi.

Değerlendirilen 364 adet kolposkopik biyopsinin 243 adedi (%65,98) SBS teknik sonucuna göre, 121 adedi (%34,02) ise KS teknik sonucuna göre yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirmenin detayları **Tablo 9'da** gösterilmiştir.

Tablo 8. Kolposkopik biyopsi sonucuna göre yaş dağılımları

Kolposkopik biyopsi sonucu	Yaş Ortalaması
Kronik servisit	42±10 (20-77)
CIN1	38±9 (23-60)
CIN2-3	39±9 (26-59)
Adenokarsinoma in situ	40±1 (39-41)
Skuamöz hc.li karsinom	47±2 (45-48)

Tablo 9. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının histopatolojik dağılımı

Kolposkopik biyopsi sonucu	Frequency (n)	Percent (%)
Kronik servisit	187	51,37
CIN1	82	22,53
CIN2-3	86	23,63
Adenokarsinoma in-situ	3	0,82
Skuamöz hc.li karsinom	6	1,65
Toplam	364	100,0

Tablo 10. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının smear tekniğine göre dağılımı.

Kolposkopik biyopsi sonuçları	SBS n(%)	KS n(%)	p-value
Kronik servisit	128 (%52,68)	59 (%48,76)	0,250
CIN1	54 (%22,22)	28 (%23,14)	0,144
CIN2-3	55 (%22,63)	31 (%25,62)	1,000
Adenokarsinoma in-situ	2 (%0,82)	1 (%0,83)	0,38
Skvamöz hc.li karsinom	4 (%1,65)	2 (%1,65)	0,49
Toplam	243 (%100)	121 (%100)	0,510

**p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir*

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri, tüm dünyada tarama programları yapılmasına rağmen günümüzde halen önemli bir kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde servikal kanser tarama programları ile preinvaziv hastalıklar saptanarak servikal kansere progresyonun önüne geçilebilmektedir. Bu sayede preinvaziv lezyonların görülme sıklığı artmaktadır ancak serviks kanseri ve buna bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu önlenmektedir. Bu tarama programlarının uygulanması ile servikal kanser mortalitesinin %70 oranında azalacağı hesaplanmaktadır (113).

30 yaşından sonra kadınlarda Pap smear ile tarama 3 yıllık aralıklarla ya da Pap smear ve HPV DNA testinin beraber değerlendirildiği ko-test ile tarama 5 yıllık aralıklarla yapılmalıdır (83).

Ülkemizde 2014'ten beri HPV tabanlı tarama programı uygulanmaktadır. Hedef olarak 30-65 yaş grubu belirlenmiştir. Bu tarama programı, Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerinde (KETEM) uygulanmaktadır. Alınan servikal örnekte HPV tiplendirmesi yapılmakta, yüksek riskli HPV pozitif olgularda sitoloji bakılıp çıkan sonuçlara göre hastalar bilgilendirilerek kadın doğum hekimine yönlendirilmektedirler (113). Diğer yandan American Cancer Society'nin 2020 yılında yayınladığı yeni kılavuza göre ise birincil HPV DNA test ile taramaya 21 değil, 25 yaşında başlanması, birincil teste erişimin olmadığı durumlarda ise ko-test veya birincil Pap smear test ile taramaya 30 değil, 25 yaşında başlanması önerilmektedir (83).

HPV, Papillomaviridae ailesinden, çift sarmal, zarfsız bir DNA virusudur. Dünyada sitolojisi normal olan hastalarda tahmini prevalansı %11,7 'dir (115). Tüm dünyada cinsel yolla bulaşan viruslar içerisinde en sık görülenidir. Cinsel aktif kadınların %80'i yaşamları boyunca bu virüs ile karşılaşır fakat çoğu immun sistem tarafından ortadan kaldırılır (116).

HPV'nin kapsid proteinlerini kodlayan L1 gen dizinleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada en az 200 farklı tipi olduğu, bunlardan da en az 40 tanesinin anogenital sisteme yönelik doku tropizmi olduğu tespit edilmiştir (117). HPV tipleri onkojenitesine göre düşük riskli HPV'ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26, 53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'ler (16 başta olmak üzere; 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar (43, 44). Özellikle yüksek riskli tipleri ile serviks kanseri arasındaki neden-sonuç ilişkisi çok önemlidir. Çünkü bu sayede günümüzde birinci basamak sağlık hizmeti olarak serviks kanserinin hem taraması hem de aşı ile koruyuculuğu sağlanmaktadır. Yüksek riskli HPV'ler incelendiğinde; en sık saptanan tiplerin sırasıyla 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 ve 35 olduğu görülmektedir (118).

