



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

**PREİNVAZİV VE İNVAZİV SERVİKAL LEZYONLARDA HUMAN
PAPİLLOMAVİRUS TİPLERİNİN PREVALANSININ SAPTANMASI**

Dr. Emine Emsal DURUSOY

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



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

**PREİNVAZİV VE İNVAZİV SERVİKAL LEZYONLARDA HUMAN
PAPİLLOMAVİRUS TİPLERİNİN PREVALANSININ SAPTANMASI**

Dr. Emine Emsal DURUSOY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hakan OZAN

BURSA-2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Serviksin Anatomik ve Histopatolojik Gelişimi.....	3
Serviksin Premalign Lezyonları.....	7
Bethesda Sistemi.....	9
Serviksin Malign Lezyonları.....	10
Servikal Lezyonlarda Kullanılan Tanı Yöntemleri.....	11
Human Papilloma Virus (HPV).....	13
HPV Enfeksiyonlarında Tedavi ve Korunma.....	16
Gereç ve Yöntem.....	19
Bulgular.....	21
Tartışma ve Sonuç.....	28
Kaynaklar.....	31
Teşekkür.....	35
Özgeçmiş.....	36

ÖZET

Serviks kanseri insidansı giderek azalmakla beraber hala jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli bir sebebidir. Sitolojik tarama programlarının yaygın olarak kullanılmasıyla özellikle gelişmiş ülkelerde insidans azalmıştır, ancak gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Serviksin kolay ulaşılabilir bir organ olması, servikovajinal smear ile erken tanı konulabilmesi ve tedavinin başlanabilmesi nedeniyle prognoz anlamlı ölçüde iyileşmektedir. Serviks kanserinde uzun bir preinvaziv sürecin varlığı, tarama programlarının önemini göstermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serviks kanseri için major risk faktörünün human papilloma virus (HPV) olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada; konvansiyonel smear sonucu preinvaziv veya invaziv servikal lezyon şüphesi olan hastalarda HPV tiplerinin prevalansının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya preinvaziv veya invaziv servikal lezyon şüphesi olan 61 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan kolposkopi öncesi alınan HPV numuneleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile değerlendirilmiş, DNA tiplemesi yapılmış, düşük veya yüksek riskli HPV tipleri ile kolposkopik biyopsi sonuçları kıyaslanmıştır. Hastalarda HPV tiplerinden en sık HPV 16 saptanmıştır. Bu konuda daha geniş popülasyonlara ulaşılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Smear, HPV, kolposkopi.

SUMMARY

Detection of The Prevalence of The Human Papillomavirus (HPV) Types in Preinvasive and Invasive Cervical Lesions

Although its incidence is progressively decreasing, cervical cancer is still an important cause of mortality caused by gynecological cancers. With wide utilization of cytologic screening programs especially in developed countries, its incidence has decreased; however, it is still a major health problem for the developing countries. Due to the easy intervention to the cervix with early diagnosis and treatment onset chance with cervicovaginal smear examination, prognosis of this disease has been significantly improved. Long pre-invasive period of the cervical cancers highlights the importance of the screening programs. Previous epidemiological studies showed that the human papilloma virus (HPV) is the major risk factor for cervical cancer. In this study, we aimed to determine the prevalence of the HPV types in patients who were diagnosed with suspicious pre-invasive or invasive cervical lesions by the conventional smear examination. 61 patients with suspicious pre-invasive or invasive cervical lesion were enrolled in this study. HPV samples were obtained from patients before colposcopy and then evaluated with polymerase chain reaction (PCR) and DNA-typing, after these, low or high-risk HPV types were compared with results of the colposcopic biopsy. Among the HPV types obtained from patients, most common subtype was HPV 16. Further studies with larger populations are required for this subject.

Key words: Smear, HPV, colposcopy.

GİRİŞ

Serviks kanseri insidansı giderek azalmakla beraber hala jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli bir sebebidir. Sitolojik tarama programlarının yaygın olarak kullanılmasıyla özellikle gelişmiş ülkelerde insidans azalmıştır, ancak gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Serviksin kolay ulaşılabilir bir organ olması, servikovajinal smear ile erken tanı konulabilmesi ve tedavinin başlanabilmesi nedeniyle prognoz anlamlı ölçüde iyileşmektedir.

Papanicolaou (pap) smear testi ile servikal sitoloji, servikal kanser ve preinvaziv servikal lezyon taramasında standart yöntem olarak 1941'den itibaren kullanılmaktadır (1). Servikal sitolojik taramanın kullanışlı hale getirilmesi ve preinvaziv lezyonların erken tanısının konulması için geniş çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak sitolojik sonuçların standardizasyonu için çalışılmış ve 1988'de ilk Bethesda sınıflandırılması geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma 2001'de yeni bilgiler ve gelişmeler doğrultusunda güncellenmiştir. 2001 Bethesda sınıflandırmasında; atipik skuamoz hücreler (ASC), atipik skuamoz hücreler- önemi anlaşılamayan (ASC-US) ve atipik skuamoz hücreler- yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon (HSIL) ekarte edilemeyen (ASC-H) olarak sınıflandırılmıştır. Servikal sitolojik anomaliler içerisinde en sık ASC-US rapor edilmektedir. Düşük dereceli servikal intraepitelial lezyonlar (LSIL) ikinci sırada yer alır. Yüksek dereceli skuamoz intraepitelial lezyonlar (HSIL), atipik glandüler hücreler (AGC), atipik skuamoz hücre- yüksek dereceli skuamoz intraepitelial lezyon dışlanamayan (ASC-H) ve skuamoz hücreli servikal kanser daha az sıklıkta görülen anormalliklerdir (2).

Serviksin preinvaziv lezyonları asemptomatik olmalarına rağmen spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmekte, uygun yöntemle takip ve tedavi edildiğinde serviks kanseri gelişimi ve buna bağlı ölümler önlenabilmektedir. Serviksin premalign ve malign lezyonları üzerinde uzun yıllardır sitolojik, histolojik, fiziksel ve virolojik tanı yöntemlerini kapsayan birçok araştırma

yapılmıştır. Edinilen verilere göre; serviks kanseri aniden ortaya çıkmamakta, preinvaziv lezyonlar kişiden kişiye farklılık göstermekte ve belirli bir zaman sonra invaziv hale dönüşmektedir. Özellikle genç yaş grubunda premalign lezyonların belirli bir oranda gerilediği kabul edilmektedir.

Serviks kanseri olgularının neredeyse tümünde human papilloma virüs (HPV) izole edilmesine rağmen serviks kanseri gelişimi için tek başına yeterli değildir. HPV enfeksiyonlarının ancak %1'inde serviks kanseri gelişir. Serviks kanseri HPV'nin nadir bir komplikasyonudur. Sigara, cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, immün yetmezlik, multiparite, çok sayıda cinsel eşe sahip olma, diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların varlığı gibi faktörler karsinogeneizde rol oynar. Serviks kanseri sıklığında azalma HPV enfeksiyonlarının tanısı, önlenmesi ve tedavi edilmesi ile mümkün olabilir.

1949'da Strauss ve ark. tarafından deri papillomlarında virüsün ilk tanımlandırılmasından bu yana 189 papilloma virüsü (PV) sınıflandırılmıştır. 2004'te Uluslararası Taksonomi Konseyi soy, türler, tipler, alt tipler ve varyantlarına göre hiyerarşik yeni bir papilloma virus sınıflaması yayınlamıştır. İnsanda en sık rastlanan patojen PV alfa PV tür. Kutanöz ve mukozal (oral, anogenital) lezyonlarla ilişkili tüm HPV tiplerini kapsar.

HPV genotipleri servikal kanser oluşturmadaki genotipik birlikteliklerine göre yüksek riskli (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) ve düşük riskli (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81) olarak ayrılabilir. Tip 16 ve 18, servikal kanserli olgularda en sık izole edilen HPV tipleridir. Özellikle HPV 16 hastaların %50'sinde saptanmıştır.

HPV tüm PV'lar gibi deri ve mukozal membranlardaki keratinositlerde enfeksiyon oluşturur. Genç bayanlardaki çoğu HPV enfeksiyonu geçicidir. %70'i birinci yılda, %90'ı ikinci yılda iyileşir. Ancak enfekte bayanların %5-10'unda enfeksiyon persiste olur ve bu durum invaziv servikal kansere ilerleyebilen prekanseröz servikal lezyonlar açısından risk oluşturur. Bu süreç 10-15 yıl gibi uzun bir süredir ki; bu süre içerisinde prekanseröz lezyonlar tanı alabilir ve tedavi edilebilir.

Son yıllarda kullanıma giren HPV aşuları servikal kanser profilaksisinde önemli bir yer almıştır. Aşıların koruyuculuğunun HPV 16 ve 18'e karşı olması ülkemizde serviks preinvaziv lezyonları ve kanserinde rol alan HPV tiplerinin belirlenmesini önemli kılmaktadır (3).

