

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

**SERVİKAL PATOLOJİSİ (ANORMAL PAP-SMEAR SONUCU
YA DA HPV POZİTİFLİĞİ) OLAN HASTALARIN TAKİBİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Can GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2021

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

**SERVİKAL PATOLOJİSİ (ANORMAL PAP-SMEAR SONUCU
YA DA HPV POZİTİFLİĞİ) OLAN HASTALARIN TAKİBİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Can GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Bu tezi yapabilmemde oluşturduğumuz kolposkopi formunun bilimselliğine güvenerek tüm Türkiye’de doldurulmasını sağlayan, ülkemizin kıymetli verilerini değerlendirmemiz için bize güvenip izin veren başta Kanser Dairesi Başkanı Dr. Murat Türkyılmaz olmak üzere tüm Kanser Daire Başkanlığı çalışanlarına;

Kolposkopi değerlendirme formunun oluşumundan tezimin yazımına kadar verdikleri kıymetli destekleri için Türkiye Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Derneği Yönetim Kurulu adına kıymetli hocalarım Prof. Dr. Kunter Yüce, Doç. Dr. Nejat Özgül ve Prof. Dr. M. Coşkun Salman’a;

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Murat Gültekin'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. G. Serdar Günalp olmak üzere tüm hocalarıma;

Asistanlık hayatım boyunca doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji, jinekolojik onkoloji ve tüp bebek birimlerinde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma;

Vatana, millete hayırlı bir hekim olma bilincini; iyi ve güzel ahlak sahibi bir birey olmayı ve mesleğimi de bu yönde seçmemi sağlayarak bugünlere gelebilmemde çok büyük emekleri ve destekleri olan sevgili annem ve babam Gülendamlar ve Celil Güneş’e ve canım ablam Mehtap’a ve Samet’ime;

Sadece tezimin değil hayatımın beraber olduğumuz her aşamasında koşulsuz sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım Burcu’ya;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Can GÜNEŞ

ÖZET

Güneş A.C., Servikal Patolojisi (Anormal Pap-Smear Sonucu Ya Da HPV Pozitifliği) Olan Hastaların Takibinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara 2021. Servikal kanser %99,7'sinin HPV ilişkili olması, prekürsör lezyonlarının olması, serviksin muayene açısından kolay erişilebilir bir organ olması ve maliyet-etkinlik açısından bakıldığında toplum bazlı tarama ve erken teşhis için oldukça uygun bir hastalıktır. Ülkemizde bu doğrultuda servikal kanser tarama programı oluşturulmuştur. Bu tarama programına göre HPV 16-18'den birinin pozitifliği ya da yüksek riskli HPV pozitifliği ile birlikte anormal Pap-Smear sonucu olan hastalar kolposkopiye refere edilmektedir. 2018'de 1 milyon kadının, 2020'de ise 4 milyon kadının HPV genotiplerinin pozitiflik oranları, smear oranları, kolposkopiye refere edilmesi gereken hasta sayısı ve gereksiz sevk oranları gibi epidemiyolojik verileri üzerinden T.C. servikal kanser tarama programının etkinliğini göstermek için iki adet çalışma yayınlanmıştır. Bu iki çalışma tarama programının kolposkopiye refere etme kısmına kadar etkin olduğu ancak kolposkopi yapma aşamasında heterojeniteler olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda ise T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü adına Kanser Dairesi Başkanlığı ile görüşülerek bir kolposkopi değerlendirme formu oluşturulmuş, form 81 ilde kolposkopi merkezlerine tebliğ edilmiş ve HPV 16-18'den birinin pozitifliği ya da yüksek riskli HPV pozitifliği ile birlikte anormal Pap-Smear sonucu olan hastalar için bu formun doldurulması istenmiştir. Şubat 2018-Şubat 2019 arasında elde edilen formların incelenmesiyle birlikte gereksiz kolposkopi uygulama oranları, kolposkopi yeterliliği, punch biyopsi, endoservikal küretaj ile gör ve tedavi et uygulamalarının oranları çalışma popülasyonunda ve NUTS bölgeleri bazında değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde her ne kadar çalışma evreni çok geniş (n=9808) olsa da kolposkopi takip formu gönderilen hastalar gibi seçilmiş bir grup olduğu için demografik veriler, referans alınan çalışma kadar yüksek güvenilirlikle toplumu yansıtamamaktadır. %29,5 (n=4062) oranında HPV 16 saptanırken; %6,3 (n=872)

HPV 18; %8,2 (n=1132) HPV 31 ve %9,2 (n=1270) HPV 51 saptanmıştır. Çift triajlı tarama programımızın sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer çalışılıp farklı senaryolarla triajlar ile etki güçleri incelenmiştir. HPV 16 ve 18 dışındaki yüksek riskli HPV'ler incelendiğinde \geq CIN-2 lezyonlar için sadece HPV 31'in pozitif prediktif değeri %19,5; sadece HPV 33'ün pozitif prediktif değeri ise %25 saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda %41,4 (n=4057) gereksiz kolposkopi yapıldığı; kolposkopi gereken grupta %79,9 (n=4455) ve gerekmeyen grupta da %76,3 (n=2790) olmak üzere yüksek oranda punch biyopsi alındığı; alınan biyopsi sayılarının da gereken grupta %69,5 (n=3068) ve gerekmeyen grupta da %63,7 (n=1742) olmak üzere çoğunlukla çoklu biyopsiler olduğu görülmüştür. Endoservikal küretaj yapılması gereken grupta %57,1 (n=3194) ve gerekmeyen grupta %53,2 (n=1957) olmak üzere yüksek oranda uygulanmıştır. Kolposkopi gereken grupta %13,9 (n=616) \geq CIN-3 lezyon saptanırken gerekmeyen grupta %4,6 (n=130) \geq CIN-3 lezyon saptanmıştır. Gerek demografik veriler gerekse de kolposkopi performansını değerlendirmeye yönelik verilerde NUTS bölgeleri bazında heterojeniteler görülmektedir. Ancak global olarak bakıldığında T.C. servikal kanser tarama programı algoritmasının \geq CIN-3 lezyonlar için sensitivitesinin %82,5; negatif prediktif değerinin ise %95,3 olduğu saptanmıştır. Bu konuda kanser daire başkanlığı öncülüğünde ilgili tüm kurul ve kuruluşların iş birliğiyle algoritmanın sensitivitesini daha da yukarı taşımak ve bölgeler arası uygulama farklılıklarını minimize etmek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Servikal Kanser, Servikal Kanser Tarama, Pap-Smear, HPV, Kolposkopi

Destekleyen Kuruluşlar: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Türkiye Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Derneği (TRSCCP), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ABSTRACT

Gunes A.C., Evaluation of the Follow-up of Patients with Cervical Pathology (Abnormal Pap-Smear or HPV Positivity), Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Dissertation, Ankara, 2021. Cervical cancer is a quite suitable disease for screening and early detection because of its 99,7% association with HPV, having precursor lesions, cervix's being easy to examine and cost-effectivity. In that way, our country has created a cervical cancer screening program. Patients with HPV 16-18 positivity or high-risk HPV positivity and abnormal Pap-Smear are referred to colposcopy center. Two studies were published about Republic of Turkey cervical cancer screening program's effectivity with the analyzes of HPV positivity rates, smear results, colposcopy referral rates and unnecessary referral rates of 1 million women in 2018 and 4 million screened women in 2020. These two studies have shown that the program's effective to the colposcopy referring step but has some heterogeneities about performing colposcopy. In the present study, a colposcopy evaluation form's made for Cancer Control Department in the name of General Directorate of Public Health, Ministry of Health, Republic of Turkey. This form's notified to colposcopy centers nationwide and wanted to be filled in for the patients having HPV 16-18 positivity or high-risk HPV positivity with abnormal Pap-smear. Punch biopsy, endocervical curettage and see and treat rates; adequacy of colposcopy and unnecessary colposcopy performing rates in 2018 February-2019 February were evaluated in both nationwide and NUTS region, by analyzing the forms. Although the study population is quite large, because of being a selected population as "the patients whose colposcopy evaluation forms were sent", demographic outputs cannot reflect our country as high as the reference study's reliability. HPV 16's detected 29,5% (n=4062), while HPV 18 was %6,3 (n=872), HPV 31 was 8,2% (n=1132) and HPV 51 was 9,2% (n=1270). Our one visit screening with double triage strategy's sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value was analyzed and its effectiveness with different triages were investigated. Comparison of different triage methods for \geq CIN-2 among the high-risk HPVs except HPV 16-

18, revealed positive predictive value of 19,5% for only HPV 31 and 25% for only HPV 33. As a result of our study, 41,4% unnecessary colposcopy was performed; highly rates of punch biopsy were obtained, 79,9% (n=4455) in the group requiring colposcopy and 76,3% (n=2790) in the group not requiring colposcopy; the number of biopsies were mostly multiple biopsies, 69,5% (n=3068) in the required group and 63,7% (n=1742) in the nonrequired group. Endocervical curettage was performed highly rated, 57,1% in the required group and 53,2% in the nonrequired group. \geq CIN-3 lesions were detected 13,9% (n=616) in the group requiring colposcopy and 4,6% (n=130) in the nonrequired group. Some heterogeneities are seen on the basis of NUTS regions in both the data intended for evaluating the colposcopy performance and demographic one. However, when viewed globally, it was detected that cervical cancer screening program of Republic of Turkey has 82,5% sensitivity and 95,3% negative predictive value for \geq CIN-3 lesions. In this regard, additional studies are required to increase the sensitivity of the algorithm further and minimize the practice differences between regions with the cooperation of all relevant boards and organizations under the leadership of the Cancer Control Department.

Keywords: Cervical Cancer, Cervical Cancer Screening, Pap-Smear, HPV, Colposcopy

Supported by: Cancer Control Department, Turkish Ministry of Health; Turkish Society for Colposcopy and Cervical Pathology (TRSCCP); Gynecology and Obstetrics Department, Hacettepe University Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Serviks Anatomisi	4
2.2. Serviks Histoloji ve Embriyolojisi	5
2.2.1. Skuamöz Epitel	6
2.2.2. Kolumnar Epitel	8
2.2.3. Skuamo-Kolumnar Bileşke ve Transformasyon Zonu	9
2.3. Servikal Metaplazi	9
2.4. Servikal Kanser ve Preinvaziv Lezyonlarının Risk Faktörleri	10
2.5. Serviks Kanserinin Önlenmesi	11
2.5.1. Smear ile Tarama	11
2.5.2. HPV ile Tarama	15
2.6. Serviksin Preinvaziv Lezyonlarının Sınıflandırılması	17
2.6.1. Bethesda Sistemi	18
2.6.2. LAST (<i>Lower Anogenital Squamous Terminology</i>)	19
2.7. HPV (Human Papilloma Virüs) Tanımı ve Tiplendirilmesi	20
2.8. Anormal Servikal Sitolojinin Değerlendirilmesi	22
2.8.1. ASC-US	23
2.8.2. LSIL	24
2.8.3. ASC-H	24
2.8.4. HSIL	24
2.8.5. AGC	25
2.9. Kolposkopi	25
2.9.1. Kolposkopi Endikasyonları	25
2.9.2. Kolposkopi Tekniği	26
2.9.3. Kolposkopi Terminolojisi ve Yeterli Kolposkopi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Araştırmanın Evreni	30
3.2. Araştırmada Verilerin Toplanması	30
3.3. İstatistiksel Analiz	32

3.4. Etik Kurul Onayı.....	32
4. <i>BULGULAR</i>	33
5. <i>TARTIŞMA</i>	47
6. <i>SONUÇ</i>	56
7. <i>KAYNAKLAR</i>	57

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
ACS	Amerikan Kanser Cemiyeti
AGC	Atipik Glandüler Hücreler
AGC-NOS	Atipik Glandüler Hücreler-Orijini Belirtilmemiş
AIS	Adenokarsinoma in Situ
ASC	Atipik Skuamöz Hücreler
ASC-US	Atipik Skuamöz Hücreler – Önemi Belirsiz
ASC-H	Atipik Skuamöz Hücreler – HSIL Ekarte Edilemeyen
ASCCP	Amerikan Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Cemiyeti
ASCP	Amerikan Klinik Patoloji Cemiyeti
ASM	Aile Sağlığı Merkezi
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
CMV	Sitomegalovirüs
DES	Dietilstilbestrol
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Early
ECC	Endoservikal Küretaj
EGFR	Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans)
GnRH	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
HER2/neu	Human Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HPV	Human Papilloma Virüs
hrHPV	Yüksek Onkojenik Riskli HPV
HSIL	Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
HSV	Herpes Simpleks Virüs

IFCPC	Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri
L	Late
LAST	<i>Lower Anogenital Squamous Terminology</i>
LCR	Long Control Region (Uzun Kontrol Bölgesi)
LEEP	<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>
LSIL	Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
NILM	İntraepitelyal Lezyon ya da Malignite açısından Negatif
NPD	Negatif Prediktif Değer
NUTS	İstatistikî Bölge Birimleri Nomenklatörü
PAS	Periyodik Asit Schiff
PPD	Pozitif Prediktif Değer
Rb	Retinoblastom
SKB	Skuamo Kolumnar Bileşke
TRSCCP	Türkiye Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Derneği
TSM	Toplum Sağlığı Merkezi
TZ	Transformasyon Zonu
USPSTF	Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü
VaIN	Vajinal İntraepitelyal Neoplazi
VCE	Vajinal-Servikal-Endoservikal
VIN	Vulvar İntraepitelyal Neoplazi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. T.C. Sağlık Bakanlığı Servikal Kanser Tarama Algoritması	2
Şekil 2.1. Serviks Anatomisi	5
Şekil 2.2. A) Servikal Skuamöz Epitel, B) Atrofik Servikal Skuamöz Epitel	8
Şekil 2.3. Şematik Olarak Serviks, SKB ve TZ	9
Şekil 2.4. HPV- Hücrel Değişim	22