Bizim araştırmamıza dahil edilen tüm hastaların yaş dağılımına baktığımızda %28,44'lük oranla 36-45 yaş aralığının en yoğun olduğu, bunu %26,63'lük oranla 46-55 yaş aralığındaki hasta grubunun izlediği görülmüştür. HPV DNA tip 16 pozitiflerin yaş ortalaması 40 ± 10 (21-63), HPV DNA tip 18 pozitiflerin yaş ortalaması 45 ± 9 (29-60), HPV DNA diğer yüksek riskli tip pozitiflerin yaş ortalaması 41 ± 10 (21-65) olarak tespit edilmiştir. Yani HPV DNA

tip 16'nın tüm tiplere, özellikle HPV DNA tip 18'e kıyasla daha genç popülasyonda görüldüğü tespit edilmiştir.

Veriler yeterli tarama ile servikal kanser olgularının yarısından fazlasının önlenebileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden de servikal sitoloji taraması sağlıklı kadın taramasının ayrılmaz bir parçası olmuştur.

Taramada ilk uygulanan teknik konvansiyonel yöntem olmuştur. Geleneksel teknik kolay ulaşım, basit uygulanabilirlik, uygun maliyetli olması nedeniyle 50 yılı aşkın bir süredir günümüzde de aktif olarak kullanılmaktadır. Sıvı bazlı yöntem ise kullanım kolaylığı, aynı anda HPV DNA incelemesi için de örnek temin edebilmesi gibi avantajlı yönleri ile son yıllarda yaygınlaşmıştır. Serviks kanserinin morbidite ve mortalite açısından önemi göz önünde bulundurulduğunda, hangi tarama yönteminin prekanseröz lezyonları belirlemede daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu hep merak konusu olmuş ve bu yöntemleri birçok yönden ele alan çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Sıvı bazlı ve konvansiyonel yöntemin tanı doğruluğunun ve öncü lezyonları belirlemede sensitivite-spesifite farkı olup olmadığının araştırılmasına dair literatürde birçok çalışmalar mevcuttur. Merkezler arasında gözlemler değişmekle birlikte; ilk çalışmaların sonuçları, sıvı bazlı sitolojinin LSIL ya da daha ileri lezyonları saptamada konvansiyonel sitolojiye göre duyarlılığının daha yüksek olduğu yönünde idi (119). Daha sonra Arbyn ve ark. tarafından 2008'de yapılan bir meta-analizde duyarlılık ya da özgüllük açısından bir fark izlenmemiştir ancak yine de farklı çalışma sonuçları arasında belirgin farklılıklar bildirilmektedir (120). İki yöntemin kıyaslanması açısından yapılan en büyük ve

kapsamlı çalışmalardan biri de Davey ve ark. tarafından 2006'da yapılan ve 56 çalışmayı içeren sistematik derleme olmuştur. Bu derlemenin sonucuna göre, SBS ve KS teknikleri arasında yetersiz sitoloji ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyon tanısı koyma açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak geniş çaplı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmıştır (14).

Karnon ve ark. tarafından 2004'te yapılan sistematik derleme çalışmasında sitolojik materyal yetersizliği ve tekrar testlerinin sayısındaki azalma, taşıma kabındaki materyalde ek testlerin yapılmasına (örn.; HPV testi) olarak sağlama gibi avantajlı yönleri açısından sıvı bazlı smear tekniğinin kullanımı önerilmektedir. Ayrıca yetersiz materyal nedeniyle test tekrarı ihtiyacının daha az olması sebebi ile ilerleyen yıllarda konvansiyonel yöntemle kıyasla daha uygun maliyetli olabilme ihtimali olduğunu vurgulamışlardır (121).