I. Serviksin Anatomik ve Histopatolojik Gelişimi

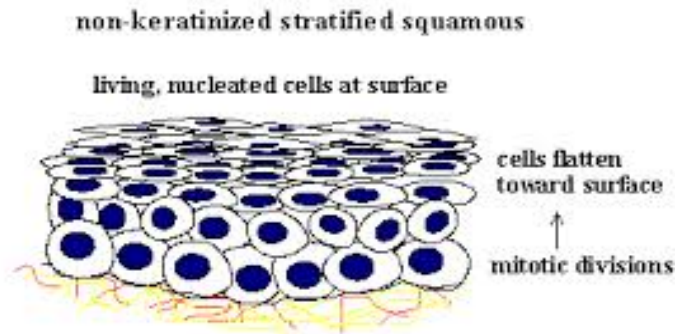
Intrauterin hayatın 6-7. haftalarında müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitel ile döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamoz metaplazi ile skuamoz epitele dönüşmeye başlar (4). Bu dönemdeki kolumnar epitel- yassı epitel sınırına "oriinal skuamokolumnar bileşke (SKB)" adı verilir. Doğumdan, özellikle menarştan sonra travma, hormonal faktörler, pH değişiklikleri, enfeksiyonlar gibi uyarılara yanıt olarak skuamoz metaplazi gelişir. Bu oluşan sınıra da "fizyolojik SKB" denir. Oriijinal SKB ile fizyolojik SKB arasındaki bu sürekli değişim gösteren bölge "transformasyon zonu" olarak adlandırılır. Serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının bu bölgede oluştuğu bilinmektedir (5-6).

Serviks erişkinlerde uterusun alt bölümünü oluşturan, 3-4 cm uzunluğunda, 2-3 cm çapında silindirik şekilli bir organdır. Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna bağlı büyüklüğü ve şekli değişir. Vajina içine doğru çıkıntı yapan kısmına "portio vaginalis", vajinanın üstünde kalan kısmına ise "portio supravaginalis" adı verilir. Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal, internal ostium ile uterusu, eksternal ostium ile vajinaya açılır. Eksternal ostium, nullipar kadınlarda küçük, yuvarlak bir yapıda olup, multipar kadınlarda enine bir yarık şeklinde izlenir. Serviksin stroması, içinden damar, sinir ve lenfatiklerin geçtiği yoğun fibromüsküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri, uterin arterin servikal ve vajinal dallarından köken alır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda iner. Venler, arterlere paralel seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olur. Serviksin lenfatikleri; common, eksternal ve internal iliak, obturator ve

parametrial lenf nodlarına drene olur. Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır. Endoservikste yoğun duyu uçları vardır, ektoservikste nadirdir. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikste yoğun bulunduğundan, endoserviksin manipulasyonu bu sinir uçlarını uyarabilir, bazen baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir (7).

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır. Bu epitel yapıları skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epiteldir. Skuamoz epitel, ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre tabakasından oluşur.

İnspeksiyonda soluk pembe renkli görünür. Bazal, parabazal, intermedier ve superfisyal hücreler olmak üzere 4 tabaka hücre bulunur. Bazal tabaka; büyük çekirdekli ve az miktarda sitoplazmaya sahip tek immatür hücreler dizisidir. Buradaki hücreler; parabazal, intermedier ve superfisyal tabakadaki hücreleri oluşturmak için bölünür ve farklılaşır. Bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru gittikçe hücreler sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde küçülme, böylece protein içeriklerinde azalma gösterir. Superfisyal tabaka, glikojen dolu sitoplazma ve küçük çekirdekli 5-8 sıra yassı hücrelerden oluşur. Çekirdek piknotiktir. Bu hücreler yüzeyden ayrılır ve dökülen bu hücreler Pap smear testinin temelini oluşturur.



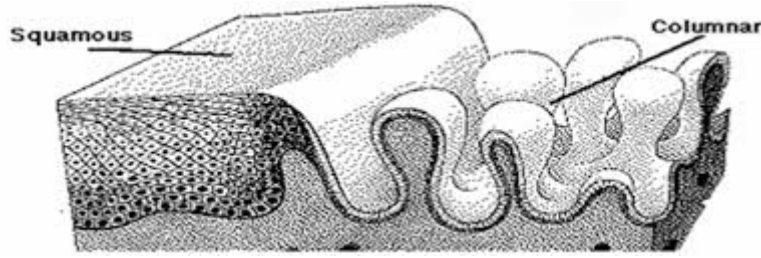
Şekil-1: Çok katlı skuamoz epitel.

Postmenopozal dönemde skuamoz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamaz, böylece skuamoz epitel ince ve atrofik hale gelir. Asetik asit, geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetik asit uygulanması, superfisyal hücrelerin düşük protein

içeriğinden dolayı renk değişimine neden olmaz. Intermediate ve superfisyal tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerir. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır.

Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. İncelemede; tek katlı hücre tabakası, alttaki stromanın damarlı kırmızı renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyon olur.

SKB endoservikse ait kolumnar epitelin sonlandığı, ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir. SKB; puberte, gebelik, menopoza ve hormonal uyarılma olaylarına yanıt veren dinamik bir alandır.



Resim-1: Skuamokolumnar bileşke.

Yenidoğanlarda SKB ektoservikse yerleşmiştir. Reprodüktif dönemde ise östrojen üretimi vajinal epitelin glikojenle dolmasını sağlar. Laktobasillerin pH yı değiştirmesi, skuamokolumnar rezerv hücrelerinde metaplaziyi uyarır. Metaplazi kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasını sağlar. Metaplazinin en aktif olduğu özellikle reprodüktif ve gebelik sonrası dönemde onkogenlerle karşılaşma servikal intraepitelial neoplazi (CIN) gelişmesi açısından önemlidir (8). Bir kadın reprodüktif yaşamdan perimenopozal yaş grubuna doğru ilerlerken metaplazinin gelişmesine paralel olarak, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal oza doğru ilerler. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks östrojen eksikliği sonucu atrofiye

olur ve skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında SKB endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve gözle muayenede görülemez.

Transformasyon zonu (TZ); kolumnar epitelin metaplastik skuamoz epitel tarafından değiştirildiği veya değiştirileceği servikal bölgeyi tanımlar. TZ genellikle ektoservikal yerleşimlidir ancak menopozda endoservikal kanalın içine doğru çekilir. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, SKB yakınında gelişir (8).

Metaplazi terimi; matür bir epitelin yerini başka bir epitelin almasını tanımlar. Skuamoz metaplazide ; kolumnar epitelin ekspozite alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak, subkolumnar hücreler meydana gelirler. Vajinal asidite varlığında bu rezerv hücreler çoğalır ve çok hücreli immatür skuamoz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar. İmmatür skuamoz metaplastik epiteldeki hücreler glikojen içermezler. Bu hücrelerin sonraki gelişimi iki yolun herhangi birine doğru olabilir. Kadınların büyük çoğunluğunda matür, sıralı, glikojen içeren ve ektoservikste bulunan, skuamoz epitele benzeyen skuamoz metaplastik epitel gelişir. Kadınların bir kısmında ise immatür skuamoz metaplazi, bazı HPV tipleri ile enfeksiyon sonucu prekanseröz hücresel değişiklikler gösteren değişime uğramış displastik epitele dönüşebilir (7).

Servikal metaplazi; yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve benign bir olaydır. Ancak servikal neoplazi ile sonlanan değişiklikler de transformasyon bölgesinde gelişirler. Skuamoz hücre metaplazisinin başlangıcında, genç metaplastik hücrelerin fagositoz yeteneği vardır. Skuamoz hücre metaplazisinin erken dönemleri, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından süreci belirleyecek en kritik dönemdir. Bu dönemde HPV ile karşılaşan epitelde premalign değişikliklere dönüşüm olabilmektedir. Bu yeni viral DNA ile birleşmiş intrasellüler viral genom bulunan atipik metaplastik epitel, hücrelerin kendi aralarında şekil, büyüklük, çekirdek ve kromozom içeriği ile epitel diferansiyasyonu açısından farklılıklar göstermesi ile fizyolojik metaplaziden ayrılır.

II. Serviksin Premalign Lezyonları

Serviksin premalign skuamoz değişiklikleri hafif, orta ve ciddi servikal displazi olarak adlandırılır. Terim olarak displazi; büyüme ve diferansiyasyondaki makroskopik veya mikroskopik anormallikleri ifade eder. Hücrelerde tek biçimlilik ve yapısal düzenleme kaybolur. Displastik hücreler belirgin bir pleomorfizm gösterir ve sıklıkla koyu boyanan, hücre için anormal derecede büyük çekirdeğe sahiptir. Mitoz beklenenden daha fazladır. Mitozlar sıklıkla epitelde anormal yerleşimlerde görülür. Bu nedenle displastik çok katlı yassı epitelde mitozlar normalde görüldüğü bazal tabakaya sınırlı değildir. Bütün seviyelerde, hatta yüzeysel hücrelerde görülebilir. Displastik değişimler belirgin ve epitelin tüm katlarını tuttuğu zaman, lezyon kanserin preinvaziv evresi olan karsinoma in situ adını alır.

Serviksin premalign skuamoz değişiklikleri konusunda 1988'de Bethesda sistemi adı altında yeni bir terminoloji sistemi oluşturulmuş, 1991 ve 2001'de revize edilmiştir. Bu sistemde sitolojik veya histolojik bulgulara göre farklı terimler kullanılmıştır (11-13). Sitolojik bulgular "skuamoz intraepitelial lezyon (SIL)", histolojik bulgular "servikal intraepitelial neoplazi (CIN)" olarak adlandırılır. Bazal membranı geçerek stromayı infiltre eden hücreler varlığında CIN süreci bitmiş, invaziv serviks kanseri başlamıştır.

İntraepitelial neoplazinin belirgin özellikleri hücrel immatürite, hücrel düzensizlik, nükleer anormallikler ve artmış mitotik faaliyetler olup (11) çoğunlukla transformasyon bölgesinde görülürler. Lezyonların gelişimi epitelin alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN I, alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakınına veya tamamını içeriyorsa CIN III olarak adlandırılır. Tüm lezyonlarda stromal invazyon yoktur ve bazal membran bütünlüğü korunmuştur.