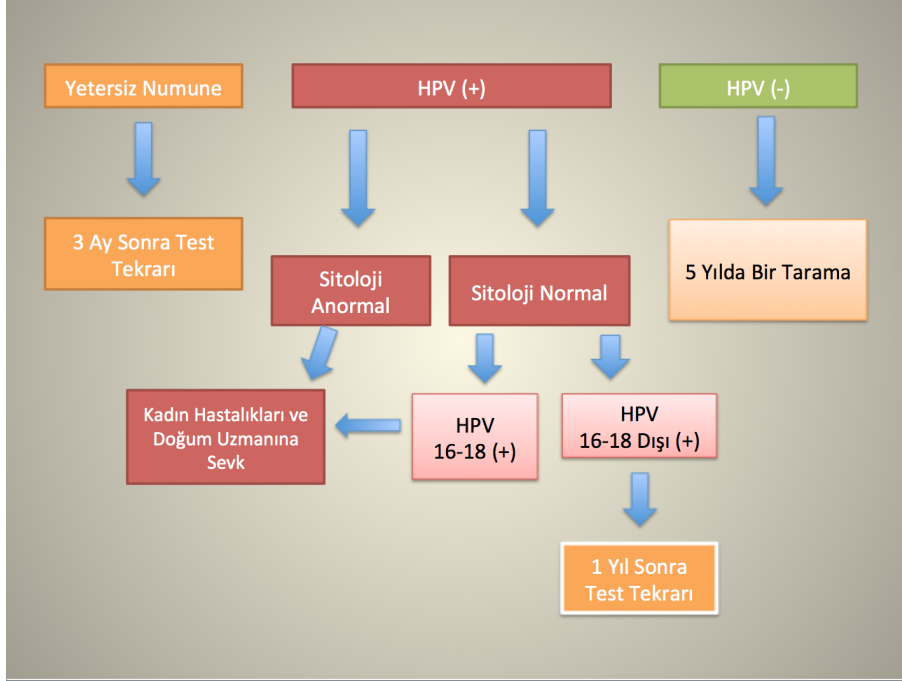
TABLolar

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Terminolojilerin Karşılaştırılması	20
Tablo 2.2. Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tipleri	21
Tablo 2.3. Servikal Intraepitelyal Neoplazilerin (CIN) Normal, Kanser ve CIN-3'e Gidişatı	23
Tablo 2.4. IFCPC Servikal Kolposkopi Terminolojisi	28
Tablo 4.1. Yaş, Kolposkopi Merkezleri ve Bölge Dağılımı Özellikleri	35
Tablo 4.2.1. Smear Sonuçları ve HPV Genotipleri Dağılımı	36
Tablo 4.2.2. Punch, ECC, Gör ve Tedavi Et Uygulamaları ve Patoloji Sonuçları Dağılımı	37
Tablo 4.3. HPV Genotipleri ve NUTS Bölgelerine Göre Min. ve Maks. Dağılımı	38
Tablo 4.4.1. Triaj Senaryolarının \geq CIN-2 Sonuçları Üzerine Etkileri	39
Tablo 4.4.2. Triaj Senaryolarının \geq CIN-3 Sonuçları Üzerine Etkileri	40
Tablo 4.5. Kolposkopi Gerekliklerine Göre Bulguların Karşılaştırılması	41
Tablo 4.5.1. Kolposkopi Gerekmemesine Rağmen Yapılma Nedenleri	41
Tablo 4.5.2. Yeniden Tarama Sonrası Kolposkopi Endikasyonu Olan Hastalarda Elde Edilen Patoloji Sonuçları	42
Tablo 4.6. Kolposkopi Yeterliliklerine Göre Bulguların Karşılaştırılması	43
Tablo 4.6.1. Yaş Gruplarında Yeterli Kolposkopi Oranları	44
Tablo 4.7. Kolposkopi Gerekliği ve Punch Biyopsi Sayısına Göre Patoloji Sonuçları	45
Tablo 4.8. Kolposkopi Gerekliliği, Yeterliliği ve TZ Görülme Durumlarına Göre ECC Yapılma Oranları	46
Tablo 4.9. NUTS Bölgelerine Göre Kolposkopi Performansı	47
Tablo 4.10. Nihai Patoloji Sonuçlarına Göre Takip ve Tedavi Oranları	48

1.GİRİŞ

Serviks kanseri, GLOBOCAN 2018 verilerine göre kadın kanserlerin %6,6'sını oluştururken, kansere bağlı tüm ölümlerin %7,5'ini oluşturmaktadır. Dünya genelinde görülen en sık jinekolojik kanserdir. Tüm dünyada yılda toplamda 570.000 yeni vaka izlenirken, mortalite oranları yılda toplamda yaklaşık 310.000 ölümlerle %54,4 oranlarına ulaşabilmektedir (1). Ülkemizdeki tüm jinekolojik kanserler içerisinde üçüncü sıklıkta görülürken, kadın hastalarda görülen tüm kanserler içerisinde ise 11. sırada yer almaktadır (2). Serviks kanserlerinin neredeyse tamamına yakınının (%99,7) HPV ilişkili olması, prekürsör lezyonlarının bulunması ve jinekolojik muayene ile kolayca değerlendirilebilmesinden dolayı toplum bazlı tarama ve erken teşhis için oldukça uygun bir hastalık olduğu görülmektedir. Dolayısıyla etkin ve iyi organize olmuş bir tarama programı sayesinde servikal patolojilerin preinvaziv lezyon döneminde yakalanabilmesi, buna bağlı olarak da servikal kanserin insidansının, morbiditesinin ve mortalitesinin sıfıra yakın rakamlara indirilebilmesi mümkün görünmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı adına Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi koordinatörlüğünde bir tarama programı yürütülmektedir.

Ülkemizde tarama programı kapsamında 30-65 yaş arası kadınlar, Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından 5 yılda bir davet edilerek HPV testi ve Pap-Smear testi ile taranır. Testi yapacak sağlık personeli bu konuda eğitim almış kişiler olup HPV kitleri ve Pap-Smear testi için gerekli malzemeler validasyon testlerinden geçmiş malzemelerdir. Tarama örnekleri 81 ilden toplanarak Ankara ve İstanbul'da yerleşik 2 ulusal HPV laboratuvarına analiz için gönderilmektedir. Çıkan sonuçlar ASM ve TSM birimlerine bildirilir ve bireyler en geç 20 gün içerisinde sonuç ve sonrasındaki süreç hakkında bilgilendirilir. HPV testi negatif ve Pap-Smear sonucunun normal gelmesi durumunda birey 5 yıl sonra tekrar test yaptırması konusunda bilgilendirilirken; HPV pozitifliği (Tip 16 ve 18) ve/veya anormal Pap-Smear sonucu olması durumunda serviksin daha ayrıntılı bir şekilde muayene edilmesi için bireyler ileri merkezlere yönlendirilir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. T.C. Sağlık Bakanlığı Servikal Kanser Tarama Algoritması.

Ülkemizdeki tarama ve takip programı kapsamında anormal Pap-smear sonucu olan ve/veya HPV tip 16-18 pozitifliği olan hastalar ileri değerlendirme için kolposkopiye yönlendirilmektedirler. Kolposkopik incelemede kimi zaman anormal bulgular izlenebilir ve bu nedenle doku biyopsisi yapılması gerekli olabilir. Alınan biyopsilerin sonuçlarına göre (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*) LEEP, soğuk konizasyon ve histerektomi gibi eksizyonel prosedürler uygulanabilirken; eksizyonel prosedür sonrası elde edilen patoloji sonuçları bize takip veya ileri tedavi gibi seçenekler sunabilmektedir. Ülkemizdeki tarama programımızda ileri merkeze kolposkopik değerlendirme için sevk edilme aşamasına kadar süreç etkin bir şekilde yürütülmektedir. Ancak kolposkopik biyopsi gereklilikleri ve bu biyopsi sonuçlarına göre tedavi planlamaları çeşitli nedenlerle varyasyonlar göstermektedir ve kimi zaman bu uygulamalar uluslararası kılavuzlara uymamaktadır. Bu standardize edilmeyen yaklaşımlar morbidite, mortalite ve yetersiz maliyet-etkinlik oranları ile karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada, 1 milyon kadının tarama sonuçlarının analizi sonucunda uluslararası kılavuzlara göre kolposkopi yapılması gereken hastaların yalnızca %59,1'ine kolposkopi yapılmıştır ve kolposkopi yapılması gereken diğer %40,9'luk grupta ise gereksiz tarama testleri ve fazladan eksizyonel

prosedürler uygulanmıştır (3). Bu bulgular kolposkopi sonrası standardizasyonun gerekliliğini destekler niteliktedir.

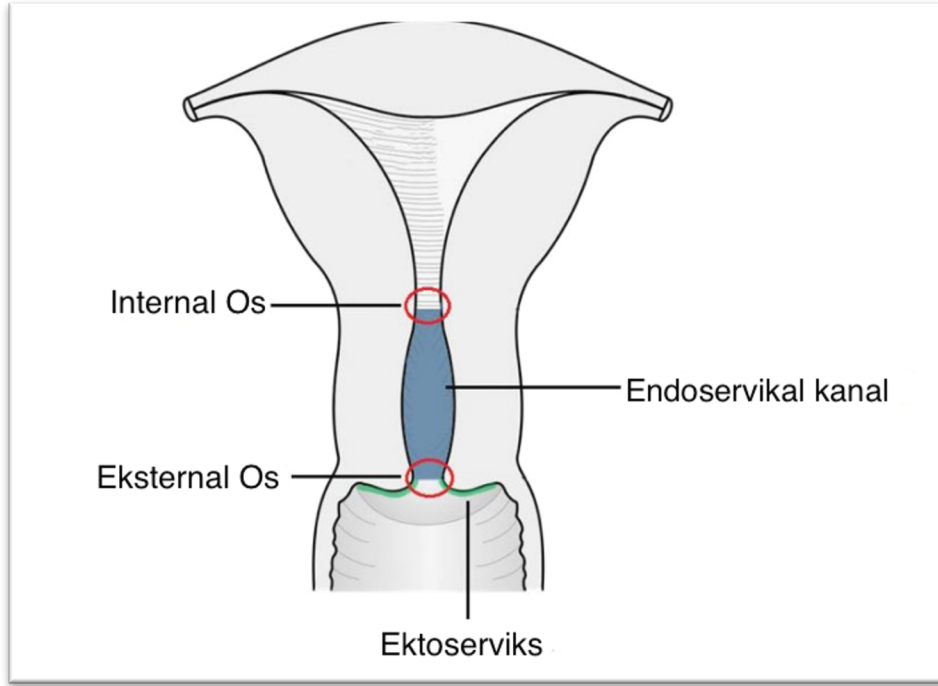
Biz bu çalışmada lkemizdeki Pap-Smear anormalliği ve/veya HPV tip 16-18 pozitifliği saptanan hastaların yönetimini prospektif olarak değerlendirerek, kolposkopi sonrasındaki yönetimi ülkemiz koşullarınca standardize etmeye yönelik yol haritaları çizmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Anatomisi

Serviks, uterusun vajen ile birleşimini sağlayan en kaudaldeki silindirik kısımdır. Yaklaşık 2-4 cm uzunluğa sahip olup; çapı ortalama 2,5-3 cm'dir. Serviksin uzunluğu ve çapı kadın yaşı, menopozal durum, hormonal durum ve pariteye göre değişebilmektedir. Portio Vaginalis ve Portio Supravaginalis olmak üzere iki kısımdan oluşur. Portio Vaginalis, eksternal servikal os ile vajene açılırken; Portio Supravaginalis, internal servikal os ile uterin kaviteye açılmaktadır. Serviksin içerisinde eksternal ve internal servikal os'ların sırayla iki ayrı ucunu oluşturduğu endoservikal kanal geçmektedir (Şekil 2.1.). Bu kanal da 2-4 cm uzunluğa sahip olup 2-3 mm genişliğe sahiptir, vajen ile uterin kaviteyi birbirine bağlamaktadır ve içindeki mukozal çıkıntılara plica palmata adı verilmektedir (4).

Serviks, anteriorda mesane ile posteriorda ise rektumla ve rektouterin boşluk (Douglas Boşluğu) ile yakın komşuluktadır. Her iki lateralinde üreterler, damar ve lenfatiklerinin yer aldığı parametriumlar ve kardinal ligament yer almaktadır. Serviks, arteria uterina'nın inen dalı ve arteria vaginalis'in çıkan dalları tarafından beslenmektedir. Venöz drenaj arterial sisteme paralel şekilde vena uterina'ya dökülmektedir. Lenfatik drenajı ise her iki lateralden de dörder efferent kanal vermektedir: eksternal iliak ve obturator lenf nodları; hipogastrik ve iliak lenf nodları; sakral lenf nodları ve son olarak da mesane posteriorunda bulunan lenf nodlarıdır (5). Serviksin lenfatik drenajının bu özelliği kanser yayılımı ve dolayısıyla tedavi planlanması açısından önem arz etmektedir (6). İnnervasyonu ise hipogastrik pleksustan çıkan sinirlerle olup; endoserviks ve ektoserviksin derin kısmıyla sınırlıdır (5).



Şekil 2.1. Serviks Anatomisi.

2.2. Serviks Histoloji ve Embriyolojisi

İntrauterin hayatın yaklaşık 7. haftasından itibaren Müllerian kanalların (Paramezonefrik kanallar) füzyon ve rezorpsiyonuyla tubalar, uterus ve üst 1/3 vajen meydana gelmektedir. Uterus nihai şekline 20. haftada ulaşırken genital kanalın distal kısmı ise ürogenital sinüsten meydana gelmektedir (7, 8).

Serviks histolojisi incelendiğinde fibröz, kaslar ve elastik bağ doku karışımından oluştuğu; kolumnar ve skuamöz epitel ile döşeli olduğu görülmektedir. Fibröz bağ doku en baskın kısımken; kaslar tabakanın uterus corpusuna oranla oldukça zayıf olduğu (yaklaşık %15) ve bunun da temel olarak endoservikte lokalize olduğu görülmektedir (5).

Serviks epitel endoservikte, ektoserviks bir kısmına kadar uterusin kavite gibi kolumnar epitelten oluşmaktadır. Ektoservikte kolumnar epitel skuamöz epitel ile devamlılık gösterir. Bu iki farklı epitelin sınırına skuamo-kolumnar bileşke (SKB) adı verilmektedir. SKB doğumdan prepubertal döneme kadar serviks daha distalindedir ve buna orijinal SKB ismi verilmektedir. Pubertal dönemle birlikte östrojen seviyesinde yükselme, vajina florasının değişmesi, Laktobasillus hakimiyeti ile birlikte pH'nın asidik olması (4 civarı) nedeniyle bu sınır sefalik yöne doğru yer

değiştirmektedir. Bu yeni skuamo-kolumnar bileşkeye de 'fonksiyonel SKB' ismi verilmektedir. Bu iki skuamo-kolumnar bileşke arasındaki kısma da transformasyon zonu (TZ) adı verilmektedir (Şekil 2.3). TZ oluşumu, orijinal skuamo-kolumnar bileşkenin uterin tarafında bulunan kolumnar epitelin asidik ortamda metaplaziye uğramasıyla meydana gelmektedir (9). TZ; HPV'nin yerleştiği, servikal kanserin ve preinvaziv lezyonların büyük çoğunluğunun geliştiği yer olarak klinik açıdan büyük önem arz etmektedir (10).

2.2.1. Skuamöz Epitel

Serviksin vajinal muayenede görülen kısmına ektoserviks denir ve skuamöz epitelle döşelidir. Vajinal epitele benzemektedir ancak bazı durumlar dışında rete çıkıntıları izlenmemektedir. Serviks skuamöz epiteli non-keratinize, glikojen içeren, çok katlı hücre tabakasıdır. Bazal/Parabazal Tabaka, İntermediyer Tabaka ve Süperfisiyal Tabaka olmak üzere 3 ayrı tabakadan oluşmaktadır. Bazal hücreler parabazal, intermediyer ve süperfisiyal hücrelerin oluşumu için bölünür ve farklılaşır. Dar sitoplazmalı ve büyük, oval, bazal membranın üzerinde uzanan perpendiküler yerleşimli bir hücre yapısına sahiptir. Parabazal hücreler ise hemen bazal hücrelerin üzerinde yer alıp düzensiz dağılımlı, bazal hücrelere göre daha büyük çapta, polihedral görümlü hücrelerdir. İntermediyer tabaka ise büyük oval hücrelerden oluşmaktadır. En yüzeydeki tabaka olan süperfisiyal tabaka ise yassılaştırmış, bol sitoplazmalı, küçük piknotik çekirdekli, non-keratinize hücrelerden oluşmaktadır.