Ü. Görkem ve arkadaşlarının Türkiye'de 2018 yılında gerçekleştirdikleri prospektif bir çalışmada HPV pozitif kadınlarda konvansiyonel ve sıvı bazlı smear tekniklerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmaya HPV pozitifliği olan 140 kadın dahil edilmiş olup, her katılımcıdan hem sıvı bazlı hem de konvansiyonel yöntem ile smear örnekleri alınmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. LSIL sonucu dışında, diğer tüm sitolojik tanıların sıklığı (normal, ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC-NOS ve yetersiz materyal) HPV pozitif ve negatif gruplarda istatistiksel anlamda benzer olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada örnekleme teknikleri arasındaki kıyaslama sonucunda LSIL olgularının SBS tekniği ile daha sık rapor edildiği gösterilmiştir (123). Ancak bizim çalışmamızda, hastanemizde konvansiyonel yöntemle geçişle birlikte LSIL tanılarında anlamlı derecede artış olduğu görülmektedir ($p<0,001$).

Yine Türkiye’de İlter E. ve ark. tarafından 2006-2010 yılları arasında prospektif olarak yapılan bir çalışmada SBS ve KS teknikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya bizim araştırmamızla benzer şekilde servikal displazi ve genital malignite öyküsü olmayan 3488 hasta dahil edilmiş olup, gebe ve total histerektomili hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma sonucunda KS tekniğinde LSIL tanısı %1,3, SBS tekniğinde ise %0,8 oranında ($p<0,05$) görülmüş olup yine bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik teşkil etmekte ve KS tekniğinde LSIL tanısının daha çok koyulduğu görülmektedir. Bu çalışmada materyal yetersizliği yine bizim çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde SBS grubunda %0,05, KS grubunda %0,5 oranında bulunmuştur ($p<0,001$) (124).

Türkiye’de bir diğer büyük çalışma Budak MŞ ve ark. tarafından yapılan 2008-2014 yılları arasında servikal smear tetkiki yapılan 49754 hastanın sonuçlarının retrospektif olarak tarandığı çalışmadır. Bu çalışmada LSIL tanısı SBS tekniğinde %0,2, KS tekniğinde %0,1 oranında tespit edilmiştir ($p=0,002$). Materyal yetersizliği SBS tekniğinde %0,9, KS tekniğinde %2,1 oranında bulunmuştur ($p=0,001$).

2021’de Chandwani V. ve ark. tarafından Hindistan’da yapılan 2 yıllık, prospektif, tek merkezli bir çalışmada, 100 hastadan her iki yöntemle servikal sitoloji örnekleri alınmış, konvansiyonel yöntem ve sıvı bazlı yöntemle hazırlanan preparatlar morfolojik parametreleri (yeterlilik, nükleer distorsiyon, sitoplazmik distorsiyon, temiz arka plan, enflamatuar bulgular, hücrelerde kümelenme) açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre, sıvı bazlı teknikle alınan örnekler slayt üzerine daha homojen yayılım, daha az hemorajik ve enflamatuar bulgular, daha az hücresel yetersizlik göstermiş olup, konvansiyonel yönteme

göre anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (122). Bizim çalışmamızda da konvansiyonel yöntemle alınmış preparatlarda materyal yetersizliği %9,84 olup, sıvı bazlı yöntemle kıyasla (%2,3) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,005$). Bu yüzden konvansiyonel yöntemle servikal smear örneği alınması, fiksasyonu ve taşınması sırasında dikkatli olunması ve Bölüm 2.3.1’de bahsedilen önerilere uyulması olası materyal yetersizliği durumlarının önüne geçmede yardımcı olabilir.

Kliniğimizde yapılan bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı özelliği sitoloji sonuçlarının retrospektif değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmanın prospektif olarak tasarlanması, çalışmaya dahil edilen hastalardan hem SBS hem de KS tekniği ile sitoloji örneği elde edilerek sonuçların değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir. Bu şekilde vakaların takibi ve kolposkopik muayenelerden kaçınmasının da önüne geçilmiş olur.