2012'de LAST (the Lower Anogenital Squamous Terminology) ve ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) tarafından HPV ilişkili anogenital skuamoz lezyonların terminolojisinde bazı değişiklikler yayınlanmıştır (14-15). Buna göre CIN I; LSIL ile, CIN II; p16 negatifliğine ve pozitifliğine göre LSIL ve HSIL ile, CIN III ise HSIL ile ilişkilendirilmiştir.

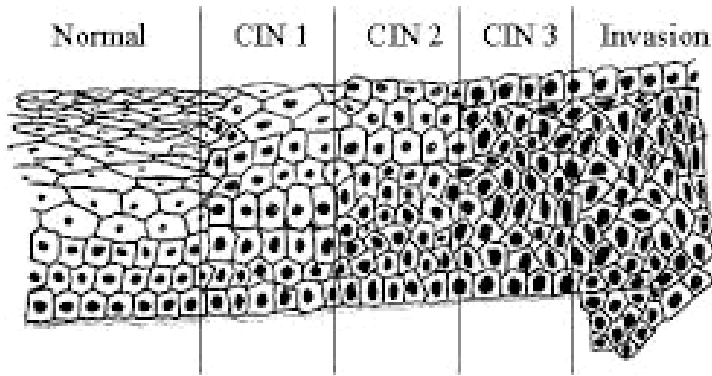
Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine neden olan çeşitli risk faktörleri belirlemiştir. HPV major etyolojik ajandır (16-17). Yüzün üzerinde HPV alt tipi tanımlanmıştır. Yaklaşık 40 alt tip anogenital epitele spesifiktir ve malign değişim ile ilişkilendirilir (18).

HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 tipleri ile CIN ve invaziv kanser arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile süregelen enfeksiyonun servikal neoplazi gelişimi için gerekli olduğu kabul edilmektedir. Onkojenik virüslere bağlı tümör gelişim mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Virüslerin normal hücre siklusunun, insan hücre siklusuna karşı oluşturduğu bir yan etki mekanizması olabilir. HPV onkogenezinde; HPV genomuna ait erken proteinler olan E6 ve E7 proteinleri suçlanmaktadır. E6 proteini bir tümör supresör gen olan p53'e bağlanır ve onun bozulmasına neden olur. E7 proteini de bir başka tümör supresör gen olarak görev yapan retinoblastom (Rb) genine bağlanır, onu fosforiller ve proteini inaktive eder. Bu şekilde hücredeki DNA replikasyon fazındaki S fazına girişte genomik hatalar oluşur ve hücre siklusunda anormallikler gözlenir. Bu mekanizma ile kromozomal instabilite gelişir, hücre büyümesi ve ölümsüz hücre oluşumu indüklenir.

CIN I lezyonlar, hem düşük hem de yüksek riskli HPV tipleri tarafından gelişebilen düşük dereceli lezyonlardır. CIN I'de hafif displazi mevcuttur. Bu evrede hücresel atipi minimal olup epitelin 1/3 ve 1/4 alt tabakasını tutar. Bu tür değişiklikler sıradan servikal epitelde veya koilositik değişiklikler içeren epitelde de izlenebilir. Koilositoz, virusun sitopatik etkisi sonucu oluşan, perinükleer vakuolizasyonun çevrelediği nükleer çentiklenmedir. Koilositik değişiklikler epitelin daha çok üst tabakalarını etkilemektedir. CIN I lezyonların %50-60'ı regrese olur, %30'u devam eder ve %20'si CIN III'e progresyon gösterir. Bunlardan sadece %1-5'i invaziv kansere dönüşür (10).

CIN II'de displazi daha ciddi boyutta olup epitelin alt yarısı tutulur. Hücresel ve nükleer boyutta değişikliklerin yanında bazal tabakanın üzerinde normal görünümlü mitozlar izlenir. Bu değişiklikler orta dereceli displazi şeklinde tanımlanır. Yüzeyel tabakadaki değişiklikler hala iyi diferansiye durumdadır ve bazı olgularda koilositotik değişiklikler izlenebilir (10).

CIN III'te hücre ve nükleer boyuttaki değişim daha fazla olup, dizilimi bozulmuş hücreler, normal veya atipik mitozlar epitelin tüm tabakalarını tutmuştur. Yüzeysel tabakadaki koilositotik değişiklikler ve diferansiye hücreler izlenmemektedir. Zamanla bu değişiklikler ileri derecede atipik olup endoservikal bezlere yayılırlar. Tüm değişim epitel tabakasına ve bezlere sınırlıdır. Bu değişiklikler karsinoma in situyu oluşturur. Bundan sonra invaziv kanser aşaması gelmektedir. CIN III lezyonlarda regresyon oranı %33, progresyon oranı ise %6-74 arasında değişmektedir (10).



Şekil-2: Servikal intraepitelial neoplazi gelişimi.

III. Bethesda Sistemi

İlk olarak 1988'de oluşturulan, 1991 ve 2001'de revize edilen Bethesda sistemi (11-13), potansiyel premalign skuamoz lezyonları atipik skuamoz hücreler (ASC), düşük dereceli skuamoz intraepitelial lezyonlar (LSIL) ve yüksek dereceli skuamoz intraepitelial lezyonlar (HSIL) şeklinde üç kategoriye ayırmıştır. ASC sınıflaması da kendi içinde önemi belirlenmemiş atipik skuamoz hücreler (ASC-US) ve yüksek dereceli lezyon ekarte edilemeyen atipik skuamoz hücreler (ASC-H) şeklinde ikiye ayrılır.

LSIL içerisinde CIN I (hafif displazi) ve koilositik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri yer alır. Uzun dönem izleme çalışmaları; "koilositosis" olarak sınıflandırılan lezyonların, vakaların %14'ünde yüksek dereceli intraepitelial neoplaziye, hafif displazi olarak sınıflandırılan

lezyonların ise vakaların %16'sında ağır displaziye dönüştüğünü göstermektedir (19).

Yüksek dereceli SIL (HSIL) ise CIN II ve CIN III'ü (orta-ağır displazi ve karsinoma in situ) içermektedir. HSIL nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba kromatin varlığı, nükleer kontürlerde düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir (20).

Kansere progresyon ASC-US'ta %0.25, LSIL'de %0.15, HSIL'de %1.44 oranında görülmektedir. Normale gerileme ise, ASC-US'ta %68, LSIL'de %47, HSIL'de %35 oranındadır (19).

IV. Serviksin Malign Lezyonları

İnvaziv serviks kanseri; uzun preinvaziv dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeni ile önlenebilir bir kanser olarak kabul edilir.

Serviks kanseri tam olarak ortadan kaldırılamamıştır ancak geliştirilen tarama testlerinin de yardımı ile invaziv hastalık insidansı azalmakta, daha erken tanı konmakta ve böylece daha iyi sağkalım oranları elde edilmektedir.

Serviks kanserinin ortalama yaşı 52.2'dir. Otuz beş-39 yaşlar ve 60-64 yaşlar arasında iki pik dönemi vardır. Serviks kanseri için ilk ilişki yaşının küçük olması (<16 yaş), multipl seksüel partner, sigara içimi, ırk, multiparite ve düşük sosyoekonomik düzey gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır (20).

Serviks kanserli hastalarda en sık rastlanan semptom vajinal kanamadır. Sıklıkla postkoital kanama şeklindedir ancak düzensiz veya postmenopozal kanama şeklinde de olabilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda kötü kokulu vajinal akıntı, kilo kaybı veya obstrüktif üropati görülebilir. Üremi gelişimi ise terminal dönemde söz konusudur (19).

Serviks kanseri makroskopik olarak en yaygın egzofitik tipte görülür. İnfiltratif veya ülseratif tiplerine de rastlanır.

Serviks kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı skuamoz hücrelidir. Kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamoz hücreli serviks kanserlerinin en iyi

prognozlu olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir (19).

V. Servikal Lezyonlarda Kullanılan Tanı Yöntemleri

Servikal lezyonlar açısından bir tarama yöntemi olan servikovajinal sitoloji (Pap-smear) serviks ve vajen epitelinden dökülen normal hücreler ve hastalık nedeni ile değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Serviks kanseri tanısı için sitolojik örnekler vajinal forniks, ektoserviks ve endoserviksten alınmalıdır.

Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın kanıtı için kolposkopi, histoloji gibi yöntemlerle de irdelenmesi gerekir.

Konvansiyonel smear testine alternatif çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. "Thin prep" bu yöntemlerden biridir. Alınan sitolojik örneğin özel bir sıvı ortamda toplanmasına dayanmaktadır. Thin prep yönteminin avantajı uniform dağılmış kan, mukus ve inflamatuvar hücrelerden temizlenmiş bir hücre preparatı sağlamasıdır.

Tarama testleri sonucu preinvaziv lezyon şüphesi olan hastalar kolposkopiye yönlendirilir.

Kolposkop, Hans Hinselmann tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. 1960'ların sonu, 1970'lerin başlarında kolposkopi ile ilgili terminolojinin genişletilerek değiştirilmesi, bu arada eğitim amaçlı kurslar düzenlenip kolposkopinin asistanlık eğitimine dahil edilmesi ile serviks, vajina, vulva, perine, hatta penis ve skrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir.

Sitoloji ve kolposkopi birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi pozitif sitolojik bulguların lokasyonunun saptanması, bu alanlardan biyopsi alınması ve tedavi planlanması amacıyla uygulanır.

Kolposkop; parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal kolposkopinin amacı; vajende, ektoservikte, transformasyon zonunda ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz servikal lezyonların

varlığının araştırılması ve anormal Pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir.