Bazal ve parabazal hücrelerin majör fonksiyonu epitelyal rejenerasyondur. HER2/neu dahil epitelyal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR), östrojen ve progesteron reseptörleri de baskın olarak bazal ve parabazal hücrelerde bulunur (11, 12). Bu tabakada bazal hücreler kök hücre gibi davranırken parabazal hücreler aktif şekilde çoğalan kısımdır. Mikroskopik incelemede mitotik aktivitenin görüldüğü tabaka da parabazal hücrelerdir.

İntermediyer hücreler maturasyona uğrayan tabakadır. Parabazal hücrelere göre sitoplazma miktarı artmaya başlamıştır ancak çekirdek boyutunu korumuştur. Bol miktarda glikojen içermektedirler bu nedenle Periyodik Asit Schiff (PAS) boyası ile pozitif boyanırlar ve berrak, vakuolize görünürler.

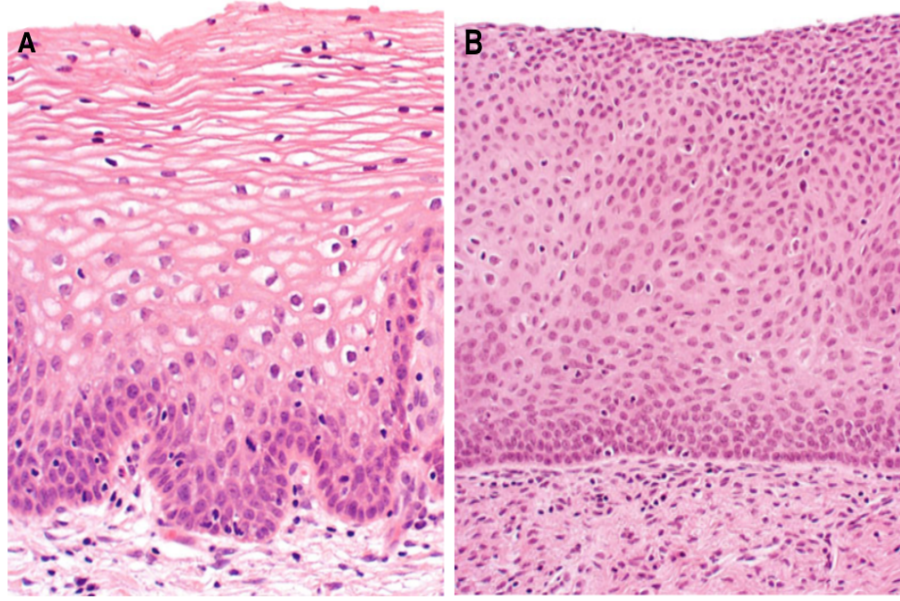
Süperfisiyal hücreler, skuamöz hücreler içinde en iyi diferansiye hücrelerdir. Hemen altında bulunan intermediyer hücre tabakasına kıyasla yassılaştırmış, çekirdeği piknotik hal almış ve sitoplazması artmıştır. Bahsi geçen dört hücre tipinden en geniş olanıdır. Bazal hücre çapı ortalama 10 µm iken süperfisiyal hücre çapı yassılaştırmasının da etkisiyle 50 µm civarındadır.

Skuamöz epitelin altında bulunan bağ dokusu epitel içine doğru papiller çıkıntılar yapmaktadır. Bu papillalar içerdiği damarlar sayesinde epitelin besin ve oksijen desteğini sağlar.

Reproduktif çağda skuamöz epitel proliferasyon, maturasyon ve deskuamasyon aşamaları geçirerek yenilenir. Bu epitel gelişimi ve yenilenmesi östrojen bağımlıdır. Epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını müteakip artar. Dolayısıyla menopozal durum, gebelik, postpartum dönem, GnRH analogları kullanımı gibi durumlar serviks skuamöz epitel gelişimini etkiler. Menstrüel siklusun ilk gününden siklus ortasına doğru süperfisiyal hücrelerin intermediyer hücrelere oranı artar. Bu dönemde alınan smear örneklerinde de süperfisiyal hücre hakimiyeti görülür. Ovulasyondan sonra ise progesteron etkisiyle intermediyer hücre sayısı baskın hale gelmeye başlar ve bu hücreler smearde büyük hücre kümeleri meydana getirmesi sebebiyle sitolojik incelemeyi zorlaştırırlar (6).

Bazal tabakadan süperfisiyal tabakaya doğru gidildikçe hücreler sitoplazmalarında artış, çekirdeklerinde küçülme, glikojen depolarında artış ve protein içeriklerinde azalma eğilimi gösterirler. Daha sonra kolposkopi kısmında detaylı bahsedilecek olan asetik asit proteinleri denatüre ederek renk değişikliği yaparken, lügol ise glikojen içeren hücrelerde boyanma sağlamaktadır. Ve servikal kolposkopinin temelini de bunlar oluşturmaktadır.

Postmenopozal kadınlarda östrojenik aktivitenin azalması nedeniyle bazal membran altındaki papillalar düzleşmeye başlar, besin ve oksijen açısından yeterli stromal desteği alamayan; aynı zamanda östrojen, progesteron ve büyüme faktörü reseptörlerini ihtiva eden bazal tabaka epitelyal rejenerasyonu sağlayamaz. Parabazal tabakadan sonrası izlenmez ve böylece skuamöz epitel atrofik hale gelir (5) (Şekil 2.2).



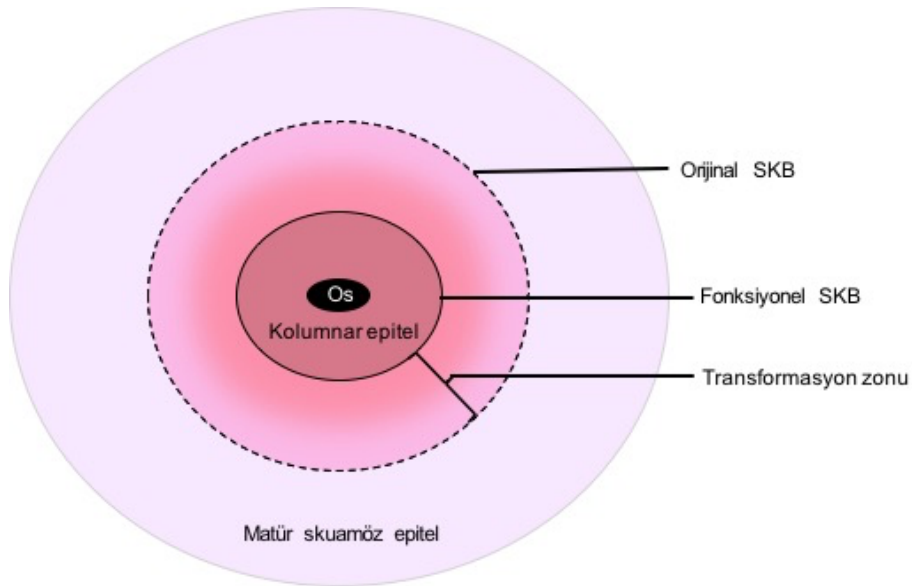
Şekil 2.2. A) Servikal Skuamöz Epitel, B) Atrofik Servikal Skuamöz Epitel

2.2.2. Kolumnar Epitel

Tek katlı, çekirdekleri bazalde yerleşmiş, uzun, tek tip, sitoplazmasında müsinöz damlacıklar içeren kolumnar epitel endoservikal kanalı döşemektedir (13). Seri histolojik kesitlere bakılınca çok az sayıdaki nöroendokrin hücre de kolumnar epitel hücreleri arasında izlenmektedir (14). Tek katlı olması nedeniyle altındaki stroma kolayca görülür ve muayenede damarlı kırmızı renkli görünmesini sağlar. Endoservikal salgılar hem apokrin hem de merokrin sekresyon şeklinde salgılanır. Serviksi ve vajeni ıslatan mukus salgılar. Ovulasyon öncesi östrojen etkisi altındaki endoservikal sekresyon bol miktarda, bol sulu, alkali pH'da ve spermin geçişini kolaylaştıracak yapıdadır. Ovulasyon sonrası progesteron etkisi altındaki endoservikal sekresyon ise azalmış, koyu kıvamlı, daha asidiktir dolayısıyla sperm ve başka hücrelerin geçişi için adeta bir bariyer görevi görür (5). Kolumnar epitel stroma içinde invajinasyonlar oluşturur. Mukozal katlantı ve kriptlerden oluşmasından dolayı muayenede pürüzlü bir görünümü vardır. Bu kriptlerin ağızlarının metaplazi nedeniyle tıkanması sonucu oluşan kistik yapılara da nabothi kisti adı verilir, ki muayenede nabothi kistlerinin görüldüğü alanlar daha sonra detaylı bahsedilecek olan transformasyon zonunu işaret etmektedir. Glikojen depolaması olmadığı için Lugol ile boyanmamaktadır.

2.2.3. Skuamo-Kolumnar Bileşke ve Transformasyon Zonu

Skumöz epitel ve kolumnar epitelin birleştiği sınırdır. Pubertal döneme kadarki süreçte görülen SKB'nin ilk haline orijinal SKB adı verilir. Orijinal SKB kadınların %70'inde eksternal os'ta yerleşim gösterir. Puberte sonrası reproduktif çağa girilmesiyle birlikte kadın genital organlarının anatomik olarak büyümesi, östrojen artışıyla birlikte endoservikal kanalın uzaması sonucu kolumnar epitel rölatif olarak ektoservikal doğru yer değiştirir. Bu duruma ektropiyon adı verilir. Yine östrojen artışı ile birlikte bu ektropiyon bölgesinde skuamöz metaplazi gelişmesi sonucu endoservikal kanala doğru yeni bir SKB meydana gelir, buna da fonksiyonel SKB adı verilir. Tariflenen bu iki SKB arası bölgeye ise transformasyon zonu (TZ) adı verilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Şematik olarak Serviks, SKB ve TZ

2.3. Servikal Metaplazi

Metaplazi matür bir dokunun yerini yine eşit derecede matür bir başka dokunun alması olarak tanımlanmaktadır. Servikal metaplazi müsin salgılayan kolumnar epitelin yerini çok katlı non-keratinize skuamöz epitelin almasıdır. Bu olay fiziksel,

kimyasal veya inflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyon ya da hormonal fonksiyon değişimine bağlı olarak gerçekleşen benign bir hadisedir.

Östrojen artışı ile birlikte skuamöz epiteldeki proliferasyonun artması, hücre içi glikojen depolarının artışı, bu glikojenin flora elemanları tarafından kullanılarak laktik asit açığa çıkarmasıyla birlikte vajen pH'sı asidik hale gelmektedir. Servikal metaplazi iki yolla oluşmaktadır. İlki asidik floranın subkolumnar rezerv hücrelerini uyarması ve diferansiyasyon göstererek skuamöz epitele dönmesi; ikincisi ise skuamöz epitelin direkt olarak kolumnar epitele doğru çoğalmasıdır. Servikal metaplazi geri dönüşümsüzdür: metaplaziye uğramış skuamöz epitel tekrar kolumnar epitel haline gelemez.

Servikal metaplazi gerçekleştiği tüm alanda aynı anda ve aynı hızda meydana gelmemektedir. Fonksiyonel SKB'ye yakın kısımlarda immatür metaplazik alanlar bulunurken orijinal SKB'ye yakın kısımlarda matür metaplazik alanlar görülür. Orijinal ve fonksiyonel SKB'ler arasında kalan, metaplazilerin olduğu alana transformasyon zonu (TZ) denmektedir. TZ, servikal kanserin ve preinvaziv lezyonlarının geliştiği bölgedir. Onkogenik HPV'nin TZ'deki immatür epitelleri persistan enfeksiyonu sonucu atipik metaplazik gelişim görülür. Atipik metaplazik hücreler çekirdek yapısı, kromozom içeriği, şekil, büyüklük gibi farklılıklar ile normal metaplazik hücrelerden ayrılır. Bu atipili hücrelerin çoğalma derecesine göre serviks kanserinin preinvaziv lezyonları meydana gelmektedir. Bunların bir kısmı normale dönebilirken; bir kısmı da kontrolsüz çoğalmaya devam ederek invaziv kansere dönüşebilmektedir.

2.4. Servikal Kanser ve Preinvaziv Lezyonlarının Risk Faktörleri

Serviks kanseri, GLOBOCAN 2018 verilerine göre kadınlarda kanserlerin %6,6'sı, kansere bağlı ölümlerin ise %7,5'ini oluşturmaktadır. Dünya genelinde bakıldığında ise en sık jinekolojik kanserdir. Yılda 570.000 yeni vaka ve 310.000 ölüm (%54,4 mortalite oranı) sayılarına bakıldığında her 2 dakikada 1 kadının serviks kanseri sebebiyle öldüğü görülmektedir (1). Ülkemizdeki durum ise jinekolojik kanserler içerisinde 3. sırada; kadınlarda görülen kanserler içerisinde 11. sırada yer almaktadır (2). Serviks kanserinin %99,7 sebebi HPV'dir (15). Serviks kanseri ve preinvaziv lezyonlarının risk faktörleri aşağıda verilmiştir:

- İlk cinsel ilişkide genç yaş (16'dan küçük yaş)
- Multiple cinsel partner
- Sigara
- Yüksek riskli erkek partner
- Yüksek parite
- Düşük sosyo-ekonomik durum
- İmmünsüpresyon
- Vulva/Vajen kanseri ya da intraepitelyal neoplazi öyküsü
- Oral kontraseptif kullanımı
- Genetik sebepler
- Irk

Ancak tüm bu risk faktörleri incelendiğinde ya direkt olarak HPV'ye maruziyeti arttırdıkları ya da HPV'nin konak hücrede persiste edebilmesini kolaylaştırdığı görülmektedir (16-19).

2.5. Serviks Kanserinin Önlenmesi

Serviks kanseri teorik olarak önlenbilir hatta elimine edilebilir bir hastalıktır. Primer korunma için aşı geliştirilmiştir, sekonder korunma için tarama programları mevcuttur ve tersiyer korunma için de preinvasiv lezyonların tedavisi yapılır (15, 20).

HPV aşıları, virüs benzeri partiküller içeren (DNA içermeyen boş kapsit) ancak virüsün yaptığı etkiye benzer şekilde immün sistemi uyararak HPV'ye karşı antikor üretilmesini ve uzun süreli HPV bağışıklığı kazanmasını sağlamaktadır. Aşılar HPV'nin L1 ve L2 kapsid proteinlerine karşı üretilmiştir. Günümüzde 3 çeşit HPV aşısı vardır: Bivalan (İkili), Kuadrivalan (Dörtlü), Nonavalan (Dokuzlu).