6. SONUÇ

Serviks kanseri kadınlarda yaygın olarak görülen, erken tanı koyulduğunda kür sağlanabilen ancak geç kalındığında yüksek mortalite oranına sahip bir hastalıktır. Erken yaşta cinsel ilişkiye başlanması, birden fazla seksüel partner, düşük sosyo-ekonomik düzey, HPV enfeksiyonu, sigara kullanımı gibi faktörler serviks kanseri riskini arttırmırlar. Pap smear ile servikal kanser taraması, kanser önlenmesine yönelik ve maliyet açısından etkin olan çok önemli girişimlerden birisidir. Servikal lezyonların premalign aşamada yakalanması ve tedavi edilmesi insidans ve mortaliteyi düşürür. Bu farkındalık arttıkça tarama programlarına katılan kadınların sayısı artmakta, serviks kanserinin görülme insidansı düşmektedir. Türkiye’de yönetim ve tedavi Sağlık Bakanlığının da önerileri doğrultusunda birçok ülke tarafından kabul gören ASCCP algoritmalarına göre uygulanmaktadır. Bu tarama programının başlaması ile taramaya katılım 2012-2017 yılları arasında %3 den %35 e yükselmiştir (125). Serviks kanseri ile mücadele için hedeflerimiz; 9-26 yaş grubuna ulaşarak HPV’ye karşı aşı ile bağışıklamak, sonrasında ise 30-65 yaş grubu kadınların KETEM’e başvurarak tarama testlerini yaptırmalarını sağlamak olmalıdır.

Pap smear ile servikal sitoloji taraması yapılırken sıvı bazlı yöntem ve konvansiyonel (geleneksel) yöntem kullanılabilir. Sıvı bazlı smear tekniği lama düzgün yayılmış yayma hazırlamayı gerektirmemesi, preparasyonların üniform olarak daha iyi fikse olması, hücrelerin eksuda/kan ile daha az maskelenmesi, daha küçük alanda daha kolay tarama sağlanması, yetersizlik ve tekrar testlerinin

sayısında azalmaya neden olması, taşıma kabındaki materyalde ek testlerin yapılmasına olanak sağlaması açısından konvansiyonel yöntemle göre daha avantajlı olsa da maliyet etkin bir yöntem olmadığı için özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde konvansiyonel yöntem daha fazla tercih edilmektedir.

Bizim çalışmamızda; hastalardan sıvı bazlı yöntem ve konvansiyonel yöntem ile alınan smear sonuçları, kolposkopik biyopsi sonuçları ve HPV pozitifliği ile birlikte incelenmiş, bu iki yöntemin avantajları ve dezavantajları, kanser öncüsü lezyonları tanımlama oranları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, KS tekniği ile LSIL lezyonlarının daha fazla saptanmış olduğu, diğer sitolojik tanımlar için smear teknikleri arasında bir fark bulunamadığı ve KS yönteminde alınan sitolojik örneklemede materyal yetersizliğinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür.

7. ÖZET

Serviks kanseri kadınlarda meme, kolon ve akciğer kanserinden sonra en yaygın görülen 4. kanserdir. Gelişmemiş ülkelerde %90'a yakın ölümcül olan bu kanser progresyonu yavaş olan preinvaziv lezyonlardan gelişmektedir. Bu nedenle latent evresi uzun süren bir hastalıktır. Pap smear'in rutin taramada kullanıma girmesi, HPV testinin tarama için FDA tarafından onaylanması ve kolposkopik muayenelerin de sürece eklenmesiyle serviks kanseri dünya çapında elimine edilebilir bir malignite konumuna gelmiştir.

Bu retrospektif çalışmada amacımız kliniğimize başvuran ve Pap-smear tarama testi yapılan hastaların, sıvı bazlı yöntem ve konvansiyonel yöntem ile alınan smear tetkiki sonuçlarının klinik ve histopatolojik sonuçlarının değerlendirilerek, tetkik yöntemleri arasında intraepitelyal neoplazilere tanı koymada sensitivite-spesifite farkı olup olmadığını kontrol etmek ve sonuçları değerlendirerek, Türkiye istatistiklerine katkıda bulunmak, buna bağlı olarak Türkiye tarama ve tanı programlarına, aşılama programlarına katkı sağlamaktır.

Bu amaçla çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran, Pap smear testi yapılan 19847 hasta dahil edilmiştir.

Elde ettiğimiz verilerde HPV tiplerinin dağılımına baktığımızda HPV DNA tip 16 pozitif olanların grubun %21,6'sını, HPV DNA tip 18 pozitif olanların %6,1'ini, HPV DNA tip 16 ve HPV DNA diğer yüksek riskli tiplerin birlikte pozitifliği olan hastaların %10'unu, HPV DNA diğer yüksek riskli tipler pozitif olanların ise %62,3 oranla en büyük çoğunluğu oluşturduğu görülmüştür.