Tekrarlayan ASC-US veya yüksek riskli HPV ile birlikte ASC-US raporlanmış smear, altı ay arayla 2 kez LSIL ya da hafif diskaryoz/ sınırdaki değişikliklerin olduğu smear varlığında, HSIL, smearda glandüler lezyon, özellikle şiddetli glandüler atipi/ adenokarsinoma in situ varlığında, invaziv kanser şüphesi olan smear varlığında, metroraji veya postkoital kanama, daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi varlığında kolposkopi endikedir.

Hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem incelendikten sonra, serviksi tamamen ortaya koyacak tarzda spekulum vajinaya yerleştirilir. Serviks incelenir, gerekli görülür ise smear tekrarlanır. Sonrasında iki farklı teknik ile incelemeye devam edilir. Klasik veya uzun kolposkopi tekniği; ilk tanımlanan ve en çok kullanılan tekniktir. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir. Mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra, %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir. Ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir. Bu aşamadan sonra serviks ve üst vajinaya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu, anormal epitel hücrelerini glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen, iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller pozitif), iyodu tutan, koyu kahverengi boyanan bölgeler ise iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir. Başka bir teknik salin tekniğinde ise; asetik asit ve Schiller solüsyonunun subepitelial damar yapısını gizlemesi nedeni ile servikse asetik asit yerine tuzlu su uygulanmakta, yeşil filtre kullanımı ile de kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır.

VI. Human Papilloma Virus (HPV)

Papilloma virüsler, konakçı türüne özgü çift sarmallı DNA virüsleridir. İnsanlar da dahil pek çok hayvan türünde papillom veya siğillere neden olur (23). Papilloma virüsler, polinükleotid sıralarına ve tür özgüllüğüne göre tip veya alt tipler içerisine yerleştirilir (insan= human H, sığır=bovin B, köpek=canin C gibi). İnsan papilloma virüsleri (HPV) cinsel temasla bulaşan virüslerin başında yer almaktadır (24).

HPV basit siğiller, anogenital siğiller, mukoza lezyonları gibi benign lezyonların yanında özellikle servikal, eksternal genital, anal veya orofaringeal kanserlere de neden olabilmesi yönünden önemlidir.

HPV bir konaktan diğerine deneysel olarak geçirilen ilk tümör virüsüdür. İlk olarak Licht (1894), kardeşinden kendisine siğil materyalini inoküle ederek siğilleri geçirmeyi başarmıştır. Ciuffo 1907, Serra 1908 yıllarında siğil materyalinin hücresiz filtratları ile siğillerin oluşturulabileceğini göstermişlerdir (25). Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar kutanöz siğiller için viral etyolojiyi doğrulamıştır. Melrick 1962'de papillomavirüsleri polyomavirüsler ile birlikte "papovaviridae" ailesine dahil etmiştir (26).

HPV; zarfsız, 50-55 nm çapında bir DNA virüsüdür. Viral genom çift sarmallı, sirküler, yaklaşık 5 milyon dalton ağırlığındadır. Ortalama 8000 baz çiftinden oluşur (26-27). Genomu 72 kapsomerden oluşan kapsid çevreler. Virion en az 2 kapsid proteinine sahiptir. En büyük kapsid proteini virüsün ağırlığının %80'ini oluşturur ve yaklaşık 56000 dalton ağırlığındadır. Papillomavirüsün en büyük kapsid proteinleri bütün virüslerde son derece iyi korunmuştur. Minor kapsid proteinleri ise HPV tipleri arasında değişkendir. Viral proteinleri kodlayan bütün dizinler (open reading frame=ORF) tek bir DNA sarmalı üzerindedir ve bütün papillomavirüslerinde organizasyon aynıdır.

HPV genomu fonksiyonel olarak; viral replikasyon ve onkojenik özelliklere sahip "erken bölge" (early region, E bölgesi), enfeksiyöz viral partiküllerin yapımı için gerekli olan yapı proteinlerini kodlayan "geç bölge" (late region, L bölgesi) ve erken bölge ile geç bölge arasında bulunan,

düzenleyici özellikleri olan “uzun kontrol bölgesi” (LCR) olmak üzere 3 bölgeye ayrılır.

HPV genomunun erken proteinlerini kodlayan E bölgesi, nükleotid sıralarının artan uzunluğuna bağlı olarak E1 den E7'ye kadar 7 ORF'ye ayrılır. Özellikle E6 ve E7 proteinleri onkojenik özelliğe sahiptir ve hücre kültüründe transformasyona sebep olur. Onkojenik HPV'lerin E6 ve E7 proteinleri tümör supresör gen ürünleri olan p53, retinoblastoma (RB) ve yakın bir protein P107'ye bağlanıp bunların fonksiyonlarını inhibe eder (28). Ayrıca E7 viral transkripsiyonu aktive eder ve P105- RB ile kompleks oluşturur.

Geç bölgenin L1 ve L2 ORF'leri bütün HPV'lerde bulunur. L1 ORF'si grup özgül antijenleri kodlar. L2 ORF'sinin tipe has antijenleri kodladığı öne sürülmektedir.

LCR, HPV genomunun ORF'si olmayan yani kodlanmayan uzun bir kontrol bölgesidir. Bu bölgede DNA replikasyon orijini, promotör (başlayıcı) ve enhancer (arttırıcı) lar yer alır. Ancak replikasyon orijini Bovin PV-1'de mevcut iken HPV'lerde buna benzer bir bölge henüz bulunmamıştır (26).

Papillomavirüsler standart hücre kültürlerinde üretilmemelerine rağmen genomları iyi bilinmektedir. Küçük sirküler dsDNA genom klonlamaya çok yatkındır ve dizilim analizi, tanı problemlerinin hazırlanması ve papillomavirüslerin karsinojen olarak muhtemel rollerinin araştırılması için yeterli miktarda genetik materyal mevcuttur.

HPV'ler önceleri farklı mukozal ve dermal bölgelere olan eğilimlerine göre sınıflandırılmakta iken, bugün DNA dizi homolojisi göz önüne alınarak orijin aldıkları türe ve aynı tür içindeki genetik ilişki derecesine göre sınıflandırılmaktadır (29).

Şu ana kadar 100'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Her HPV tipi belirli bir tipte epiteli enfekte eder ve oluşturdukları lezyonların morfolojileri önemli ölçüde değişir.

Servikal epiteli enfekte eden HPV'ler düşük veya yüksek riskli HPV'ler olarak sınıflandırılmıştır. HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81 düşük riskli HPV'ler grubundadır. Histolojik olarak kanıtlanmış skuamoz

hücreli servikal kanseri olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucu HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ve 82 olmak üzere 15 yüksek riskli HPV tipi saptanmıştır (30).

PCR ve diğer nükleik asit tanı yöntemleri ile teşhis edilen birçok servikal HPV enfeksiyonu geçici gibi görünmektedir. Enfeksiyonu gerileyen kadınların daha genç yaşta oldukları ve daha çok düşük riskli HPV tipleri ile enfekte oldukları görülmüştür (31). Yirmi dört yaş altı kadınların 2/3'ü hastalığı temizleyebilirken, 30 yaş ve üstü kadınların yalnızca 1/3'ü bu durumu gerçekleştirebilmektedir. Daha önce enfekte olduğu bilinen ve 12 aylık takip görüşmelerine gelen kadınların %50'sinden fazlasında başlangıçta tespit edilen HPV tipleri kaybolur, 18 ay ve üzeri dönemde kontrole devam eden kadınların ise %75'ten fazlasında ilk baştaki enfeksiyonları kaybolur. Buna karşın; yüksek riskli HPV ile enfekte kadınların sadece %50'sinde ikinci kontrolde enfeksiyonların temizlendiği görülmüştür.

Dünya geneline bakıldığında; HPV genotiplerinin dağılımı jeografik değişim göstermektedir. Normal servikal sitolojili kadınların dahil edildiği bir metaanalizde dünya geneli HPV prevalansı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (21). En yüksek prevalans %22 oranında görülmek üzere Afrika'dadır. Dünya genelinde en sık izlenen tipler aşı ile önlenmesi mümkün olan HPV 16 ve 18'dir. 11 ülkenin 13 farklı bölgesinin dahil edildiği, HPV prevalansının araştırıldığı, servikal sitolojileri normal olan kadınların dahil edildiği bir çalışmada Avrupa'da Afrika'ya göre HPV 16 ile enfeksiyonun daha sık olduğu görülmüştür (33). HPV'ye bağlı enfeksiyon insidansı beyaz ve siyah kadınlarda benzerdir ancak siyah kadınlarda yüksek riskli HPV insidansı daha yüksektir. Uganda'da yapılan, HPV prevalansının araştırıldığı, 12-24 yaş arası kadınların dahil edildiği bir kohort çalışmada HPV prevalansı %75 olarak bulunmuştur (22). Yüksek riskli tiplerden %13 oranında HPV 52, %12 oranında HPV 51, %11 oranında HPV 18 ve HPV 16 saptanmıştır. Bunun yanında, Birleşik Krallıklar'da yapılan başka bir çalışmada da yüksek riskli HPV ile enfeksiyon prevalansının %19 olduğu saptanmıştır (34). HPV 16'nın en çok izole edilen patojen olmasının yanında, birçok kadının aşılınmayan HPV tiplerinden en az biriyle enfekte olduğu bulunmuştur.

VII. HPV Enfeksiyonlarında Tedavi ve Korunma

HPV'ye bağılı oluşan lezyonların tedavisi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabaca iki başlık altında toplanmıştır. Serviks dışı genital HPV enfeksiyonlarının tedavisinde amaç enfeksiyonun başka bireylere geçişini önlemek ve kişiyi psikolojik yönden rahatlatmaktır.