- Bivalan aşısı: HPV 16 ve 18

- Kuadrivalan aşısı: HPV 6, 11, 16, 18

- Nonavalan aşısı: HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58'e karşı koruyucudur.

2.5.1. Smear ile Tarama

Servikal kanser taraması için en eski ve en yaygın tarama yöntemi olan Pap-smear yöntemi 1900'lü yılların başlarında Dr. George Nicholas Papanicolaou tarafından vajinal hücrelerde menstrüel siklusla ilişkili değişiklikleri saptamak için

çalışılmıştır. Bu test, dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan bir tarama testidir. Zaman içerisinde kanser hücreleri olduğunu düşündüğü anormal hücreler saptaması üzerine serviks kanseri olduğu bilinen hastalardan da örnekler alıp karşılaştırmasıyla birlikte serviks kanserinin smear ile saptanabileceğini doğruladı. İlk zamanlarda gereksiz bir uygulama olduğu yönünde eleştiriler almasına rağmen 1941’de Dr. Traut ile birlikte ilk klinik çalışmasını yayınladı: ‘Çok erken evrede, gözle görülür değişiklikler ve semptomlar olmadan önce serviks kanseri tanısı konulabilir.’ Sonrasında milyonlarca kadının hayatı kurtulmuştur ve onun adına ithafen bu test Pap-smear şeklinde adlandırılmıştır.

Smear ile tarama başlangıcından itibaren %70 gibi bir tarama oranına ulaştıktan sonra tüm dünyada invaziv kanserin belirgin oranda azaldığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (21-23). Buna ek olarak smear ile taramanın diğer olumlu yönleri ise %97 gibi yüksek bir spesifite, düşük yalancı pozitiflik ve tek uygulamanın maliyet etkin olmasıdır (24, 25).

Smear serviks kanserini önleme konusunda bir devrim niteliği taşısa da etkin tarama yapılan ülkelerde insidansı ve mortaliteyi ciddi oranda azaltsa da hedeflenen ya da istenilen düzeye indirememiştir (1, 26). Özellikle sitopatolojik değerlendirmenin insan kaynaklarına bağlı olması, pek çok ülkede yeterince yetişmiş uzman olmaması smear programlarının yaygınlaştırılmasında önemli bir engel teşkil etmiştir. Buna ek olarak düşük sensitivite (~ %50), sık aralıklarla test tekrarı gerekliliği (maliyet etkinliğin kaybolması), yüksek yalancı negatiflik (%15-70) ve değerlendirme konusunda interobserver variabilitenin yüksek olması gibi sorunlar vardır (27). Tanısal uyum oranları negatif sitolojide %86, HSIL ve üstünde %80 iken; ASC-US’ta %15 ve LSIL’de %44 civarındadır (28). Smear ile ilgili hata ve yetersizlikler sadece değerlendirmesinde değil; örnek alımı, fiksasyon, transport, laboratuvar kalite denetimi gibi her bir aşamada da mevcuttur. Bir çalışmada smear yalancı negatifliği sebebi olarak %30 laboratuvar hatası olarak gösterilirken (29); ABD’de servikal kanser hastalarının %50’sinin smear yetersizliği veya yokluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (30).

Pap-smear alımı konusunda standardizasyon, 2001 yılında Amerikan Sitopatoloji Derneği kriterleri ile sağlanmıştır (31).

Amerikan Sitopatoloji Derneği Kriterleri (31):

1. Pap-smear son adet tarihinden 10-18 gün sonra alınmalıdır
2. Testten önceki 48 saat içinde
 - vajinal duş,
 - vajinal tampon, vajinal kontraseptif ajanlar veya ilaç kullanımı,
 - cinsel ilişki olmamalıdır.
3. Pap-smear ile birlikte hastanın
 - adı-soyadı (son 5 yıl içinde değişiklik varsa belirtilmelidir),
 - yaşı ve/veya doğum tarihi,
 - menstrüel durumu (Son adet tarihi, histerektomi, gebelik, postpartum, hormon replasman tedavisi vs.),
 - önceki anormal sitoloji veya biyopsi sonuçları ,
 - önceki tedaviler veya cerrahi girişimler,
 - risk durumu,
 - örneğin alındığı yer (serviks, vajen) belirtilmelidir.
4. Steril veya tek kullanımlık spekulum kullanılmalıdır.
5. Lubrikan kullanılmamalıdır (kayganlaştırıcı olarak ılık su kullanılabilir).
6. Hücrelerin spatula üzerinde kalmaması amacıyla tahta spatula veya pamuklu çubuk yerine plastik spatula kullanılmalıdır:
 - spatula 360 derece dönüşle kullanılmalıdır,
 - transformasyon bölgesi tam olarak görülmelidir,
 - fırça 45-90 derece dönüşle kullanılmalıdır.
 - I. İlk olarak spatula ile vajen ve ektoserviks örneği alınmalıdır.
 - II. Smear alınan sahanın dışında şüpheli bölge varsa, bu bölgeden ayrıca smear alınır.
 - III. Daha sonra fırça ile endoserviks örneği alınmalıdır.
 - IV. Uzunluğu boyunca camın yarısına fırça ile örnek yayılmalı, daha sonra camın diğer yarısına fırça yuvarlanarak örnek yayımına devam edilmelidir
 - V. Örnek yayımı sırasında fırçanın aşırı basıncı veya ileri geri farklı yönlere hareketlerinden kaçınılmalıdır.
 - VI. Smear hemen fikse edilmelidir
 - Süpürge tarzı fırçalarla hem ektoserviks hem de endoserviks örneği alınabilir.

- Fırça 360 derece ve 5 tur dönüşle kullanılmalıdır.
7. Uzunluğu boyunca cam üzerine fırçanın uzun aksı paralel olacak şekilde önce bir yüzü daha sonra aynı trase boyunca diğer yüzü üzerindeki hücreler yayılır.
8. Fiksasyon alkol içeren kap içinde yapılıyorsa;
- her örnek için ayrı kap ve ayrı solüsyon gerekir.
 - örnek kap içinde sürekli saklanabileceği gibi, 20-30 dakika alkol içinde tutulduktan sonra çıkartılıp havada kurutulabilir.
9. Fiksasyon sprej ile yapılıyorsa;
- bu amaçla üretilmiş sprejler kullanılmalıdır.
 - saç spreji kullanılmamalıdır.
 - sprej camdan 15-25 cm uzaklıkta kullanılmalıdır.
10. VCE preparatlarda, vajinal, servikal ve endoservikal örnekler aynı cama yan yana yayılır.
11. Vajinal ve ektoservikal örnekler aynı preparat üzerine yayılabilir ve endoservikal örnek ayrı bir preparata hazırlanabilir.
12. Tek preparat – çift preparat arasında maliyet ve iş gücü dışında, medikal açıdan üstünlük yoktur.

Smear alımındaki standardizasyon önlemlerine ek olarak Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 1996 yılında ThinPrep'in, 2003 yılında ise SurePath'in kullanımına izin verilmesiyle birlikte sıvı bazlı sitolojik yöntemlerin günlük klinik kullanıma girişi hızlanmıştır. Sıvı bazlı smear tekniğinde, smear klasik tariflenen şekilde alınır ancak lam üzerine yaymak yerine smear çubuğu kitin özel solüsyonu içine konulur. Laboratuvarda bu sıvıdan kan, mukus, debris gibi maddeler ayrıştırılmak suretiyle servikal hücreler filtrelenir. Bu şekilde filtrasyonla elde edilmiş hücreler lama yayılır. Özellikle konvansiyonel metotta daha çok görülen yetersiz smear raporlanmasını ve yalancı negatif test oranını anlamlı şekilde azaltmıştır (32, 33). Ancak yine de toplum tabanlı taramalarda konvansiyonel smeara göre belirgin üstünlük gösterememiştir (34).

2.5.2. HPV ile Tarama

Smear ile taramadaki temel amaç HPV'nin servikte meydana getirdiği hücresel değişiklikleri saptamakken; HPV ile taramada kanserin sebebi olan etkenin kendisi taranmaktadır. Bu noktada HPV'yi tanımak, kanser yapabilme potansiyeli yüksek olan tiplerini bilmek, kansere progresyon mekanizmasına ve sürecine hakim olmak önem kazanmaktadır. HPV, Papillomaviridae ailesinden, 50-55 nm çapında, zarfsız bir DNA virüsüdür ve tüm dünyada oldukça yaygındır. Cinsel yolla bulaşmaktadır. 200'ün üzerinde tipi olan HPV'nin özellikle HPV 16 ve 18 tipleri olmak üzere 14 tanesi yüksek onkojenik riskli HPV (hrHPV) olarak bilinmektedir. Sadece HPV 16 ve 18, servikal kanserlerin ve preinvaziv lezyonlarının %70'inden sorumludur (35). Bu nedenle dünya genelinde kabul görmüş HPV test kitleri başta 16 ve 18 dahil hrHPV tespiti yapmaktadır. HPV ile taramada sensitivite smear ile taramaya göre belirgin olarak daha yüksektir. HPV, konvansiyonel smear ve sıvı bazlı sitoloji ile taramaların karşılaştırıldığı 140.000 kadın ve 40 çalışmayı içeren 2017'de yayımlanmış bir derlemeye göre sensitivite sırasıyla %89,9; %62,5 ve %72,9 olarak bulunmuştur (24). Smear ile taramaya kıyasla ilk taramada %60 daha fazla CIN-3 ve kanser saptamaktadır. Sitolojik taramada görülen tanısal varyasyon çok daha düşüktür ve negatif HPV sonucu, negatif smear sonucuna göre daha güvenilirdir (27, 36). Sitolojiden bağımsız olarak HPV negatif olan bir kadında sadece smear ile taranmış ve smear negatif (normal) olan bir kadına göre 5 yılda CIN-3 ve kanser gelişme riski çok daha düşüktür. Bu durum taramayı daha seyrek yapma ve tarama etkinliğini artırma imkanı verir (36). 30 yaş altında HPV geçici enfeksiyon yapmaktadır. İnvaziv kanser çok nadirken çoğu CIN-2 ve CIN-3 lezyon da regrese olur (37). HPV ile taramada sensitivite ve negatif prediktif değer bu denli yüksekken; spesifite rölatif olarak düşüktür (24). Buna bağlı olarak daha yüksek yalancı pozitiflik, daha fazla kolposkopi ve daha fazla invaziv işlem ile sonuçlanmaktadır. Servikal kanser taramasına yön veren ASCCP, ACOG ve DSÖ gibi kuruluşlarla birlikte T.C. Sağlık Bakanlığı da HPV ile taramayı 30 yaşın üstünde önermektedir. HPV pozitif kadınlarda sitoloji ve genotiplendirmeye de düşük olan spesifitenin artırılması ve gereksiz kolposkopiye sevklerin azaltılması amaçlanmaktadır.

HPV ile tarama, smear ile tarama ve ko-test (hrHPV ve Smear beraber) avantajları ve dezavantajları ile birlikte yıllar içerisinde evrildikçe ülkeler de toplumsal

yapı, ekonomi, sağlık politikaları vb. etmenleri de göz önünde bulundurarak kendi tarama programlarını geliştirmektedir.

-Sitoloji temelli tarama;

-Sitoloji sonucuna göre refleks HPV çalışılması;

-HPV temelli tarama;

-HPV sonucuna göre refleks sitoloji

-Ko-test (hrHPV ve sitoloji beraber) şeklinde tarama metotları ÷lke dinamikleri ve gelişen bilimsel bilgiler ışığında ortaya çıkmışlardır.

Serviks kanseri taramasında dünya genelinde kabul görmekte olan tarama önerileri řu şekildedir:

- ASCCP/ACS/ASCP (2012):
 - 21-65 yaş arası tarama
 - 21-30 yaş arası 3 yılda bir sitoloji (Smear) ile
 - 30-65 yaş arası 5 yılda bir ko-test (tercihan) ya da 3 yılda bir sitoloji ile tarama önermektedir.
- USPSTF (2018):
 - 21-65 yaş arası tarama
 - 21-30 yaş arası 3 yılda bir sitoloji (Smear) ile
 - 30-65 yaş arası 5 yılda bir primer HPV ya da 5 yılda bir ko-test ya da 3 yılda bir sitoloji ile tarama önermektedir.
- ACS (2020):
 - 25-65 yaş arası tarama, 25 yaş üstü her kadında
 - 5 yılda bir primer HPV testi (tercihan) ya da 5 yılda bir Ko-test ya da 3 yılda bir sitoloji (Smear) ile tarama önermektedir.
- DSÖ: 30-49 yaş arası en az bir defa tarama
 - Ekonomik kaynaklar yeterli ise 3 yılda bir sitoloji veya 5 yılda bir HPV
 - Ekonomik kaynaklar yetersiz ise 3 yılda bir VIA (%3-5 Asetik Asit ile Vizüel İnceleme)
- Avustralya Modeli: HPV aşısı ulusal aşılama programına dahil edildi
 - 25-74 yaş arası 5 yılda bir primer HPV

- T.C. Sağlık Bakanlığı:
 - 30-65 yaş arası primer HPV ile tarama
 - HPV pozitifliği durumunda genotiplendirme ve refleks sitoloji

2.6. Serviksin Preinvaziv Lezyonlarının Sınıflandırılması

19. yüzyıl sonlarından itibaren bazı bilim insanları tarafından servikal hücrelerin incelenmesinde normal skuamöz epitelden farklılık gösteren hücrelerin varlığı fark edilmiştir. Fark edilen hücrelerden bazıları normal hücre yapısına göre benzer şekilde olup küçük nüanslarla ayrılırken; bazılarının atipikleştiği ve farklı şekil aldığı görülmüş ve 'Displazi' tanımı ortaya çıkmıştır. Atipik hücre sayısının normal skuamöz epitel oranına göre hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilmiştir. Patolojik terminolojide displazi, maligniteye ilerlemesi muhtemel benign hücreler anlamında kullanılırken; aynı zamanda servikal kansere birebir benzeyen ancak henüz bazal membranı aşmamış bir lezyon olan 'karsinoma in situ'da hücrelerin malign olduğu ancak bazal membranı aşmamasıyla ayrıştığı düşünülmüştür. Tüm bu histolojik çalışmaların sonucuna göre serviks skuamöz hücreli kanseri prekürsör lezyonları Hafif Displazi, Orta Displazi, Ağır Displazi ve Karsinoma in Situ olarak hafiften ağıra doğru bir sıralanma halini almıştır (5). Ancak devam eden çalışmalarda hem displazi hem de karsinoma in situdaki hücrelerin anöploidik DNA içeren ve monoklonal proliferasyon gösteren atipik hücreler olduğu bulunmuştur (38) ve ağır displazi ile karsinoma in situnun aynı lezyon olduğu kanaatine varılmıştır. Bu bilgiler ışığında 1973 yılında 4 basamaktan oluşan displazi sınıflaması 3 basamağa indirilmiş ve Servikal Intraepitelyal Neoplazi (CIN) sınıflaması ortaya atılmıştır. Tam kat epitelin tutulma oranına göre epitel tabakasının;

*1/3 tutulumu = CIN-1

*2/3 tutulumu = CIN-2 ve

*Tam kat tutulum = CIN-3 olarak sınıflandırılıp, bazal membranı aştığı zaman da invaziv kanser adını almaktadır. Bu sınıflama ile;

*Hafif Displazi = CIN-1

*Orta Displazi = CIN-2

*Ağır Displazi ve Karsinoma in Situ = CIN-3 olarak kabul edilmiştir.