Çalışmanın en önemli noktası olan smear tekniğine göre sitoloji sonuçlarının dağılımına baktığımızda; NILM, ASC-US, ASC-H, HSIL, AGC sonuçlarında SBS grubu ve KS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,005$). LSIL tanısı SBS tekniğinde %1,03 (n=74), KS tekniğinde %7,42 (n=285) oranında koyulmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,005$). Bir diğer anlamlı fark materyal yetersizliği değerlendirilmesinde bulunmuş olup, SBS yönteminde %2,3 (n=165) oranında görülürken KS tekniğinde %9,84 (n=378) oranında görülmüştür ($p<0,005$).

Verilerin incelendiği zaman aralığında yapılan kolposkopi sonuçlarının karşılaştırılmasına baktığımızda SBS ve KS yönteminin histopatolojik tanıların dağılımı ve oranı açısından anlamlı fark göstermediği görülmüştür.

Verilerden de anlaşıldığı gibi serviksten alınan örneklerde düşük ve yüksek onkojenik risk taşıyan HPV DNA'nın tespiti, bunların Pap smear sonucu ve kolposkopi esnasında alınan biyopsi sonuçları ile harmanlanması serviks kanseri gelişiminin tahmininde veya kanser öncesi değişikliklerin gösterilmesi ile uygun tedavi ve takip protokolünün planlanmasında önem taşımaktadır.

Serviks kanseri ile mücadele için hedeflerimiz; 9-26 yaş grubuna ulaşarak HPV'ye karşı aşı ile bağışıklamak, sonrasında ise 30-65 yaş grubu kadınların KETEM'e başvurarak tarama testlerini yaptırmalarını sağlamak olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, Preinvaziv lezyon, HPV, Pap smear test, Konvansiyonel yöntem, Sıvı bazlı smear.

8. SUMMARY

Cervical cancer is the fourth most common cancer among women following breast, colon and lung cancer. Being lethal in 90% of the cases in underdeveloped countries, cervical cancer forms from preinvasive lesions with slow progression rate. Therefore, the latent phase is a long lasting disease. With the introduction of Pap smear in routine screening, the approval of the HPV test for screening by the FDA and adding colposcopic examinations to the process, cervical cancer is possible to be eliminated worldwide now.

The main goal in this retrospective study is to compare the efficiency of LBC technique and CC technique in the cytological assessment of the cervical epithelium and contribute to the screening, diagnosis, immunization programmes as well as statistical figures in Turkey.

Looking at the the test results of 19847 patients submitted to smear screening in Gazi University Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2018 and December 2020, it can easily be seen that HPV 16 comprises of 21,6%, followed by HPV 18 with 6,1% and HPV 16 positivity with other high risk HPV types with 10%, while other high risk types of HPV DNA constitute the majority of the group with 62,3%

According to the results for NILM, ASC-US, ASC-H, HSIL and AGC, no statistically significant difference has been observed between LBC and CC groups ($p>0,005$). Except for LSIL, all atypical cytology results indicate similar rates for both techniques. Cytological findings and comparison of the smear

results for the LBC and the CC techniques show that the rate of unsatisfactory results for the LBC technique (2,3%) was lower than those for the CC technique (%9,84) ($p<0,005$). However, no noteworthy adversity between the LBC and the CC techniques has been detected in the results for the colposcopic examination.

Detection of HPV DNA with low and high oncogenic risk in samples taken from the cervix, and combining them with Pap smear and biopsy results obtained during colposcopy are crucial in forecasting the development of cervical cancer or showing pre-cancerous changes and planning the appropriate treatment and follow-up protocol.

Our aims to fight with cervical cancer are; reaching the females aged 9-26 years and immunizing them against HPV infection with vaccine, while encouraging the females aged 30-65 years to apply KETEM for screening tests.

Keywords: Cervical cancer, Preinvasive lesion, HPV DNA test, Pap smear test, Liquid Base Cytology, Conventional Cytology.

9. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
2. 10 facts about cancer. WHO. Updated February 2017. <https://www.who.int/features/factfiles/cancer/en/>
3. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Hyuna Sung PhD, Jacques Ferlay MSc, ME, Rebecca L. Siegel MPH, Mathieu Laversanne MSc, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD, Ahmedin Jemal DMV, PhD, Freddie Bray BSc, MSc, PhD
4. Cervical Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency For Research on Cancer and World Health Organization; 2012
5. Cancer Key facts 03 March 2021. WHO. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2017. tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27592
7. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer. 2018;142(9):1952-8.
8. Kreimer AR, Struyf F, Hildesheim A, David MP, Wheeler CM. Fewer than three doses of HPV vaccine- Authors' reply. Lancet Oncol. 2015;16(9): e424-e5.
9. Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. Cancer Causes Control. 2013;24(9):1727-36.
10. Barbara L. Hoffman M, John O. Schorge M, Karen D. Bradshaw M, Lisa M. Halvorson M, Joseph I. Schaffer M, Marlene M. Corton M. Williams Gynecology, Third Edition. 3 ed: McGraw-Hill; 2016.
11. Hoffman BL, Williams JW. Williams gynecology: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2012.
12. Jonathan S. Berek M, MMS, Professor LKL, Emeritus Chair Department of Obstetrics and Gynecology Stanford University School of Medicine Stanford C, Deborah L. Berek M, Design EA. Berek & Novak's gynecology / [edited by] Jonathan S. Berek. 16 ed: Wolters Kluwer; 2020.
13. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(4):297-316.

14. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *The Lancet*. 2006;367(9505):122-32.
15. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1980-93.
16. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*. 2003;16(1):1-17.
17. Boehner CW, Howe SR, Bernstein DI, Rosenthal SL. Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students. *Sexually transmitted diseases*. 2003;30(10):774-8.
18. Control CfD, Prevention, Program NI, Prevention). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Department of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for ...; 2005.
19. Hwang SJ, Shroyer KR. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. *Journal of oncology*. 2012;2012.
20. Xiong W-M, Xu Q-P, Li X, Xiao R-D, Cai L, He F. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(56):96419.
21. Castle PE, Fetterman B, Akhtar I, Husain M, Gold MA, Guido R, et al. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the US. *Gynecologic oncology*. 2009;114(2):365-9.
22. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272-1278.
23. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method, *JAMA* 1991;265:472-477.
24. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3091 women. *Int J Cancer* 2002;102:519-525.
25. Nobbenhuis MA, Walboomers M, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354:20-25.

26. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med.* 2011;53 Suppl 1: S12-21.
27. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116:1167.
28. Shanmugasundaram S, You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. *Viruses.* 2017;9(8):229.
29. D'Abramo C, Archambault J. Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein-protein interactions. *The open virology journal.* 2011; 5:80.
30. M.A.Onan, D.Sönmez Serviks kanseri tarama testi olarak ko-test yapılan hastalarda, HPV-DNA pozitifliğinin histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak analizi, GÜTF 2021:s.15/87 .
31. Koss LG, DurfeeGR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologicstudy of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63:1245-1261.
32. Beckmann AM, Myerson D, Daling JR, et al. Detection and localization of human papillomavirus DNA in human genital condylomas by in-situ hybridization with biotinylated probes. *J Med Virol* 1985; 16:265-273.
33. Avcı G, Gülendam B. Human papillomavirus. *Kafkas J Med Sci.* 2013;3(3):136-44.
34. Gülçin A. İnsan Papillomavirusunun Genomik Yapısı ve Proteinleri. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(3):507-15.
35. Thorland EC, Myers SL, Gostout BS, Smith DI. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors. *Oncogene.* 2003;22(8):1225-37.
36. Monsonégo J. Emerging issues on HPV infections: From science to practice: Karger Medical and Scientific Publishers; 2006.
37. De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
38. Gornick MC, Castellsague X, Sanchez G, Giordano TJ, Vinco M, Greenson JK, et al. Human papillomavirus is not associated with colorectal cancer in a large international study. *Cancer Causes & Control.* 2010;21(5):737-43.
39. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2008;35(4):519-36.

40. Guess JC, McCance DJ. Decreased migration of Langerhans precursor-like cells in response to human keratinocytes expressing human papillomavirus type 16 E6/E7 is related to reduced macrophage inflammatory protein-3 α production. *Journal of virology*. 2005;79(23):14852-62.
41. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
42. Münger K, Baldwin A, Edwards KM et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78: 11451-60.
43. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer* 2007; 111: 1-12.
44. Motoyama S, Ladines-Llave, Luis Villanueva S et al. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci* 2004; 50: 9-19.
45. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, et al. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. *PLoS One*. 2013;8(1): e52391.
46. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch* 2000; 437: 227-33.
47. Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, et al. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus, 16. *Mol Cell* 2000; 5:557-567
48. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2078-88.
49. Varnai AD, Bollmann B, Bankfalvi A, et al. Predictive testing of early cervical pre-cancer by detecting human papillomavirus E6/E7 mRNA in cervical cytologies up to high-grade squamous intraepithelial lesions: diagnostic and prognostic implications. *Oncol Rep* 2008; 19: 457-65.
50. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2015;15(5):565-80.
51. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):821-32.

52. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human papillomavirus vaccination of boys and extended catch-up vaccination: effects on the resilience of programs. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;213(2):199-205.
53. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7-28.
54. Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med*. 2020;172(5):337-47.
55. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(Rr-05):1-30.
56. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300-4.
57. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(32):698-702.
58. Laprise J-F, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(1):22-9.
59. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Annals of internal medicine*. 2017;166(3):209-19.
60. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2014;63(5):1-30.
61. Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger—United States, 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(5):112.
62. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted

vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet*. 2014;384(9961):2213-27.

63. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *British journal of cancer*. 2011;105(1):28-37.
64. Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr*2003; 31: 111-116.
65. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645-1651.
66. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-1765
67. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 86:317-9.
68. Gökaslan H., Uyar E.E. Pap smear ile servikal kanser tanınması. *Türk Aile Hek Derg* 2004;8(3):105-110.
69. Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *JNCI Monographs*. 2003;2003(31):80-8.
70. Schiffman M, Wheeler CM, Dasgupta A, Solomon D, Castle PE, Group A. A comparison of a prototype PCR assay and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus DNA in women with equivocal or mildly abnormal papanicolaou smears. *American journal of clinical pathology*. 2005;124(5):722-32.
71. Baseman JG, Kulasingam SL, Harris TG, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, et al. Evaluation of primary cervical cancer screening with an oncogenic human papillomavirus DNA test and cervical cytologic findings among women who attended family planning clinics in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(1):26. e1- e8.
72. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24: S78-S89.
73. Ries L, Eisner MP, Kosary CL, et al. *SEER Cancer Statistics Review; 1975-2002*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2004.

74. Soler ME, Gaffikin L, Blumenthal PD. Cervical cancer screening in developing countries. *Prim. Care Update Ob Gyns* 2000; 7(3): 118-23.
75. Jinekolojik muayene, Propedötik Kadın Doğum. Ed Arısan K. 2.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti. 1997; 187-251.
76. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Novak's gynecology: Williams & Wilkins* Baltimore; 1996.
77. Serviksten hücresel örneklerin toplanması ve işlenmesi, hücresel örnekleri almak için kılavuzlar. <https://www.eurocytology.eu/tr/course/1119>
78. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R.; Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001036. doi: 10.1002/14651858.CD001036. PMID: 10908482 Review.
79. Schlichte, Megan J., and Jacqueline Guidry. "Current cervical carcinoma screening guidelines." *Journal of clinical medicine* 4.5 (2015): 918-932.
80. Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, Consolaro ME. A review of methods for detect human Papillomavirusinfection. *Virology journal.* 2012;9(1):262.
81. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease.* 2020;24(2):102.
82. Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstetrics & Gynecology.* 2000;96(2):219-23.
83. Fontham ET, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2020;70(5):321-46.
84. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstetrics & Gynecology.* 2004;103(2):304-9.
85. Moyer VA. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine.* 2012;156(12):880-91.
86. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):166-72. doi: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c. PMID: 22914406.

87. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(2 Pt 1):469.
88. TCSBHKDBUSKT. 2014; Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>.
89. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the US preventive services task force. 2011.
90. Saslow D, Solomon D, Lawson H. Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.
91. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(6):1465.
92. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002;287(16):2114-9.
93. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(10):1266-97.
94. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(3):701-8.
95. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology*. 2007;39(1):97-111.
96. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Advances in anatomic pathology*. 2006;13(1):8-15.
97. Carozzi F, Cecchini S, Confortini M, Becattini V, Cariaggi MP, Pontenani G, et al. Role of P16 (INK4a) expression in identifying CIN2 or more severe lesions among HPV-positive patients referred for colposcopy after abnormal cytology. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;108(2):119-23.
98. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *International journal of cancer*. 2001;92(2):276-84.