Serviksteki premalign olduğu düşünölen lezyonlarda ise lezyonların kolposkopi ile değerlendirilmesinden sonra histolojik tanıya uygun tedavi uygulanmalıdır. Hastanın yaşı, fertilitte isteği ve lezyonun histolojisi tedavi seçimini belirler. Servikal intraepitelial neoplazi derecelerine göre gözlem, lokal eksizyon, ablatif tedaviler, soğuk konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) veya histerektomi tedavi seçenekleri arasındadır.

Aşı ile önlenabilir viral enfeksiyonların varlığı HPV'ye bağılı enfeksiyonların da önlenabilir olduğunu akla getirmiştir. Servikal kanser ve HPV arasındaki güçlü bağlar, çalışmalarını servikal kanseri önleyecek etkin bir aşının bulunması üzerine yoğunlaştırmıştır. Çoğu virüs aşısında canlı atenüe ya da inaktif virionlar kullanılırken, HPV'nin çoğaltılmasındaki güçlükler ve daha da önemlisi virüsün onkoprotein içermesi nedeni ile HPV aşıları subünitler kullanılarak hazırlanmıştır (34-35). Aşıda ana kapsid antijeni olarak sentezlenen, DNA içermeyen, virüse benzer partiküller (VLP) kullanılmıştır. VLP'ler yüksek titrede nötralizan antikor oluşturarak humoral yanıtın oluşmasını sağlar. VLP'ler elektron mikroskopunda gerçek virüslerden ayırt edilemez.

Servikal kanserlerin etyolojisinde, tüm dünyada en önemli etken olarak HPV 16 bulunduğundan ilk HPV aşıları HPV 16 VLP'si ile yapılmıştır. Bu aşılar, tüm aşılanmış kadınlarda doğal enfeksiyondan 40 kat daha fazla antikor oluşmasını sağlamakta, primer ve persistan HPV enfeksiyonundan korumaktadır. HPV aşıları tipe spesifik olduğundan diğer tiplere karşı koruyucu değildir.

Hem kadınlarda, hem erkeklerde HPV enfeksiyonlarını önlemede kullanılmak üzere bivalan ve kuadrivalan HPV aşıları geliştirilmiştir. Bivalan aşı HPV 16 ve 18'e, kuadrivalan aşı ise HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı etkilidir.

Çalışmalar; servikal ve vulvovajinal enfeksiyonların insidansı ve persistansında HPV aşısı ile azalma olduğu yönündedir (37-39). Hatta kuadrivalan aşı; erkeklerdeki kondülom, skuamoz intraepitelial lezyon gibi eksternal genital ve anal HPV enfeksiyonlarının persistansını azaltmada da etkilidir (40). Bivalan aşılardan erkeklerdeki etkisi ve kadınlardaki özellikle anal enfeksiyonlara etkisi açısından kanıtlar yeterli değildir. Ancak yapılan bir çalışmada; plasebo grubu ile kıyaslandığında bivalan aşı uygulanmış kadınlarda HPV'ye bağlı oluşan anal enfeksiyonların persistansında azalma saptanmıştır (41).

Avustralya'da yapılan bir çalışmada; 18 yaşında veya daha genç kadınlarda aşılardan sonraki 2 yıl ve önceki 4 yıl karşılaştırıldığında, yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon insidansında progresif bir düşme izlenmiştir (42). Yine HPV aşısı ile genital siğil gelişme riskinde de azalma saptanmıştır (43).

Glaxo Smith Kline ilaç firmasının bukalovirus rekombinan teknolojisi kullanarak geliştirdiği aşı olan "Cervarix" şu an 55 ülkede uygulanmaktadır. Faz 3 çalışmalarda Kuzey Amerika, Latin Amerika, Asya ve Avrupa'da 18000'in üzerinde kadın aşılanmış, 27 aylık takip süresi içerisinde yeni enfeksiyona karşı %92, persistan enfeksiyona karşı %100 koruma sağlamıştır (32, 36).

Merck Sharp & Dome ilaç firmasınca üretilen, rekombinan maya teknolojisi esaslı aşı "Gardasil" ise HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerini içeren L1 VLP aşısıdır. Kuadrivalan bir aşı olup faz 3 çalışmaları tamamlanmıştır. Bu aşı ile 33 ülkede 25000 kadın aşılanmış ve aşının persistan enfeksiyonu önlemede %100 etkili olduğu gösterilmiştir. Gardasil 15.01.2007 tarihinde ruhsat alıp ülkemizde de satışa sunulmuştur (45).

Virüs her kadında enfeksiyona ve buna bağlı kansere neden olabildiğinden, HPV aşısı için bir risk grubu söz konusu değildir. Önerilen 9-26 yaş arası kadınlar ve 11-21 yaş arası erkeklerin mümkünse ilk cinsel ilişkiden önce, değilse mümkün olan en kısa zamanda aşılanmasıdır (44). Aşı tüm yüksek riskli HPV tiplerini içermediğinden aşılanan kadınların da rutin smear takiplerini yaptırmaları gerekmektedir.

Bu çalışmada; hastanemize başvuran, servikal smear tetkiki sonucunda premalign lezyon saptanıp kolposkopi planlanan, kolposkopik biyopsi sonucu preinvaziv veya invaziv servikal lezyon (servikal intraepitelial neoplazi, karsinoma in situ) saptanan hastalardan kolposkopi ncesi HPV izolasyonu için alınan örneklerde HPV tiplerinin prevalansının saptanması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-14/16 no'lu etik kurul izin belgesi ile yürütüldü.

Temmuz 2012- Mayıs 2014 tarihleri arası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran smear sonuçları LSIL, HSIL, ASC-H, AGUS, AGC ve medikal tedaviye rağmen üst üste 2 kez alınan smear sonucu ASC-US olarak raporlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kolposkopi öncesi değerlendirme sırasında alınan servikal sürüntü örneklerinde HPV DNA varlığı araştırıldı ve tespit edilen HPV tiplerinin insidansı belirlendi. Serviks kanseri tanısı olan, immün supresif ajan kullanan ve yazılı onamı bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar öncelikle kolposkopi açısından hazırlandı. Jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Muayene spekulumu kuru olarak vajene yerleştirildi. Işık kaynağı altında serviksin portio vaginalis kısmı net olarak görüldükten sonra thin prep yayma amaçlı kullanılan smear fırçası ile servikal eksternal ostan endoservikal kanala da girilip transformasyon zonunu da içerecek şekilde, fırça saat dönüş yönünde 360° çevrilerek örnekler alındı. Alınan örnekler Cobas PCR Cell Collection Media içerisine konuldu ve kolposkopi sonrası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına ulaştırıldı. Klasik kolposkopik incelemede şüpheli alanlardan biyopsiler alındı. Endoservikal lezyon şüphesi varlığında endoservikal küretaj uygulandı ve materyaller Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümüne yönlendirildi.

Servikal HPV varlığını değerlendirmek üzere kullanılan Linear Array Human Papilloma Virus testi stripe dayalı kalitatif invitro bir testtir. Düşük ve yüksek risk grubuna ait olan 37 genotipin (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108) tespitini yapmaktadır.

Linear Array HPV Genotipleme Testi dört ana basamaktan oluşmaktadır:

- 1-) Numune hazırlama (ekstraksiyon)
- 2-) Amplifikasyon
- 3-) Hibridizasyon
- 4-) Deteksiyon

Cobas PCR Cell Collection Media içerisine alınan numuneler laboratuara ulaştırıldıktan sonra bahsedilen dört basamakta kullanılacak olan materyaller oda ısısına getirildi. Çalışmada 2 ml lik steril, vidalı, kapaklı ependorf tüpleri kullanıldı. Numune hazırlama işleminden sonra amplifikasyon, hibridizasyon ve deteksiyonu tamamlanan numuneler sonuçları belirlemek üzere HPV ve beta-globulin bant açısından değerlendirildi. Testte HPV(+) kontrolün pozitif olması için HPV GT16, düşük ve yüksek beta-globulinin bant oluşturması gerekmektedir. HPV, düşük ve yüksek beta-globulin bantları izlenmezse veya HPV ve düşük beta-globulin bandı izlenmezken, yüksek beta-globulin bandı izlenirse sonuç geçersizdir. HPV izlenmez, düşük ve yüksek beta-globulin bantları izlenirse HPV DNA tespit edilememiştir. HPV izlenmiş, düşük ve yüksek beta-globulin bantları izlenmemiş ise, düşük beta-globulin bandı izlenmemişken, yüksek beta-globulin bandı izlenmiş ise veya her ikisi birden izlenmiş ise HPV DNA tespit edilmiş ve genotipi rapor edilmiştir.

Verinin istatistiksel analizi SPSS22.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran konvansiyonel smear sonucu preinvaziv ve invaziv servikal lezyon şüphesi olan 25-70 yaş arası 61 hasta dahil edilmiştir.