Prekanseröz lezyonların daha iyi tanınması hangi lezyonun serviks kanserine hangi oranda ilerleyebileceğini ön görmek açısından önem kazanmıştır. Histolojik değerlendirme açısından çalışmalar bu yönde ilerlerken kanseri tanımak için yapılan sitolojik yöntemle entegrasyonu da ayrıca önemlidir. Serviksten sürüntü yoluyla alınan hücrelerin mikroskopik bulgulara göre nasıl raporlanacağı, kalite standartları ve raporda histolojik olarak farklı derecelerdeki lezyonları doğru predikte etmesi için Bethesda sistemi geliştirilmiştir.

2.6.1. Bethesda Sistemi

Serviks kanseri histolojik ve patofizyolojik özellikleri ile tanındıkça önlenebilir bir kanser olduğu konusu ortaya çıkmaya başlamıştır. Preinvaziv lezyonları tanımlanmış ve kansere gitme meyilleri ortaya konmuştur. Sitoloji temelli bir metot olan Pap-smear'in bulunması, kabul görmesi ve günlük kullanıma girmesiyle birlikte nasıl raporlanacağı sorusu gündeme gelmiştir. Bu doğrultuda 1988 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından Maryland eyaletine bağlı bir yerleşim yeri olan Bethesda'da Bethesda Sistemi geliştirilmiştir. 1991, 2001 ve son olarak 2014'te revize edilen sistem ile Pap-smear raporlamasının standardizasyonu amaçlanmıştır. 3 basamak halinde rapor edilmesini önermektedir:

- Spesimen Tipi (Konvansiyonel / Likit Bazlı /Diğer)
- Spesimen Yeterliliği (Yeterli / Yetersiz)
 - Yeterlilik TZ içerip içermemesi, kan ve inflamasyon içerme ve hücre sayısına göre karar verilir.
- Sonuç (Normal ya da Değil)
 - Normal = NILM (İntraepitelyal Lezyon ya da Malignite açısından Negatif)
 - Skuamöz ya da Glandüler orijin belirtilerek Epitelyal Anomaliler
- Yorum (Opsiyonel)
 - Non-neoplastik Bulgular (atrofi, metaplazi, keratozis vb.)
 - Reaktif hücre değişiklikleri (inflamasyon, radyasyon etkisi vb.)
 - Organizmalar (Trichomonas, Candida Spp, Bakteriyel Vajinozis, Aktinomiçes vb.)
 - CMV ve HSV etkisinde olan hücre değişiklikleri
 - 45 yaş üstü kadınlarda endometriyal hücre

2014 The Bethesda Sistemi: Epitelyal Hücre Anomalileri

Skuamöz Hücre

- ASC (Atipik Skuamöz Hücre)
 - ASC-US (Atipik Skuamöz Hücre – Önemi Belirsiz)
 - ASC-H (Atipik Skuamöz Hücre – HSIL ekarte edilemeyen)
- LSIL (Düşük dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)
- HSIL (Yüksek dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)
- Skuamöz Hücreli Karsinom

Glandüler Hücre

- AGC (Atipik Glandüler Hücre)
 - Endoservikal, endometriyal ya da orijini belirlenememiş (NOS)
- AGC (Atipik Glandüler Hücre), neoplazi lehine
 - Endoservikal ya da NOS
- AIS (Endoservikal Adenokarsinoma in Situ)
- Adenokarsinom

2.6.2. LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)

Sitolojik yöntem ile skuamöz epitelyal hücre anomalisi (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL) saptanması üzerine alınan biyopsi materyalinden histolojik olarak CIN terminolojisine göre Normal, CIN-1, CIN-2, CIN-3 veya invaziv kanser tanısı konulabilir. Hastalığın patogenezi ve progresyonu aydınlatıldıkça CIN-1 lezyonların takip edilebileceği, CIN-3 lezyonlarda tedavi gerekliliği görülmüş olup arada kalan CIN-2 lezyonların progresyonunun heterojen olduğu görülmüştür. 2012 yılında LAST Projesi kapsamında alt anogenital sistemin skuamöz terminolojisinin standardize edilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda bazı adımlar atılarak servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) terminolojisinden de aşına olunan ‘-IN’ son eki serviks, vajen, vulva, penis, skrotum, anal, perianal lezyonlara adapte edilmiştir (CIN, VaIN, VIN vb.). 3 aşamalı olarak bilinen preinvaziv lezyonlar, düşük ve yüksek riskli (LSIL ve HSIL) olmak üzere 2 aşamalı olacak şekilde gruplanmıştır. Bu gruplamayı adapte edebilmek için CIN-2 olgularına p16 immünohistokimya boyası uygulanıp pozitif olanlar HSIL;

negatif olanlar LSIL kabul edilmiştir. Düşük riskli grubu (LSIL) takip; yüksek riskli gruba (HSIL) ise müdahale etme önerisi gelmiştir (Tablo 2.1.). (39)

Tablo 2.1. Terminolojilerin Karşılaştırılması

Displazi Terminolojisi	CIN Terminolojisi	LAST Terminolojisi
Normal	Normal	
Hafif Displazi	CIN-1	
Orta Displazi	CIN-2 p16	LSIL
Ağır Displazi	CIN-3	HSIL
Karsinoma in Situ		

2.7. HPV (Human Papilloma Virüs) Tanımı ve Tiplendirilmesi

Human Papilloma Virüs, Papillomaviridae familyasının alfa grubunda yer alan bir virüs çeşididir. Filogenetik sınıflama viral genomik sekans ya da spesifik subgenomik segmentlere göre yapılmaktadır. Doğada çok yaygın şekilde dağılmıştır. Sığır, köpek, tavuk, tavşan, geyik ve son olarak insan papilloma virüs çeşitleri Papillomaviridae familyasının ayrı birer kollarıdır. Alfa papilloma virüs grubunun çok sayıda kolu ve her bir kola bağlı çok sayıda HPV tipi bulunmaktadır ve Papillomaviridae ailesindeki en büyük gruptur. Alfa papilloma virüs grubu içinde en önemli kolları HPV 16'nın olduğu A7 kolu ve HPV 18'in olduğu A9 koludur (40).

Papilloma Virüslerin yaklaşık 300 milyon yıllık bir geçmişinin olduğu tahmin edilmektedir. Birçok başka virüsten farklı olarak viremi yapmamakta; kültürde ya da başka hayvanda üretilmemektedir. Günümüzde 218 genotipi saptanmış olup bu genotipleme majör kapsit proteini olan L1'in kodlandığı gen bölgesi karşılaştırarak yapılır (41). Bu 218 HPV tipi içinden yaklaşık 40 tanesi anogenital traktı enfekte edebilir, bunlar içinde yaklaşık 20 tanesi nispeten daha sık görülmektedir. Başta anogenital siğillerin en sık sebebi olan 6 ve 11 olmak üzere HPV 6, 11, 42, 43 ve 44 düşük onkojenik riskli kabul edilmektedir. Servikal kanserlerin %70'inin sebebi olan HPV 16 ve 18'in başı çektiği 15 tanesi de (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 73) serviks kanseri için yüksek riskli kabul edilmektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tipleri

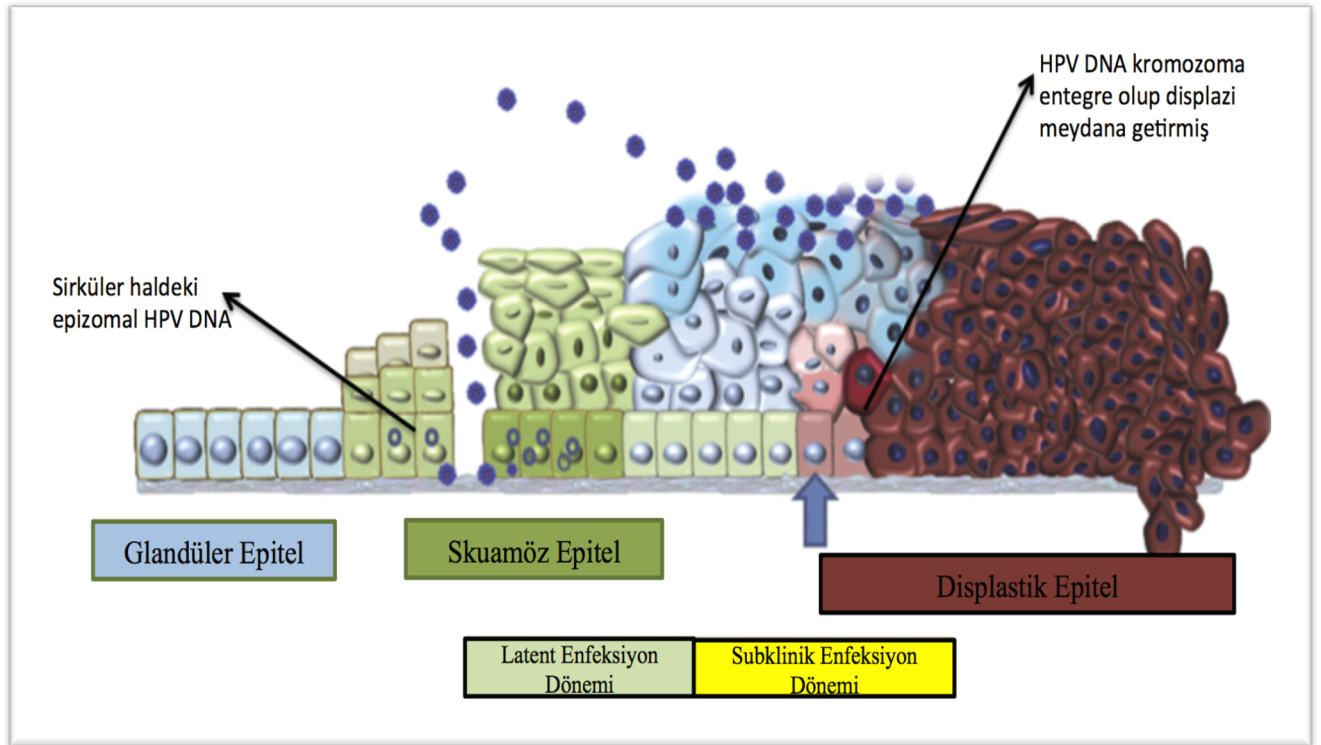
Onkojenik Risk	HPV Genotipi
Düşük Risk	6, 11, 42, 43, 44
Yüksek Risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73

Papilloma virüsler çift sarmallı DNA içeren, ikozahedral kapsite sahip, 45-55 nm çapında bir virüs çeşididir. Virüsün dış protein kılıfı majör ve minör olmak üzere iki proteinden oluşmaktadır. Genomu ise erken (Early = E), geç (Late = L) ve uzun kontrol bölgesi (Long Control Region = LCR) isimli 3 bölgeden oluşmaktadır. LCR bölgesi replikasyon kontrol etmede rol almaktadır. E bölgesinden viral replikasyondan sorumlu E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 isimli erken proteinler kodlanırken; L bölgesinden majör ve minör kapsiti meydana getiren kapsit proteinleri kodlanmaktadır. (L1→Majör, L2→Minör kapsit proteini) HPV genomu hücre DNA'sına kovalent bağ ile bağlanarak kanserojen potansiyeli kazanır. E1 proteini DNA yapısına girmesini sağlayan Helikaz aktivitesine sahiptir; E2 ise HPV'nin başlıca onkojenik proteinleri olan E6 ve E7 proteinlerinin üretimini kontrol etmektedir. E6 ve E7 onkojenik etkilerini tümör süpresör gen proteinler olan p53 ve Retinoblastoma (Rb) bağlanarak yapmaktadır. E6→p53'e bağlanarak etkisini baskılar ve hasar onarımı yapılamaz; E7→Rb'a bağlanarak etkisini artırır ve hücreyi sentez basamağına girmeye zorlamaktadır. Sonuç olarak sınırsız proliferasyon ve apoptoz inhibisyonu meydana gelmektedir.

HPV'nin yaşam siklusu yüzde yüz olmasa da büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Epitelotrofik bir virüs olan HPV özellikle enfekte etmek için bazal hücreye ya da bazal hücre benzeri immatür skuamöz hücrelere ulaşmaya ihtiyaç duymaktadır. Çok küçük boyutları sayesinde epitel tabakasında oluşan küçük defektlerden geçerek bazal tabakaya ulaşmaktadır. Hücreye girdikten sonra latent enfeksiyon adı verilen bir döneme girer. Latent enfeksiyon döneminde hücre nükleusunda, epizom adı verilen az sayıda, serbest, sirküler formda HPV genomu kalmaktadır. Bu dönemde hücre her ne kadar enfekte de olsa histolojik olarak bulgu saptanmamaktadır. Latent dönemden sonra prodüktif dönem ya da subklinik enfeksiyon dönemine geçerek host kromozomundan bağımsız olarak bazal hücreden yüzeye doğru hücre çoğalması başlar. Bu süreçte alınan sitolojik örneklerdeki değişiklikler çoğunlukla matür

intermediyer ve süperfisiyal hücrelerde görülmektedir. Bu değişiklikler binükleasyon; geniş ve hiperkromatik nükleus; koilositik değişikliklerdir. Bu hücrel değişiklikler LSIL’de izlenmektedir. Bir sonraki aşamada ise host kromozomuna entegre olan ve sıkı kovalent bağlarla bağlanan HPV, E6 ve E7 proteinleri sayesinde p53 ve Rb üzerinden hücreyi malign transformasyona uğrama konusunda savunmasız bırakmaktadır. Nükleus büyük ve hiperkromatik, sitoplazma küçülmüş ve nükleus/sitoplazma oranı belirgin azalmıştır. (Şekil 2.4.)

HPV enfeksiyonu sonrası çoğunlukla görülen durum HPV’nin dokudan klirensidir (Transient enfeksiyon). Neoplazi gelişmesi oransal olarak çok daha nadir olup, persistan enfeksiyon gerekmektedir. Yukarıda bahsi geçen Latent dönem ve Subklinik enfeksiyon döneminde bu rezolüsyon daha çok olmakla birlikte yüksek dereceli enfeksiyonlarda dahi gerileme olmaktadır.



Şekil 2.4. HPV- Hücrel Değişim (42).

2.8. Anormal Servikal Sitolojinin Değerlendirilmesi

Servikal sitolojik sonuçların rapor edilmesi konusunda Bethesda sistemi; biyopsi materyalinin raporlanması konusunda displazi terminolojisi, CIN terminolojisi ve LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) detaylıca anlatılmıştır.