99. Yıldız IZ, Usubütün A, Firat P, Ayhan A, Küçükali T. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. *Pathology-Research and practice*. 2007;203(6):445-9.
100. Schmitt-Graeff A, Koeninger A, Olschewski M, Haxelmans S, Nitschke R, Bochaton-Piallat ML, et al. The Ki67+ proliferation index correlates with increased cellular retinol-binding protein-1 and the coordinated loss of plakophilin-1 and desmoplakin during progression of cervical squamous lesions. *Histopathology*. 2007;51(1):87-97.
101. Kuo K, Chang H, Hsiao C, Lin M. Increased Ki-67 proliferative index and absence of P16INK4 in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion. *British journal of ophthalmology*. 2006;90(7):894-9.
102. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17: S1-S27.
103. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2015;64(RR-03):1.
104. Moscicki A-B, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick PA, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2000;154(2):127-34.
105. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors Rebecca B. Perkins, MD, MSc,¹ Richard S. Guido, MD,² Philip E. Castle, PhD,³ David Chelmow, MD,⁴ Mark H. Einstein, MD, MS,⁵ Francisco Garcia, MD, MPH,⁶ Warner K. Huh, MD,⁷ Jane J. Kim, PhD, MSc,⁸ Anna-Barbara Moscicki, MD,⁹ Ritu Nayar, MD,¹⁰ Mona Saraiya, MD, MPH,¹¹ George F. Sawaya, MD,¹² Nicolas Wentzensen, MD, PhD, MS,¹³ and Mark Schiffman, MD, MPH¹⁴ for the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24: 102–131
106. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagnostic cytopathology*. 1994;11(4):390-6.
107. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):346-55.

108. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003;127(8):946-9.
109. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;91(6):973-6.
110. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecologic oncology*. 2009;114(3):383-9.
111. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(3):701-8.
112. Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer research*. 2010;70(8):3159-69.
113. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *Journal of infectious Diseases*. 1994;169(2):235-40.
114. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(6):342-62.
115. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27.
116. Barbieri D, Nocera M, Gallinella G, Gentilomi GA, Plazzi M, Costa S, et al. Comparison of HPV sign genotyping test with INNO-LiPA HPV genotyping extra assay on histologic and cytologic cervical specimens. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;74(1):43-8.
117. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*. 2012;30: F107-F16.
118. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Hansson B-G, et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *British journal of cancer*. 2007;97(1):129-32.
119. Kenneth R. Lee, Raheela Ashfaq, George G. Birdsong, Mary E. Corkill, Karen M. McIntosh, Stanley L. Inhorn, Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-

layer system for cervical cancer screening, *Obstetrics & Gynecology*, Volume 90, Issue 2/1997/278-284; ISSN 0029-7844

120. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):167-77. doi: 10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3. PMID: 18165406.
121. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004 May;8(20): iii, 1-78. doi: 10.3310/hta8200. PMID: 15147611.
122. Liquid Based Cytology versus Conventional Cytology for Evaluation of Cervical PAP Smear. Chandwani et al.; JPRI, 33(22B): 22-37, 2021; Article no. JPRI.66765
123. Görkem, Ü., Toğrul, C., Yılmaz, D., Nergizli, C., Arslan, E., Güngör, T. "Human Papilloma Virüs Pozitif Kadınlarda Konvansiyonel ve Sıvı Bazlı Smear Tekniklerinin Karşılaştırması". *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 19 (2018): 107-112
124. İlter, E., Midi, A., Haliloğlu, B., Çelik, A., Yener, A. N., Ulu, İ., Bozkurt, H. S., Özekici, Ü. "Comparison of conventional and liquid-based cytology: do the diagnostic benefits outweigh the financial aspect?". *Turkish Journal of Medical Sciences* 42 (2011): 1200-1206
125. Gultekin M, Karaca MZ, Kucukyildiz I, Dundar S, Keskinilic B, Turkyilmaz M. Mega HPV laboratories for cervical cancer control: challenges and recommendations from a case study of Turkey. *Papillomavirus Research*. 2019; 7:118-22.
126. Budak MŞ, Senturk MB, Kaya C, Akgol S, Bademkiran MH, Tahaoğlu AE, Yildirim A, Büyükbayram H. A comparative study of conventional and liquid-based cervical cytology. *Ginekoloj Pol*. 2016;87(3):190-3. doi: 10.17772/gp/60980. PMID: 27306127.

10. EKLER

Etik Kurul Onam Formu





11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gulchin
Soyadı : Abdullah
Doğum Yeri ve Tarihi : Azerbaycan / 08.03.1993