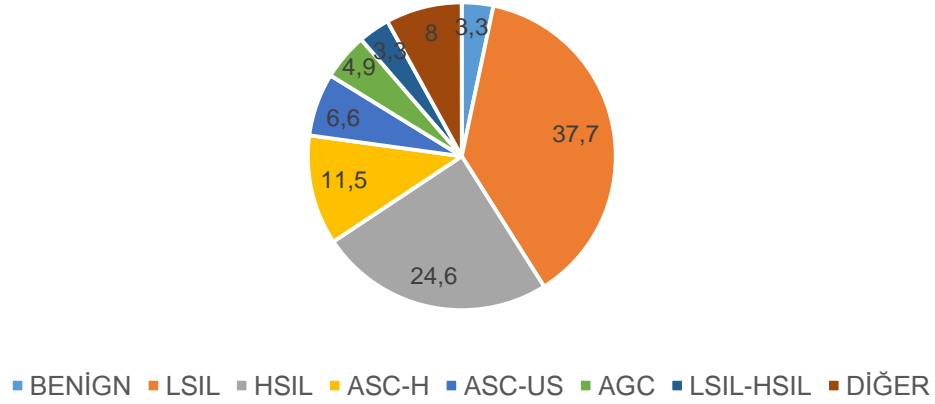
Hastalardan 23'ünde LSIL (n=23, %37,7), 15'inde HSIL (n=15, %24,6), 7'sinde ASC-H (n=7, %11,5), 4'ünde tekrarlayan ASC-US (n=4, %6,6) izlenmiştir. Konvansiyonel smear sonuçları ve bu sonuçların çalışmaya dahil edilen hasta sayısı arasındaki oranları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Konvansiyonel smear sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları.

	n	%
BENIGN	2	3,3
LSIL	23	37,7
HSIL	15	24,6
ASC-H	7	11,5
ASC-US	4	6,6
AGC	3	4,9
LSIL, HSIL	2	3,3
AGUS	1	1,6
ASC-US, HSIL	1	1,6
ASC-US, AGC	1	1,6
LSIL, BENIGN	1	1,6
YETERSİZ	1	1,6
TOPLAM	61	100,0

LSIL: düşük dereceli intraepitelial lezyon, **HSIL:** yüksek dereceli intraepitelial lezyon, **ASC-H:** yüksek dereceli lezyon ekarte edilemeyen atipik skuamoz hücre, **ASC-US:** önemi belirlenmemiş atipik skuamoz hücre, **AGC:** atipik glandüler hücre, **AGUS:** önemi belirlenmemiş atipik glandüler hücre.

Grafik-1: Konvansiyonel smear sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları



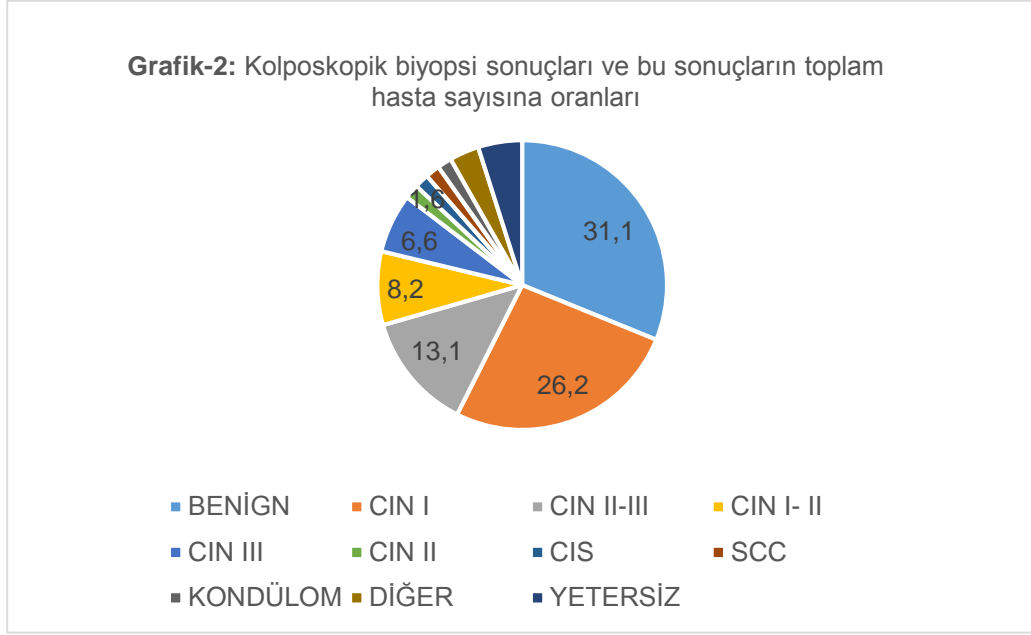
Kolposkopik biyopsi sonuçları; 19 hastanın benign (n=19, %31,1), 16 hastanın CIN I (n=16, %26,2), 1 hastanın CIN II (n=1, %1,6), 4 hastanın CIN III (n=4, %6,6), 1 hastanın karsinoma in situ (CIS) (n=1, %1,6), 5 hastanın CIN I-II (n=5, %8,2), 8 hastanın CIN II-III (n=8, %13,1) olarak raporlanmıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçları ve bu sonuçların çalışmaya dahil edilen hasta sayısı arasındaki oranları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Kolposkopik biyopsi sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları.

	n	%
BENIGN	19	31,1
CIN I	16	26,2
CIN II-III	8	13,1
CIN I- II	5	8,2
CIN III	4	6,6
CIN II	1	1,6
CIS	1	1,6
SCC	1	1,6
KONDÜLOM	1	1,6
DİĞER	2	3,3
YETERSİZ	3	4,9
TOPLAM	61	100,0

CIN: servikal intraepitelial lezyon, **CIS:** karsinoma in situ, **SCC:** skuamoz hücreli kanser.

Grafik-2: Kolposkopik biyopsi sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları

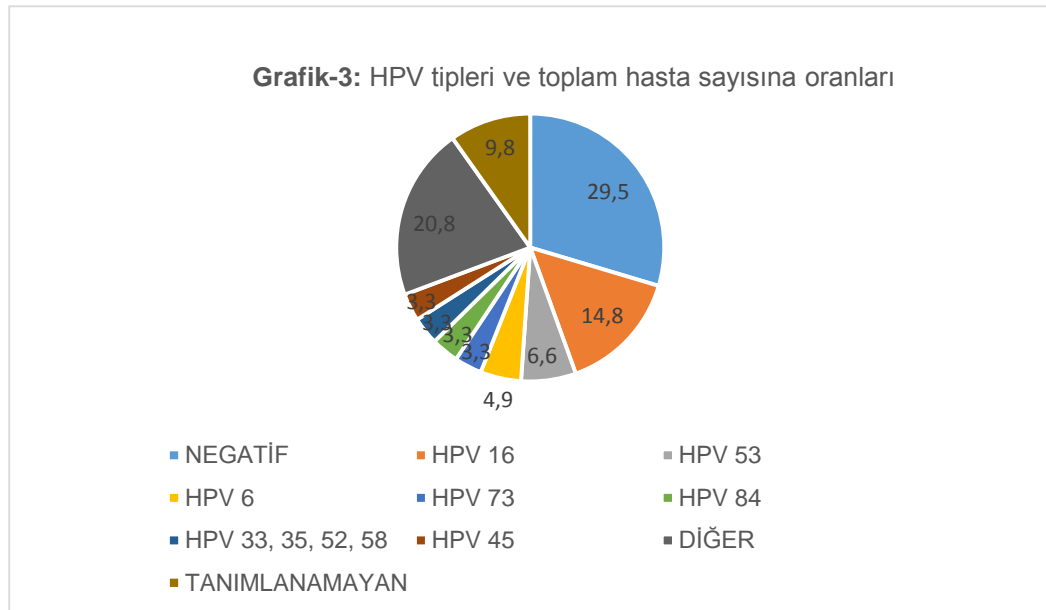


Alınan örneklerde PCR ile belirlenen HPV tipleri, 18 hastanın negatif (n=18, %29,5), 9 hastanın HPV 16 (n=9, %14,8), 4 hastanın HPV 53 (n=4, %6,6), 3 hastanın HPV 6 (n=6, %4,9), 2 hastanın HPV 73 (n=2, %3,3), 2 hastanın HPV 84 (n=2, %3,3), 2 hastanın HPV 45 (n=2, %3,3), 1 hastanın HPV 18 (n=1, %1,6) olarak raporlanmıştır. Bir hastada HPV 16, 18, 33, 35, 58 (n=1, %1,6), 1 hastada HPV 16, 33, 35, 52, 58 (n=1, %1,6), 1 hastada HPV 18, 33, 35, 52, 58 (n=1, %1,6), 2 hastada HPV 33, 35, 52, 58 (n=2, %3,3), 1 hastada HPV 33, 35, 39, 52, 58 (n=1, %1,6) birlikteliği görülmüştür. HPV tipleri ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı arasındaki oranları Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: HPV tipleri ve toplam hasta sayısına oranları.

	n	%
NEGATİF	18	29,5
HPV 16	9	14,8
HPV 53	4	6,6
HPV 6	3	4,9
HPV 73	2	3,3
HPV 84	2	3,3
HPV 33, 35, 52, 58	2	3,3
HPV 45	2	3,3
HPV 53, 68	1	1,6
HPV 61	1	1,6
HPV 68	1	1,6
HPV 56,66	1	1,6
HPV 11	1	1,6
HPV 42, 45	1	1,6
HPV 16, 18, 33, 35, 58	1	1,6
HPV 16, 33, 35, 52, 58	1	1,6
HPV 18	1	1,6
HPV 18, 33, 35, 52, 58	1	1,6
HPV 33, 35, 39, 52, 58	1	1,6
HPV39, 55	1	1,6
HPV 45, 55, 61	1	1,6
TANIMLANAMAYAN	6	9,8
TOPLAM	61	100,0

HPV: Human papillomavirüs.