Öncelikle klinisyenin sitolojik anormallikler ile histolojik anormallikler arasındaki fark ve uyum konusunda bilgileri oturmuş olmalıdır. Sadece sitolojik anormalliğe göre direkt tedaviye geçiş çok nadirdir. Genel hatlar itibariyle smear sonucu, kolposkopik izlenim ve histolojik tanı uyumlu olmalıdır. Ancak tam uyumlu olmadığı durumlar da mevcuttur. En önemli amaçlardan biri sitoloji ile preinvaziv histolojik lezyonları tespit edip erken tedavi ve/veya yakın takip kararını verebilmektir. Bu kapsamda histolojik olarak saptanan lezyonların da kansere gidiş oranı Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Servikal Intraepitelyal Neoplazilerin (CIN) Normal, Kansere ve CIN-3'e Gidişatı

	CIN-1	CIN-2	CIN-3
Normale Regresyon	%60	%40	%30
Persistans	%30	%35	%48
CIN-3'e Progresyon	%10	%20	–
Kansere Progresyon	< %1	%5	%22

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığına bağlı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kansere Dairesi tarafından başarılı bir şekilde primer HPV bazlı tarama yürütülmektedir. Hedef 30 yaşında başlayıp 65 yaşında biten toplum tabanlı taramadır. HPV negatif olması durumunda 5 yılda bir tarama devam edilir. HPV pozitifliği durumunda sitoloji ve HPV genotiplendirme bakılarak: anormal sitoloji varsa ve/veya HPV 16-18 pozitifliği varsa kadın hastalıkları ve doğum uzmanına sevk edilir. Sitoloji normal ve HPV 16-18 dışı pozitiflik varsa 1 yıl sonra test tekrarı yapılır. Aşağıda anormal smear sonuçlarının uluslararası literatürde kabul görmüş olan ASCCP'ye göre yönetiminden bahsedilecektir (43). Bu tezin çalışma kapsamı doğrultusunda 30-65 arası olup, histerektomize veya gebe olmayan hasta grubunu kapsayan yönetim planı anlatılacaktır.

2.8.1. ASC-US

Atipik Skuamöz Hücreler, önemi belirsiz anlamındaki sitoloji sonucudur. Düşük ya da yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine dahil edilemeyen anormal hücrelerdir. Anormal sitoloji sonuçları içerisinde en sık raporlanan sonuçtur (44). Smear'ı ASC-US olan kadınların kolposkopik biyopsilerinde yaklaşık %3-5 civarı histolojik CIN-3 saptanmaktadır (5). ASC-US

saptanan kadınlarda ya 1 yıl sonra smear tekrarı ya da (tercihan) HPV testi yapılması önerilir. HPV negatifliği durumunda 3 yıl sonra Ko-Test yapılması önerilirken, HPV pozitifliğinde tipinden bağımsız şekilde kolposkopi yapılması önerilmektedir.

2.8.2. LSIL

Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon anlamındaki sitolojik sonuca göre hastanın HPV testi negatifse (tercihan) 1 yıl sonra Ko-Test önerilir veya kolposkopi önerilir. HPV testi yapılmıyorsa veya tipinden bağımsız şekilde pozitifse kolposkopi yapılması önerilmektedir.

2.8.3. ASC-H

Atipik Skuamöz Hücreler, HSIL ekarte edilemez anlamındaki sitoloji sonucudur. Sitolojik değişiklikler HSIL’i çağrıştırmaktadır ancak tam tanı için yeterli değildir. Valide edilmiş laboratuvarlarda ASC-US raporlama oranı %5’lere ulaşırken ASC-H raporlama oranı ortalama %0,3 civarındadır (45). Smear’ı ASC-H olan kadınların kolposkopik biyopsilerinde yaklaşık %68’e varan histolojik CIN-3 saptanmaktadır (5). ASC-H saptanan kadınlarda HPV olması ya da olmaması fark etmeksizin direkt kolposkopi önerilmektedir.

2.8.4. HSIL

Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon anlamındaki sitolojik sonuca göre HPV olması ya da olmaması fark etmeksizin kolposkopi + ECC ya da ivedilikle gör ve tedavi et (LEEP) prosedürü önerilmektedir. Smear’ı HSIL olan kadınların kolposkopik biyopsilerinde %53-97 civarında histolojik CIN-3 saptanırken; %2 civarında ise invaziv kanser saptanmaktadır (46). ASC-US ve LSIL büyük çoğunlukla takip ya da basit eksizyonel prosedürlerle kontrol altında tutulabilen benign ya da düşük dereceli histolojik sonuçları predikte ederken; HSIL smear sonucu olan kadınlarda servikal kanser açısından dikkatli olunmalıdır; seri sitoloji ve/veya HPV test tekrarının yönetimde yeri yoktur.

2.8.5. AGC

Servikal kanserlerin tama yakın çoğunluğu skuamöz hücre kökenlidir. Klinik pratikte Atipik Glandüler Hücreler anlamına gelen sitoloji sonucunun değerlendirilmesinde nadir görülmesinin de etkisiyle sitologlar endoservikal displazi, endoservikal AIS, endoservikal adenokarsinom ya da endoservikal kriptlere de uzanım gösteren HSIL'i birbirinden ayırmakta zorluklar yaşayabilmektedir (5). Nitekim smearı AGC olan kadınların ortalama %30'unda da histolojik CIN-3 saptanmaktadır. Ayrıca endometrial patolojilerin çıkma olasılığının da yüksek olduğu göz ardı edilmemelidir. Bu sebeple kolposkopi ve ECC direkt ve beraber önerilirken; 35 yaş üstünde, anormal uterin kanama varlığında ya da endometrial neoplazi şüphesinde endometrial biyopsi de yapılması önerilmektedir.

2.9. Kolposkopi

Kolposkopi esasen antik Yunancada köken alan kolpos (Vajen) ve skopos (Bakmak) sözcüklerinden türemiştir ve vajene bakmak anlamına gelmektedir. Alman bilim insanı Hans Hinselmann tarafından bulunmuş olup serviks, vajen ve vulvanın 40 kata kadar büyük büyütmeyle incelenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Gerekli olduğu durumlarda kolposkopi eşliğinde şüpheli alanlardan biyopsi alınır; sitolojik, kolposkopik ve histolojik veriler birlikte değerlendirilerek hasta adına en doğru yaklaşım yapılması amaçlanır. Servikal kolposkopinin spesifik olarak amacı serviks üzerinde, transformasyon zonunda ve/veya endoservikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, preinvaziv lezyonların varlığının araştırılması ve gereklilik durumunda biyopsi alınacak alanların tespit edilmesidir (9). 86 makalenin incelendiği bir meta-analize göre sensitivitesi %87-99 arasında saptanırken; spesifitesi ise %23-87 aralığında saptanmıştır.

2.9.1. Kolposkopi Endikasyonları

Servikal kolposkopinin dünya genelinde kabul görmüş en önemli endikasyonu smear anormalliği ve/veya HPV 16-18 pozitifliğidir. Bunlar dışında kabul görmüş en yaygın endikasyonlar şunlardır:

- İnspeksiyonda ya da palpasyonda servikste anormallik izlenmesi

- Post koital kanama
- Daha önce cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- CIN tedavisinin takibi
- Fetal hayatta DES (Diethylstilbestrol) maruziyeti
- Sitolojik değerlendirme imkanı olmayan merkezlerde tanı/tedavi amaçlı

2.9.2. Kolposkopi Tekniği

Hasta rutin jinekolojik muayene pozisyonu olan litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genitalin dikkatlice muayene edilmesi sonrası bir spekulum yardımıyla serviks vizualize edilir. Öncesinde hastanın medikal anamnezi gözden geçirilip kolposkopi endikasyonu doğrulanır. Kolposkopi acil bir işlem değildir. Bu sebeple hastanın kanamasız döneminde yapılır, bu açıdan hastaya hemen adet bitimi sonrasında randevu planlanır. Varsa kolposkopi öncesinde alt veya üst genital trakt enfeksiyonları ya da atrofi tedavi edilir. Siklus gününe göre gebelik testi yapılır (9).

Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajen ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir ve mukus fazlalığı pamuklu çubuk yardımıyla yavaşça uzaklaştırılır. Önce serviks varsa salin ile temizlenir. Bu uygulama damar yapılarını belirginleştirecektir. Aynı zamanda yeşil filtre de bu görünümü daha iyi hale getirir. Bu ilk incelemeden sonra yine bir pamuklu çubuk vasıtasıyla %3-5 asetik asit (Servikse %3, vajene %5 uygulanır.) uygulanıp 60-90 saniye beklenir ve üst vajen ve serviks tekrar incelenir. Anormal epitel gri-beyaz bir görünüm alır ve buna 'aseto-beyaz etki' adı verilir. Aseto-beyaz etkinin temeli anormal hücrelerdeki artmış çekirdek içeriğinden dolayı, proteinin asetik asit tarafından geçici olarak koagüle ve presipite olması sebebiyle ışığın yansımından kaynaklanmaktadır. Bu etki yaklaşık 30-40 saniye kadar sürer. O nedenle Asetik asitin tekrar uygulanması gerekebilir. Daha sonra detaylı anlatılacak olan normal ve anormal kolposkopi bulguları asetik asit uygulaması altında tariflenmiştir. Asetik asit uygulaması sonrası lezyon varlığı, beyazlaşma hızı, beyazlığın yoğun (dens) olup olmaması, sınırlarının düzensizliği vs. bulgular bunlardan bir kaçıdır.

Asetik asit uygulaması sonrasında kolposkopi işlemi genel olarak tamamlanmış olur. Her kolposkopide kullanımı şart olmasa da Lugol (Schiller) solüsyonu uygulanır. Lugol; %1 iyot ve %3 potasyum iyodür karışımı bir solüsyondur.

Glikojenden zengin hücreler iyodu tutarak koyu kahverengi-siyah renkte boyanırken (Lugol pozitif, Schiller test negatif); kolumnar epitel ve anormal skuamöz epitel glikojenden fakir olduğu için boyanmayacaktır (Lugol negatif, Schiller test pozitif). Lugol uygulamasının en önemli yeri lezyon varlığında biyopsi, LEEP ya da konizasyon öncesi sınırları belirlemektir.

2.9.3. Kolposkopi Terminolojisi ve Yeterli Kolposkopi

Genel olarak kolposkopik görünüm normal, anormal ve yeterli, yetersiz olarak değerlendirilmektedir. Kolposkopik değerlendirmede üç temel ve önemli basamak raporlanmalıdır: serviksin tam vizualize edilmesi, SKB'nin görülmesi ve TZ'nin vizualize edilmesidir.

Serviks tam olarak görülmelidir; görülmemesi ya da inflamasyon, kanama gibi kısıtlayıcı durumların varlığı rapor edilmelidir. İnflamasyon, kanama ya da herhangi bir sebeple serviksin tam vizualize edilemediği durumlarda kolposkopi yetersiz olarak değerlendirilmelidir.

Serviksin tam vizualize edilmesi aşaması sonrası bir sonraki basamak skuamokolumnar bileşkenin (SKB) ve transformasyon zonunun (TZ) izlenmesidir. SKB; tam veya parsiyel olarak izlendi ya da izlenmedi şeklinde rapor edilmelidir. Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) transformasyon zonunu 3 tip olarak sınıflandırmıştır. Tip-1 TZ ektoservikal yerleşimli, tam görülen tiptir. Tip-2 TZ endoservikal komponent içerir ancak yine de tam vizualize edilir. Tip-3 TZ ise endoservikal komponent içerir ve tam vizualize edilemez. Tip-2 ve Tip-3 TZ'lerin değişken oranlarda ektoservikal komponentleri vardır. SKB ve TZ'nin tam olarak vizualize edilemediği durumlarda (Tip-2 ve Tip-3 TZ) endoservikal spekulum yardımıyla tam değerlendirilmeye çalışılır. SKB ve TZ'nin değerlendirilemediği durumlarda kolposkopi yine yetersiz olarak rapor edilmelidir.

2.9.3.1. Normal Kolposkopik Bulgular

Orijinal skuamöz epitel, orijinal kolumnar epitel ve normal görünümlü TZ izlenmelidir. Orijinal skuamöz epitel pembe yüzeyli izlenir ve asetik asit uygulaması sonrası renk değişikliği olmamaktadır. TZ'de ise nabothi kistleri ve düzenli damar yapıları izlenir.

2.9.3.2. Anormal Kolposkopik Bulgular

IFCPC terminolojisine göre normal olarak değerlendirilmeyen bir servikal incelemede genel prensip olarak lezyonun lokalizasyonu TZ içinde-dışında olduğu belirtilir. Saat kadranına göre yeri lezyonun büyüklüğü, lezyonun kapladığı servikal kadran sayısı, servikste kapladığı alan yüzdesi belirtilmelidir. Bunlara ek olarak anormal bulgular da Grade 1 (Minör), Grade 2 (Majör) ve non-spesifik lezyonlar olarak üç grupta toplanmıştır (9).

Tablo 2.4. IFCPC Servikal Kolposkopi Terminolojisi

Genel Değerlendirme		<ul style="list-style-type: none"> • Yeterli/Yetersiz (Yetersizse kanama, skar vb. gibi sebep belirtilir.) • SKB vizualizasyonu (Tam görüldü, Parsiyel görüldü, Görülemedi) • TZ tipi (Tip 1,2,3) 	
Normal Kolposkopi Bulguları		Orijinal Skuamöz Epitel <ul style="list-style-type: none"> • Matür/Atrofik Kolumnar Epitel <ul style="list-style-type: none"> • Ektopi Metaplastik Skuamöz Epitel <ul style="list-style-type: none"> • Nabothi kistleri • Kript ağızları Gebelikte Desiduozis	
Anormal Kolposkopi Bulguları	Genel Prensipler	Lokasyon <ul style="list-style-type: none"> • TZ'nin içinde ya da dışında • Saat kadranına göre pozisyonu Boyut <ul style="list-style-type: none"> • Kaç kadranı kapladığı • Serviksin yüzde olarak ne kadarını kapladığı 	
	Grade 1 (Minör)	İnce aseto-beyaz epitel İrregüler coğrafi sınır	İnce mozaik, İnce punktuasyon
	Grade 2 (Majör)	Dens aseto-beyaz epitel, Hızlı beyazlanma Manşet biçimli bez (kript) ağızları	Kaba mozaik Kaba punktuasyon Keskin sınır İnternal sınır belirtisi Ridge belirtisi
	Non-spesifik	Lökoplaki (keratozis, hiperkeratozis), Erozyon Lugolle boyanma (Schiller Testi): Boyanıyor/Boyanmıyor	
İnvaziv Kanser Şüphesi		Atipik damarlanma Ek Bulgular: Frajil damarlar, İrregüler yüzey, Egzofitik lezyon, Nekroz, Ülserasyon (Nekrotik), Gross neoplazi	
Diğer Bulgular		Konjenital TZ, Kondilom Polip (Endoservikal/Ektoservikal) İnflamasyon	Stenoz, Konjenital anomali, Tedavi sonrası değişiklikler, Endometriozis

Aseto-beyaz Epitel: Basit kolposkopik muayene ile görülmeyip asetik asit uygulaması sonrası 60-120 saniye bekledikten sonra meydana gelen beyaz lezyonlar şeklindeki görünüm. Beyazlanma hızı, lezyonun yüzeiden kabarık olup olmaması ve dens beyaz (istiridye beyazı) şeklinde olup olmaması belirtilmelidir. Anormal TZ'nin en yaygın bulgusu olarak kabul edilse de CIN için spesifik değildir. İyileşmekte olan epitelde ve immatür skuamöz metaplazide de görülür.