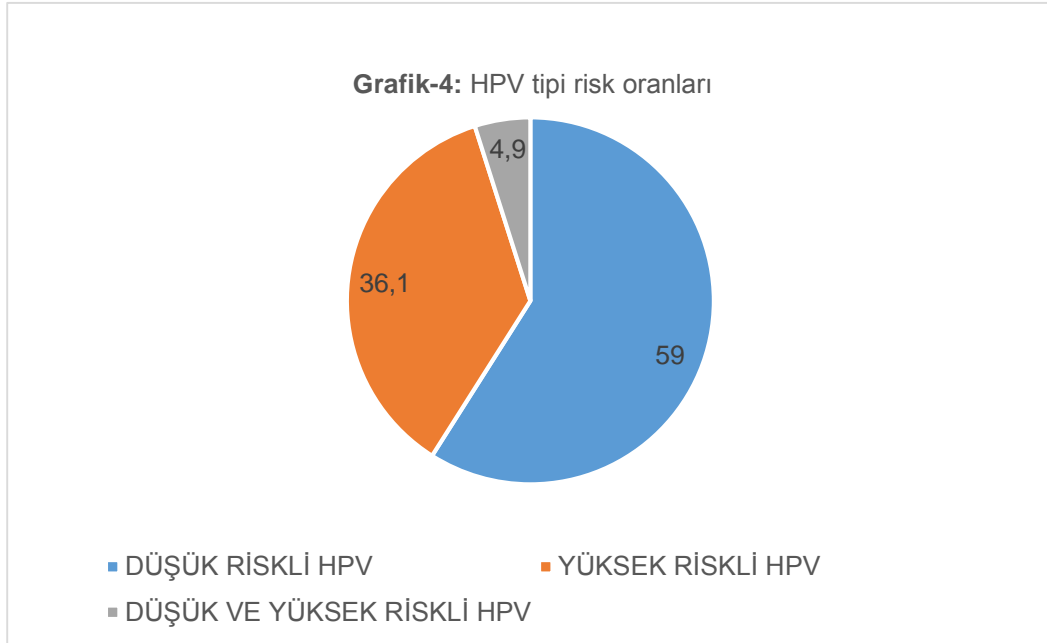


Hastaların 36'sında düşük riskli tipler (n=36, %59,0), 22'sinde yüksek riskli tipler (n=22, %36,1), 3'ünde de hem düşük, hem yüksek riskli tipler (n=3, %4,9) izlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda izlenen HPV tipi risk oranları Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: HPV tipi risk oranları.

	n	%
HPV, DÜŞÜK RİSK	36	59
HPV, YÜKSEK RİSK	22	36,1
HPV, DÜŞÜK VE YÜKSEK RİSK	3	4,9

HPV: human papillomavirüs.



Sadece HPV 16 saptanan 9 hastanın kolposkopik biyopsi sonuçlarına bakıldığında, 2 hastada CIN III (%22,2), 1 hastada CIN II (%11,1), 3 hastada CIN II-III (%33,3), 3 hastada CIN I-II (%33,3) izlenmiştir. Bir hastada sadece HPV 18 saptanmış ve hastanın kolposkopik biyopsi sonucu CIN I şeklinde raporlanmıştır. HPV 16, 18, 33, 35, 52, 58'in birlikte görüldüğü 4 hastanın kolposkopik biyopsi sonucu CIN I şeklinde raporlanmıştır. HPV izlenmeyen 18 hastanın 10'unda alınan kolposkopik biyopsi sonucu da benign olarak raporlanmıştır. Biyopsi sonucu benign olduğu halde yüksek ve düşük riskli

HPV saptanan 8 hasta olmuştur. Bunlardan 4'ü HPV 61, 53, 73 gibi düşük riskli, diğer 4'ü HPV 45, 68 ve 33, 35,52,58 birlikteliğini içeren yüksek riskli HPV tiplerini içermektedir.

Hastalarda saptanan HPV tipinin düşük veya yüksek riskli olması ile yaş kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,891).

Tablo-5: Düşük veya yüksek riskli HPV tipleri- yaş kıyaslaması.

	Düşük risk (n=36)	Yüksek risk (n=22)	p
YAŞ Medyan(min-maks)	40,50(25-70)	39(27-47)	0,891

Konvansiyonel smear sonuçları ile saptanan düşük veya yüksek riskli HPV tipleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,285).

Tablo-6: Düşük veya yüksek riskli HPV tipleri-konvansiyonel smear sonucu kıyaslaması.

Smear	Düşük risk		Yüksek risk	
	n	%	N	%
BENIGN	1	2,9%	1	4,5%
ASC-US	4	11,4%	0	0,0%
LSIL	14	40,0%	9	40,9%
HSIL	7	20,0%	6	27,3%
ASC-H	5	14,3%	1	4,5%
AGC	2	5,7%	1	4,5%
AGUS	1	2,9%	0	0,0%
ASC-US, HSIL	0	0,0%	1	4,5%
ASC-US, AGC	0	0,0%	1	4,5%
LSIL, BENIGN	1	2,9%	0	0,0%
LSIL, HSIL	0	0,0%	2	9,1%

LSIL: düşük dereceli intraepitelial lezyon, **HSIL:** yüksek dereceli intraepitelial lezyon, **ASC-H:** yüksek dereceli lezyon ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücre, **ASC-US:** önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücre, **AGC:** atipik glandüler hücre, **AGUS:** önemi belirlenmemiş atipik glandüler hücre.

Saptanan düşük veya yüksek riskli HPV tipi ile alınan kolposkopik biyopsi sonucu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0,115).

Tablo-7: Düşük veya yüksek riskli HPV tipleri- Alınan kolposkopik biyopsi sonucu kıyaslaması.

BİYOPSİ	n	%	n	%
BENIGN	15	45,5%	4	18,2%
CIN I	9	27,3%	7	31,8%
CIN II	0	0,0%	1	4,5%
CIN III	2	6,1%	2	9,1%
CIS	0	0,0%	1	4,5%
SCC	1	3,0%	0	0,0%
KONDÜLOM	1	3,0%	0	0,0%
DİĞER	2	6,1%	0	0,0%
CIN I-II	1	3,0%	3	13,6%
CIN II-III	2	6,1%	4	18,2%

CIN: servikal intraepitelial lezyon, **CIS:** karsinoma in situ, **SCC:** skuamoz hücreli kanser.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Servikal kansere ilerlemede izlenen yavaş seyir, preinvaziv servikal lezyonların erken tanınmasında ve invaziv kansere progresyonun önlenmesinde tarama programlarının önemini göstermektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, serviks kanseri için major risk faktörünün HPV olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen, preinvaziv veya invaziv servikal lezyon şüphesi olan 61 hastanın 37'sinde düşük veya yüksek riskli HPV DNA saptanmıştır (Tablo-3). Yine hastaların 36'sında preinvaziv veya invaziv servikal lezyon izlenmiştir (Tablo-2).

Hastalarda HPV tiplerinden en sık sırasıyla HPV 16 (%14,8), 53 (%4), 6 (%3), 73 (%2) ve 84 (%2) saptanmıştır. Beş hastada HPV 33, 35, 52 ve 58 birlikteliği izlenmiştir (Tablo-3). Bu HPV tipleri yüksek riskli tiplerdir ve bu tiplerin saptandığı hastalardan alınan kolposkopik biyopsi sonuçları CIN I şeklinde raporlanmıştır.

Normal servikal sitolojiye sahip 157879 kadının dahil edildiği bir metaanalizde, dünya geneli HPV prevalansı %10 olarak saptanmış, bölgesel prevalans olarak en yüksek oran Afrika'da izlenmiştir (%22). En sık izlenen tipler aşı ile önlenabilir olan HPV 16 ve 18'dir (21).

ABD'de yapılan 1921 kadının dahil edildiği bir çalışmada, HPV prevalansı %27 olarak saptanmış, en yüksek prevalans 20-24 yaş arası kadınlarda izlenmiştir. Kuadrivalan HPV aşısının içerdiği spesifik tipler olan HPV 6, 11, 16 ve 18 sırasıyla %17, %7, %16 ve %7 oranında görülmüştür (46).

Ortalama yaşı 16 olan ve ortalama 2 yıldır cinsel aktif, 312 adolesan kadının dahil edildiği başka bir çalışmada %64 oranında HPV enfeksiyonu saptanmıştır (47). Üç yıl boyunca 6 ay aralıklarla 608 kadının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, başlangıçta %26 oranında HPV enfeksiyonu izlenmiş, HPV izlenmeyen olguların da 3 yıl içerisinde %43'ünün HPV ile enfekte olduğu saptanmıştır (48).

İlaç kullanımı olan, 15-30 yaş arası toplam 553 kadın ve erkeğin dahil edildiği, HPV 16, 18 ve 53'ün araştırıldığı, Baltimore'da yapılan bir çalışmada, kadınlardaki HPV 16 prevalansı %38,2, HPV 18 prevalansı %4,2, HPV 53 prevalansı %27,7 olarak saptanmıştır (49). Bu durum bu kişilerde anal yoldan cinsel birliktelikle ilişkilendirilmiştir.

HPV genotiplerinin dağılımı coğrafik varyasyon göstermektedir. HPV prevalansının değerlendirildiği, 11 ülkeden 13 bölgenin dahil edildiği (Nijerya, Hindistan, Vietnam, Tayland, Kore, Kolombiya, Arjantin, Şili, Hollanda, İtalya ve İspanya) , 15-74 yaş arası 15613 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, İspanya'daki HPV prevalansı %1,4, Nijerya'daki HPV prevalansı %25,6 saptanmıştır. HPV 16 prevalansı en yüksek Sahra-Altı Afrika'da izlenmiştir ancak Avrupa'da da HPV pozitif kadınların diğer düşük ve yüksek riskli tiplerle kıyaslandığında daha çok HPV 16 ile enfekte olduğu görülmüştür (33).

Uganda'da yapılan 12-24 yaş arası 1275 seksüel aktif kadının dahil edildiği bir kohort araştırmada, PCR ile 39 HPV tipi tanımlanmış ve kadınlardaki HPV prevalansı %74,6 olarak saptanmıştır. Yüksek riskli HPV tipleri %51,4 oranında görülmüş ve en sık gözlenen tipler sırasıyla HPV 52, 51, 18 ve 16 olarak bulunmuştur. HPV 16 ve/veya 18 pozitif kadınların %71,8'inde diğer yüksek riskli HPV tipleri de saptanmıştır (22).

Türkiye'de yapılan 61 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, sitoloji sonucu normal olarak raporlanan hastalarda %36, HSIL izlenen hastalarda %87,5, LSIL izlenen hastalarda %50 ve ASC-US izlenen hastalarda %11,1 oranında HPV DNA saptanmıştır. En sık rastlanan tipler HPV 16 ve 18'dir (50). Başka bir çalışmada, 20-68 yaş arası 460 kadın değerlendirilmiş, 24'ünde (%5,2) HPV pozitif saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (%3) yüksek riskli, 10'unda (%2,2) düşük riskli HPV tipleri izlenmiştir. Yüksek riskli HPV tiplerinden en sık HPV 16 (%33,3) tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla HPV 45 (%20,8), HPV 18 (%4,2) ve HPV 31 (%4,2) izlemektedir (51).

Çok merkezli, hastane bazlı, Türk Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun dahil olduğu merkezler tarafından yapılan, 6388 hastanın dahil edildiği bir retrospektif analizde, Türkiye'deki HPV prevalansı %25 olarak bulunmuş ve

bu oranın dünya geneli ile benzer olduğu görülmüştür. En sık saptanan HPV tipleri sırasıyla HPV 16 (%32), HPV 6 (%17), HPV 11 (%9), HPV 18 (%8), HPV 31 (%6), HPV 51 (%5) ve HPV 33 (%3) olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar özellikle batı ülkelerinde görülen HPV tipleri ile benzerlik göstermektedir (52).

Serviks kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadın genital kanserleri içinde önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2009 verilerine göre serviks kanseri kadın kanserleri içerisinde 4,5/100000 oranında görülmekte ve onuncu sırada yer almaktadır.

Günümüzde iyi bilinen HPV-serviks kanseri ilişkisi göz önüne alındığında HPV DNA testi ile tiplendirmenin klinik ve epidemiyolojik açıdan önemi açıktır. Serviksten alınan örneklerde düşük ve yüksek onkojenik risk taşıyan HPV DNA'nın tespiti, serviks kanseri gelişiminin tahmininde veya kanser öncesi değişikliklerin gösterilmesi ile uygun tedavi ve takip protokolünün planlanmasında önem taşımaktadır.

Bu çalışmada; hastalardan alınan konvansiyonel smear sonuçları ile kolposkopik bulgular, histopatolojik özellikler ve HPV birlikteliği araştırılmıştır. Tanı ve taramaya yönelik yöntemlerin birlikte kullanımının önemi gösterilmiştir. Bu konuda daha geniş popülasyonlara ulaşılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Arch Pathol Lab Med 1997;121:211-24.
2. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. J Low Genit Tract Dis 2013;17:28-35.
3. Human papilloma virus infection and the development of cervical cancer related genital neoplasias. Jorma Paavonen. Elsevier, International Journal of Infectious Diseases 2007;11:3-9.
4. Patrick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000;5:8-12.
5. Patrick J. Cervical screening programme. J Med Screen 1999;6:57
6. Foltz AM, Kelsey SL. Annual Pap test: dubious policy success Mulbank Mem Fund & Health Soc 1978;54:426-62.
7. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal neoplazilerde gözle tarama pratik el kitabı. 1. baskı. Bölüm 1. Ankara:Arkadaş Form Matbaacılık; 2005.
8. Hatch KD. Handbook of colposcopy. Diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections. Boston: Little, Brown and Co; 1989. 7-19.
9. Madkan VK, Cooknorris RH, Steadman MC, et al. The oncogenic potential of human papillomaviruses: A review on the role of host genetics and environmental cofactors. Br J Dermatol 2007;157:228-41.
10. Robbins ve Cotran. Temel patoloji. Kadın genital sistemi ve meme. 6.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. 604-5.
11. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology, JAMA 2002; 24;287:2114-9.
12. Luff RD. The Bethesda system for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 workshop. Am J Clin Pathol 1992; 98:152.
13. The 1988 Bethesda system for reporting cervical / vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. JAMA 1989;262:931
14. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol 2012;120:1465.
15. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, 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. Int J Gynecol Pathol 2013;32:76.

16. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958.
17. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:87.
18. De Villiers EM, Faquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17
19. Disaia JP, Creasman TW. *Klinik jinekolojik onkoloji*. 6.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. 3-61, 633.
20. Berek and Novak. *Jinekoloji*. 13.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. 1199-200.
21. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453.
22. Banura C, Franceschi S, Doorn LJ, et al. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis* 2008;197:555.
23. Papillomaviridae; The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. 3th edition. 2045-76.
24. Sonnex C. Human papillomavirus infection with particular referance to genital disease. *J Clin Pathol* 1998;51:643.
25. Principles and practice of infectious diseases. In: Mandel GL, Bennet JE, Dalin R (eds). 4th edition. Churchill Livingstone USA; 1995. 1379-97.
26. Belshe R.B. *Textbook of human virology*. St Louis, USA: Mosby Year Book. Inc. 1991. 947-91.
27. Joklik WK, Willet HP, Amos DP, Wilfert CM. *Zinsser microbiology*. 20th edition. USA: Prentice-Hall International Inc;1992. 975-7.
28. McCance DJ. Human papillomaviruses. *Am Infect Dis Clin North* 1994; 8:751-67.
29. De Villers EM. Human pathogenic papillomavirus types: An update. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:1-12.
30. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518.
31. Hildesheim A, Schiffman MH, Grovit PE, Class AG, Grerr CE, Zhong T. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994;169:235-40.
32. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 viruslike particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial, *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
33. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agencyfor Research on Cancer HPV prevalance surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-8.

34. Salman N. İnsan papilloma aşısı. *Aknem Der* 2007;2:99-101.
35. Stanley M. HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:279-93.
36. Koutsky LA, Harper DM. Current finding from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24:3/114-21.
37. Garland SM, Hernandez-Avilla M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papilloma virus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928.
38. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915.
39. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papilloma virus(HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double blind randomised study in youn women. *Lancet* 2009;374:301.
40. Palefsky JM, Guiliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection anal intraepitelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576.
41. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12:862.
42. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia. An ecological study. *Lancet* 2011,377:2085.
43. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papilloma virus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013;57:929.
44. Chan PK, Chang AR, Yu MY, et al. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects ceveats of cervical screening policies. *Int J Cancer* 2010;126:297-301.
45. Ceyhan M. İnsan papilloma virusu (HPV) aşısı uygulanmasında ülkemizde mevcut problemler. *Aknem Dergisi* 2007;21:102-4.
46. Markowitz LE, Stenberg M, Dunne EF, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009; 200:1059.
47. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004;189:46.
48. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423.
49. Plitt SS, Sherman SG, Viscidi RP, et al. Human papillomavirus seroprevalence among young male and female drug users. *Sex Transm Dis* 2007;34:676.

50. Eren H, Özgüneş N, Bayram Y ve ark. Serviksin prekanseröz lezyonlarında Human Papilloma Virus (HPV) tiplerinin belirlenmesi. Van Tıp Dergisi 2013;20:70-5.
51. Altun Z, Yarkın F, Vardar MA, Uğuz AH. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran kadınlarda genital human papillomavirus prevalansı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31:307-14.
52. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, et al. HPV types in Turkey: Multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers. Turk Patoloji Derg 2013;29:210-6.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerini bana aktaran başta değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hakan OZAN'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Gürkan UNCU, Prof. Dr. Mehpare TÜFEKÇİ, Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÜ, Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN, Yrd. Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Aral ATALAY, Doç. Dr. Mustafa Barış ATA, Prof. Dr. Candan CENGİZ, Prof. Dr. Ahmet ESMER, Prof. Dr. Tufan BİLGİN, Prof. Dr. Osman H. DEVELİOĞLU ve Prof. Dr. Yalçın KİMYA'ya, Uzm. Dr. Neriman ÇELİK, Uzm. Dr. H. Öztürk ŞAHİN, Uzm. Dr. Alpay YILMAZ ve Uzm. Dr. Adnan ORHAN'a, destek ve sevgilerini hissettiren sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşirelerime, ebelerime, personelime, her zaman, her durumda yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan en sevdiklerime, aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

Ad: Emine Emsal

Soyad: DURUSOY

Doğum yeri: Muğla

Doğum tarihi: 21/04/1985

Yabancı dil: İngilizce

Eğitim:

1991-1996 Muğla Emirbeyazıt İlköğretim Okulu

1996-2003 Muğla Anadolu Lisesi

2003-2009 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

2009-2014 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Katıldığı klinik araştırmalar:

1-) Over torsiyonu öncesi ve sonrası ratlarda AMH düzeyi ve bunun insanlardaki over rezervi ile korelasyonu

Yayınlar:

1-) Hormon tedavisini terk etmeli miyiz? TJOD dergisi; Ekim 2013,Cilt 10, Sayı 4, sf 242-249

2-) The possible role of serum leptin in preeclampsia. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, REF. CEOG 2039/34.