Lökoplaki (Hiperkeratoz): Asetik asit uygulanmadan önce görülen beyaz plaklardır. Epitel tabakası üzerindeki keratin tabakası nedeniyle oluşur. Normal serviks skuamöz epiteli, non-keratinize çok katlı yassı epitel formasyonundadır. HPV, CIN, kanser; diyafram, pessier, tampon kullanımı; kronik travma vb. gibi çok sayıda sebebi olabilir. Ancak günümüzde en önemli sebebi HPV enfeksiyonu kabul edilmektedir ve lökoplaki alanından biyopsi alınmalıdır.

Punktüasyon: Normal epitel tabakasının düzgün kapiller yapıları bulunmaktadır. Displastik süreç başladığı zaman benzer paralellikte damar yapıları da oluşmaktadır. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları kolposkopik incelemede nokta nokta bir görünüm alır ve buna punktüasyon adı verilir. Punktüasyonun ince veya kaba olması da lezyonun derecesi ile ilişkili olduğu için belirtilmelidir.

Mosaizm: Bir üst paragrafta punktüasyon görülme mantığına paralel şekilde meydana gelen, aseto-beyaz epitel bloklarının etrafını sararak bir ağ oluşturan bu damar yapıları kolposkopik incelemede mozaik bir görünüm şeklinde ortaya çıkmaktadır. Yine punktüasyona benzer şekilde ince ya da kaba olması lezyonun derecesi ile paralellik göstermektedir ve bu sebeple belirtilmelidir.

Atipik Damarlanma: Tüm vücutta olduğu gibi servikste de damarlanmanın bir sistematiği mevcuttur. Büyük arterlerden küçüklere dallanarak kapiller ağlarda sonlanır; küçükten büyüğe doğru venöz yapılar şeklinde birleşerek devam etmektedir. Ancak displastik süreçle birlikte meydana gelen anormal damar yapılarında bu simetri ve sistematik kaybolmaya başlar. Genellikle düzensiz ve horizontal seyredip kısa dallanmalar yaparlar. İnterkapiller mesafe normalde ortalama 50-200 mikrometre arasındadır. Displazide bu mesafe artar, displazi derecesi arttıkça mesafe de paralel olarak artmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni

Türkiye Cumhuriyeti’nde bulunan 81 ilde Şubat 2018 – Şubat 2019 tarihleri arasındaki 1 yıllık süreçte 10.944 hastanın verisi toplanmıştır. Çalışma popülasyonunu, T.C. Sağlık Bakanlığı’na kayıtlı olan tüm kolposkopi merkezlerinden T.C. Kanser Daire Başkanlığı’na bildirilmiş olan HPV pozitifliği ve/veya anormal Pap-smear sonucu saptanan hastalar oluşturmaktadır. Verilerdeki tutarsızlık ve eksiklikler nedeniyle 976 (%86) hasta, takipteki aksaklıklar nedeniyle 142 (%12,5) hasta ve diğer nedenlerle 18 (%1,5) hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

3.2 Araştırmada Verilerin Toplanması

Verilerin toplanması amacıyla tarafımızca oluşturulan “Kolposkopi Değerlendirme Formu” (EK-1), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Türkiye Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Derneği (TRSCCP) tarafından onaylanarak Ocak 2018’de T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığına sunulmuştur. Güncel literatüre uygun şekilde hazırlanan kolposkopi takip formu, 81 ilde Bakanlığımızın tarama sonrası teşhis merkezlerine (referans kolposkopi merkezleri) tebliğ edilmiştir ve HPV pozitifliği ve/veya anormal Pap-smear testi olan hastalar için bu formun eksiksiz doldurulması ve düzenli aralıklarla T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı’na gönderilmesi istenmiştir. Kolposkopik muayene yapan hekimi tarafından bu form prospektif olarak doldurulmuş olup 3 aylık aralıklarla Kanser Daire Başkanlığı’na iletilmiştir.

Sağlık Bakanlığı her bir hasta için toplanan formlardan elde ettiği bilgileri kuruma ait bir veri bankasında depolamaktadır. Bu verilerin değerlendirilmesi ve raporlanması için Sağlık Bakanlığı’ndan resmi izin alınmıştır (EK-2). Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul izni sonrası ise veriler tarafımıza elektronik olarak şifrelenmiş, şifresini sadece sorumlu araştırmacının bildiği bir USB bellek ile verilmiştir. Tüm analizler internet erişimi yapılamayan bir bilgisayar ile yapılmış ve USB bellek sadece bu bilgisayarda çalıştırabilmek üzere tanımlanacaktır. Bu şekilde verilerin üçüncü şahıslarla paylaşılmasının önüne geçilecektir. Tarafımıza ulaştırılacak veriler içerisinde hiçbir hastanın kişisel verisi bulunmamaktadır.

EK-1: Kolposkopi Değerlendirme Formu

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI KANSER DAİRE BAŞKANLIĞI
KOLPOSKOPİ DEĞERLENDİRME FORMU

TC KİMLİK NO:

AD SOYAD:

HPV: POZİTİF () / NEGATİF ()

HPV TİPİ:

SİTOLOJİ SONUCU:

YAPILAN:

	TARİH	SONUÇ
A) SMEAR İLE TAKİP		
B) HPV İLE TAKİP		
C) SMEAR + HPV İLE TAKİP		

D) KOLPOSKOPİ: EVET () / HAYIR ()

- | | |
|------------------------------------|----------------------|
| a) Kolposkopik muayene yeterli mi? | EVET () / HAYIR () |
| b) Transformasyon zonu görüldü mü? | EVET () / HAYIR () |
| c) Punch biyopsi alındı mı? | EVET () / HAYIR () |
| d) Alınan punch biyopsi sayısı: | 1() 2() 3() ≥4() |
| e) Gör ve tedavi et uygulandı mı? | EVET () / HAYIR () |
| f) ECC: | EVET () / HAYIR () |

NİHAİ PATOLOJİ SONUCU:

NİHAİ TEDAVİ:

- a) Takip
- b) Gör ve Tedavi et
- c) LEEP
- d) Soğuk Konizasyon
- e) Histerektomi

3.3 İstatistiksel Analiz

HPV genotipi dağılımları hesaplaması yapılırken Türkiye Cumhuriyeti'ni yansıtmaya açısından oldukça güçlü olan ve primer amacı Türkiye Cumhuriyeti servikal kanser tarama programını değerlendirmek olan iki makale referans alınmıştır (3, 47). Gültekin ve ark.'larının 2020 yılında yayınladığı makalenin hesaplama yöntemi baz alınmış ve çalışmamızda çoklu HPV pozitiflikleri olan hastalar her bir hrHPV tipi için tekrar sayılmıştır (47). Yüksek riskli HPV grubundan olmayan kalan HPV tipleri ise tamamı "Diğer" grubuna alınmıştır.

SPSS 21.0 Veri Tabanı Kullanılarak epidemiyolojik bilgilere yönelik çapraz tablolar yapılacak, tanımlayıcı istatistikler hazırlanacak, grup karşılaştırmalarında Ki-Kare ve Student-t testleri kullanılmıştır.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.03.2020 tarihinde GO 20/60 kayıt numarası ile onay alınmıştır. Karar No: 2020/06-38 (EK-3).

4. BULGULAR

Tablo 4.1’de çalışmada değerlendirilen 9808 hastanın yaş, kolposkopi merkezi, bölge, HPV tipi ve smear sonucu verilmiştir. Değerlendirmeye alınan 9808 hastanın yaşları 30-65 yaş arasında olup yaş ortalaması $43,1 \pm 8,7$ ’dir. Hastalar 30-40 arası, 41-50 arası ve 51-65 yaş arası olmak üzere üç gruba ayrıldığında 30-40 arası yaş grubu %46,6 (n=4571) oranla çoğunluğu oluşturmaktadır. 50-65 yaş arası grup ise %22,4 (n=2194) oranla en az kısmı oluşturmaktadır.

Form gönderen kolposkopi merkezleri değerlendirildiğinde büyük çoğunluğunu devlet hastaneleri (%56,6; n=5549) ve üniversite hastaneleri (%39,9; n=3917) oluşturmaktadır. %3,2 (n=309) özel hastanelerden gelirken %0,3 (n=31) özel muayenehanelerden gelmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaş, Kolposkopi Merkezleri ve Bölge Dağılımı Özellikleri (n=9808)

	n (%)
Yaş (yıl), ortalama±standard deviasyon	43,1±8,7
30-40 Yaş	4571 (46,6)
41-50 Yaş	3043 (31,0)
51-65 Yaş	2194 (22,4)
Kolposkopi Merkezleri	
Devlet Hastanesi	5549 (56,6)
Üniversite Hastanesi	3917 (39,9)
Özel Hastane	309 (3,2)
Özel Muayenehane	31 (0,3)
NUTS Bölgeleri	
Akdeniz	1056 (10,7)
Batı Anadolu	1916 (19,5)
Batı Karadeniz	616 (6,3)
Batı Marmara	452 (4,6)
Doğu Karadeniz	459 (4,7)
Doğu Marmara	1212 (12,4)
Ege	1248 (12,7)
Güneydoğu Anadolu	461 (4,7)
İstanbul	1759 (17,9)
Kuzeydoğu Anadolu	166 (1,7)
Orta Anadolu	458 (4,7)
Ortadoğu Anadolu	5 (0,05)

1980’lerde Avrupa Birliği tarafından çıkarılan bölgeler arası sosyal, fiziki, ekonomik ve kültürel dengesizlikleri azaltmak için bir bölgeleme sistemi oluşturulmuştur ve İstatistikî Bölge Birimleri Nomenklatörü (NUTS) adı verilmiştir.

NUTS'a göre ülkemiz Akdeniz, Batı Anadolu, Batı Karadeniz, Batı Marmara, Doğu Karadeniz, Doğu Marmara, Ege, Güneydoğu Anadolu, İstanbul, Kuzeydoğu Anadolu, Orta Anadolu, Ortadoğu Anadolu olmak üzere 12 bölgeye ayrılmaktadır. Bu bölgeler bazında değerlendirildiğinde verilerin genel olarak gelişmişlik düzeyine göre beklenen şekilde dengeli olarak geldiği görülse de Kuzeydoğu Anadolu (%1,7; n=166) ve Ortadoğu Anadolu'dan (%0,05; n=5) gönderim çok azdır. Batı Anadolu (%19,5; n=1916) ve İstanbul (%17,9; n=1759) en fazla veri gönderimi olan bölgeler olmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.2.1 Smear Sonuçları ve HPV Genotipleri Dağılımı

	n (%)
Smear Sonuçları	
ASC-US	997 (10,2)
ASC-H	125 (1,3)
LSIL	435 (4,4)
HSIL	14 (0,1)
AGC	38 (0,4)
AİS	1 (0,01)
Normal	6574 (67,0)
Yetersiz Materyal	1624 (16,6)
Smear Sonuçları	
Anormal	1610 (16,4)
Normal	6574 (67,0)
Yetersiz Materyal	16,6 (1624)
HPV Genotipleri	
16	4062 (29,5)
18	872 (6,3)
31	1132 (8,2)
33	321 (2,3)
35	623 (4,5)
39	677 (4,9)
45	387 (2,8)
51	1270 (9,2)
52	916 (6,7)
56	667 (4,8)
58	654 (4,8)
59	565 (4,1)
68	628 (4,6)
73	28 (0,2)
Diğer	956 (6,9)
Toplam	13758 (100,0)

Tablo 4.2.1’de çalışmada değerlendirilen 9808 hastanın smear sonuçları ve HPV genotiplerinin dağılımları verilmiştir. Değerlendirilen hastaların smear sonuçları karşılaştırıldığında %67’si (n=6574) Normal; %16,6’sı (n=1624) Yetersiz Materyal ve %16,4’ünde (n=1610) anormal sitoloji saptanmıştır. Anormal sitoloji saptanan hastalarda genele oranla en sık ASC-US (%10,2; n=997) ve LSIL (%4,4; n=435) saptanırken bunları ASC-H (%1,3; n=125); AGC (%0,4; n=38); HSIL (%0,1; n=14) ve AIS’in (%0,01; n=1) takip ettiği ve hiç servikal kanser çıkmadığı görülmektedir.

HPV genotiplerinin tüm çalışma grubunda dağılımı incelendiğinde HPV 16 %29,5 (n=4062) ve HPV 18 %6,3 (n=872) oranlarında görülürken; HPV 16-18 dışı diğer hrHPV’lerden HPV 51 %9,2 (n=1270) ve HPV 31 %8,2 (n=1132) oranlarında saptanmıştır (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.2’de Punch, ECC, Gör ve Tedavi Et Uygulamaları ve Patoloji Sonuçları Dağılımı verilmiştir. Hastaların %78,5’inden (n=7245) punch biyopsi alınırken; %55,6’sına (n=5131) ECC yapılmış ve %6,9 (n=632) oranında da gör ve tedavi et (LEEP şeklinde) yapılmıştır.

Nihai patolojilere bakıldığında ise %60,4’ü (n=4398) normal; %23,1 (n=1684) CIN-1; %6,2 (n=452) CIN-2; %9,2 (n=672) CIN-3 ve %1 (n=74) serviks kanseri saptanmıştır. Patoloji sonuçları \leq CIN-2 ve \geq CIN-3 lezyonlar olarak değerlendirildiği zaman hastaların %10,2’sinde (n=746) CIN-3 ve üstü lezyonlar saptanmıştır. \geq CIN-2 hasta grubunda %16,5’e (n=1198) ulaşmaktadır (Tablo 4.2.2).

Tablo 4.2.2 Punch, ECC, Gör ve Tedavi Et Uygulamaları ve Patoloji Sonuçları Dağılımı

Punch Biyopsi	7245 (78,5)
ECC	5131 (55,6)
Gör ve Tedavi Et	632 (6,9)
Patoloji Sonuçları	
Normal	4398 (60,4)
CIN-1	1684 (23,1)
CIN-2	452 (6,2)
CIN-3	672 (9,2)
Serviks Ca	74 (1,0)
Patoloji Sonuçları	
\leq CIN-2	6534 (89,7)
\geq CIN-3	746 (10,2)
\geq CIN-2	1198 (16,5)

Tablo 4.3. HPV Genotipleri ve NUTS Bölgelerine Göre Min. ve Maks. Dağılımı*

Genotip	n(%)	Minimum Bölge (%)	Maksimum Bölge (%)
HPV16	4062 (29,5)	Kuzeydoğu Anadolu (22,0)	Akdeniz (34,4)
HPV18	872 (6,3)	Doğu Karadeniz (4,1)	Güneydoğu Anadolu (7,4)
HPV31	1132 (8,2)	Kuzeydoğu Anadolu (6,9)	Batı Marmara (10,5)
HPV33	321 (2,3)	Batı Marmara (1,5)	Kuzeydoğu Anadolu (3,7)
HPV35	623 (4,5)	Doğu Marmara (3,8)	İstanbul (5,6)
HPV39	677 (4,9)	İstanbul (4,3)	Kuzeydoğu Anadolu (7,3)
HPV45	387 (2,8)	Orta Anadolu (2,1)	Kuzeydoğu Anadolu (4,1)
HPV51	1270 (9,2)	Akdeniz (8,3)	Batı Marmara (11,7)
HPV52	916 (6,7)	Kuzeydoğu Anadolu (5,0)	Batı Karadeniz (7,7)
HPV56	667 (4,8)	İstanbul (4,0)	Batı Karadeniz (6,2)
HPV58	654 (4,8)	Batı Karadeniz (3,6)	Kuzeydoğu Anadolu (7,3)
HPV59	565 (4,1)	Güneydoğu Anadolu (3,3)	Akdeniz (4,6)
HPV68	628 (4,6)	İstanbul (3,9)	Orta Anadolu (6,5)
HPV73	28 (0,2)	Kuzeydoğu Anadolu (0,0)	Orta Anadolu (0,6)
Diğer	956 (6,9)	Batı Marmara (4,4)	Doğu Karadeniz (10,9)
Toplam	13758 (100,0)		

*Ortadoğu Anadolu'da toplam 8 HPV olduğu için analiz dışı tutulmuştur.

Tablo 4.3.'te HPV genotiplerinin ülke genelinde dağılımı ile NUTS bölgelerinde minimum ve maksimum dağılımı verilmiştir. En sık görülen genotip olan HPV 16 (%29,5; n=4062) bölgeler bazında bakılınca %34,4 oranla en sık Akdeniz'de görülürken; %22 oranla en az Kuzeydoğu Anadolu'da görülmektedir. HPV 18 ise ülke genelinde %6,3 (n=872) görülürken en sık Güneydoğu Anadolu'da (%7,4) ve en az Doğu Karadeniz'de (%4,1) görülmektedir. HPV 16-18 dışı hrHPV'ler içinde en sık görülen (%9,2; n=1270) HPV 51'e bölgeler bazında bakıldığında %11,7 ile en çok Batı Marmara'da; %8,3 ile en az Akdeniz'de görülmektedir.

Tablo 4.4.1'de HPV tipleri ve smear ile kombinasyonlarının \geq CIN-2 lezyonlar için PPD (Pozitif Prediktif Değer), NPD (Negatif Prediktif Değer), sensitivite ve spesifite hesaplanmıştır. Ülkemizde uygulanan servikal kanser tarama programının triaj metotlarının etki gücüne bakıldığında \geq CIN-2 lezyonlar için sensitivite %78,1; spesifite %42,9; PPD %21,2 ve NPD %90,9 olarak bulunmuştur. Sitoloji sonucu hesaba katılmadan sadece HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği ile kolposkopiye sevk triajı yapıldığında ise sensitivite %68,9; spesifite %53; PPD %22,4 ve NPD %89,7 şeklinde bulunmuştur.

Hastalar herhangi bir hrHPV'nin pozitifliği ile kolposkopiye referans edildiği zaman \geq CIN-2 için PPD %17,4; NPD %93,2; sensitivite %96,1 ancak spesifite

%10,5'tir. Sadece HPV 16 kullanılarak triaj yapıldığında ise \geq CIN-2 lezyonlar için PPD %27,7; NPD %89,7; sensitivite %56,3 ve spesifite %72,2'dir. Sadece HPV 18 pozitifliğinde ise \geq CIN-2 PPD %9,8; NPD %83,2; sensitivite%2,9 ve spesifite %94,8'dir (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. Triaj Senaryolarının \geq CIN-2 Sonuçları Üzerine Etkileri

	Normal	CIN-1	CIN-2	CIN-3	Serviks Ca	Toplam	\geq CIN2	PPD ^A % \geq CIN2	NPD ^A % \geq CIN2	Sensitivite % \geq CIN2	Spesifite % \geq CIN2
Herhangi HPV	4401	1708	454	672	74	7309	1200	16,4			
Herhangi hrHPV	3913	1554	426	655	72	6620	1153	17,4	93,2	96,1	10,5
Sadece HPV 16	1046	398	167	350	36	1997	553	27,7	89,7	56,3	72,2
Sadece HPV 18	211	92	18	14	1	336	33	9,8	83,2	2,9	94,8
Sadece HPV 31	227	103	44	35	1	410	80	19,5	83,7	7,1	94,3
Sadece HPV 33	58	23	11	16	0	108	27	25,0	83,6	2,28	98,7
Sadece HPV 35	104	36	12	11	0	163	23	14,1	83,4	2,0	97,6
Sadece HPV 39	120	42	10	9	4	185	23	12,4	83,2	2,0	97,2
Sadece HPV 45	66	34	4	3	3	110	10	9,1	83,4	0,9	98,3
Sadece HPV 51	249	89	11	18	2	369	31	8,4	83,0	2,8	94,0
Sadece HPV 52	181	59	13	10	0	263	23	8,7	83,4	2,0	95,8
Sadece HPV 56	138	39	2	5	0	184	7	3,8	83,0	0,6	97,0
Sadece HPV 58	127	66	9	7	1	210	17	8,1	83,2	1,5	96,7
Sadece HPV 59	66	33	4	3	0	106	7	6,6	83,2	0,6	98,3
Sadece HPV 68	94	42	6	2	1	145	9	6,2	83,1	0,8	97,7
Sadece HPV 73	3	1	0	0	0	4	0	0,0	83,6	0,0	99,9
Diğer	488	154	28	17	2	689	47	6,8			
Diğer ve Normal Smear	315	90	17	6	1	429	24	5,6			
Herhangi HPV (+) ve Smear Triajı											
\geq ASC-US	657	320	96	156	19	1248	271	21,7	85,3	27,5	80,9
\geq LSIL	218	129	35	79	11	472	125	26,5	84,8	12,7	93,2
\geq HSIL	17	5	1	16	2	41	19	46,3	84,1	1,93	99,6
T.C. Triajı*	2485	1005	321	555	61	4427	937	21,2	90,9	78,1	42,9
HPV 16 ve/veya 18(+)**	2062	810	274	497	56	3699	827	22,4	89,7	68,92	53,0

*HPV 16 veya 18 pozitifliği veya herhangi hrHPV pozitifliği ile birlikte anormal smear

**Smear sonucundan bağımsız

^APPD=Pozitif Prediktif Değer, NPD=Negatif Prediktif Değer

HPV 16 ve 18 dışındaki hrHPV'ler incelendiğinde başta HPV 33 olmak üzere HPV 31, 35 ve 39 PPD değerlerinin diğerlerine nazaran yüksekliği öne çıkmaktadır. HPV 33 pozitifliği ile kolposkopiye sevk triajı uygulandığında \geq CIN-2 için PPD %25 olarak bulunmuştur. Bu PPD oranları HPV 31 için %19,5, HPV 35 için %14,1 ve HPV 39 için ise %12,4 olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.2.1'den hatırlanacağı üzere 16-18 dışı

hrHPV tipleri içinde prevalansının yüksekliği ile öne çıkan HPV 51 (%9,2; n=1270) ile yapılan triaj senaryosu için \geq CIN-2 için PPD %8,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1'in incelemesinin devamında smear ile kombinasyonlu triaj senaryolarının pozitif prediktif değerleri hesaplanmıştır. HPV genotipi fark etmeksizin pozitif olup \geq ASC-US sitolojik lezyonlarda \geq CIN-2 için PPD %21,7; NPD %85,3; sensitivite %27,5 ve spesifite %80,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4.2. Triaj Senaryolarının \geq CIN-3 Sonuçları Üzerine Etkileri

	Normal	CIN-1	CIN-2	CIN-3	Serviks Ca	Toplam	\geq CIN3	PPD ^Δ % \geq CIN3	NPD ^Δ % \geq CIN3	Sensitivite % \geq CIN3	Spesifite % \geq CIN3
Herhangi HPV	4401	1708	454	672	74	7309	746	10,2			
Herhangi hrHPV	3913	1554	426	655	72	6620	727	11,0	97,24	97,45	10,21
Sadece HPV 16	1046	398	167	350	36	1997	386	19,3	94,71	63,59	71,06
Sadece HPV 18	211	92	18	14	1	336	15	4,5	89,47	2,10	94,87
Sadece HPV 31	227	103	44	35	1	410	36	8,8	89,64	5,10	93,94
Sadece HPV 33	58	23	11	16	0	108	16	14,8	89,85	2,18	98,57
Sadece HPV 35	104	36	12	11	0	163	11	6,7	89,59	1,52	97,59
Sadece HPV 39	120	42	10	9	4	185	13	7,0	89,54	1,79	97,26
Sadece HPV 45	66	34	4	3	3	110	6	5,5	89,74	0,83	98,38
Sadece HPV 51	249	89	11	18	2	369	20	5,4	89,36	2,85	94,25
Sadece HPV 52	181	59	13	10	0	263	10	3,8	89,57	1,43	95,91
Sadece HPV 56	138	39	2	5	0	184	5	2,7	89,38	0,69	97,15
Sadece HPV 58	127	66	9	7	1	210	8	3,8	89,57	1,11	96,80
Sadece HPV 59	66	33	4	3	0	106	3	2,8	89,53	0,41	98,35
Sadece HPV 68	94	42	6	2	1	145	3	2,1	89,39	0,41	97,73
Sadece HPV 73	3	1	0	0	0	4	0	0,0	89,79	0,00	99,94
Diğer	488	154	28	17	2	689	19	2,8			
Diğer ve Normal Smear	315	90	17	6	1	429	7	1,6			
Herhangi HPV (+) ve Smear Triajı											
\geq ASC-US	657	320	96	156	19	1248	175	14,0	91,0	28,50	80,47
\geq LSIL	218	129	35	79	11	472	90	19,1	90,7	14,66	93,05
\geq HSIL	17	5	1	16	2	41	18	43,9	90,2	2,93	99,58
T.C. Triajı*	2485	1005	321	555	61	4427	616	13,9	95,49	82,57	41,93
HPV 16 ve/veya 18(+)**	2062	810	274	497	56	3699	553	14,9	94,65	74,13	52,06

*HPV 16 veya 18 pozitifliği veya herhangi hrHPV pozitifliği ile birlikte anormal smear

**Smear sonucundan bağımsız

^ΔPPD=Pozitif Prediktif Değer, NPD=Negatif Prediktif Değer

Tablo 4.4.2'de de CIN-3 için PPD (Pozitif Prediktif Değer), NPD (Negatif Prediktif Değer), sensitivite ve spesifite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.5'te hastalar kolposkopi gereksinimlerine göre sınıflandırılmıştır. Toplam 9808 hastanın %58,6 (n=5751) kolposkopi gerekirken, geri kalan %41,4'üne (n=4057) gerekmemiştir. Kolposkopi gerekliliği olan 5751 hastanın %97'sine (n=5579) kolposkopi yapılırken, %3'üne (n=172) yapılmamıştır. Bu 172 hastanın %79,1'ine (n=136) yeniden tarama (Smear, HPV veya Ko-Test ile), %8,7'sine (n=15) ise direkt kolposkopisiz biyopsi yapılmıştır. Bu 15 hastadan 1 tane CIN-1; 2 tane CIN-2 çıkmış ve kanser tespit edilmemiştir.

Tablo 4.5. Kolposkopi Gerekliliklerine Göre Bulguların Karşılaştırılması

	Kolposkopi Gereken, n(%)	Kolposkopi Gerekmeyen, n(%)
	5751 (58,6)	4057 (41,4)
Yaş (yıl), ortalama±standard deviasyon	42,6±8,6	43,6±8,9
30-40 Yaş	2806 (48,8)	1769 (43,6)
41-50 Yaş	1771(30,8)	1278 (31,5)
51-65 Yaş	1174 (20,4)	1010 (24,9)
Kolposkopi, n(%)	5579 (97)	3657 (90,1)
Yeterli Kolposkopi	3725 (66,8)	2391 (65,4)
Punch Biyopsi	4455 (79,9)	2790 (76,3)
Punch Biyopsi Sayıları		
1	1345 (30,5)	1013 (36,3)
≥2	3068 (69,5)	1742 (63,7)
ECC	3194 (57,1)	1957 (53,2)
Gör ve Tedavi Et (LEEP şeklinde)	433 (7,7)	217 (5,9)
Patoloji		
≤ CIN-2	3811 (86,1)	2752 (95,4)
≥ CIN-3	616 (13,9)	130 (4,6)
Serviks Ca	61 (1,4)	13 (0,5)

Tablo 4.5.1. Kolposkopi Gerekmemesine Rağmen Yapılma Nedenleri

	n (%)
Gerekli Değil Neden Yapıldı	3657 (100,0)
Sebepsiz	3006 (82,2)
Yeniden Tarama Sonrası *	652 (17,8)
Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji	510 (13,9)
Kolposkopi Gerektirecek HPV	91 (2,5)
Kolposkopi Gerektirecek Ko-Test	50 (1,4)

*Smear Bozukluğu(≥ASC-US) = Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji

HPV 16 ve/veya18 Pozitifliği = Kolposkopi Gerektirecek HPV

Smear Bozukluğu + HPV 16 ve/veya 18 Pozitifliği = Kolposkopi Gerektirecek Ko-Test olarak tanımlanmıştır.

Kolposkopi gerekliliği olmayan 4057 hastanın ise %90,1'ine (n=3657) kolposkopi yapılmış, %9,8'ine (n=400) yapılmamıştır. Kolposkopi gerekmemesine rağmen yapılan 3657 hastaya neden yapıldığı incelendiğinde %82,2 (n=3006) sebep belirtilmemiş, %17,8'i (n=652) ise yeniden tarama sonrası kolposkopi gerektirecek sonuç elde ettiği için yapılmıştır. Yeniden taramada bulgular servikal kanser tarama programına uygun şekilde :

Smear Bozukluğu (\geq ASC-US) = Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji,

HPV 16 ve/veya18 Pozitifliği = Kolposkopi Gerektirecek HPV ve

Smear Bozukluğu + HPV 16 ve/veya 18 Pozitifliği = Kolposkopi Gerektirecek

Ko-Test olarak tanımlanmıştır. Bu 17,8'lik grubu ise %13,9'unu (n=510) kolposkopi gerektirecek sitoloji; %2,5'ini (n=91) kolposkopi gerektirecek HPV ve %1,4'ünü (n=50) de kolposkopi gerektirecek Ko-Test oluşturmaktadır (Tablo 4.5.1).

Tablo 4.5.2. Yeniden Tarama Sonrası Kolposkopi Endikasyonu Olan Hastalarda Elde Edilen Patoloji Sonuçları

Gerekli Değil, Neden Yapıldı? n=652	Nihai Patolojiler**			
	CIN-1, n (%)	CIN-2, n (%)	\geq CIN-3, n (%)	
Yeniden Tarama Sonrası*	172 (68,6)	32 (12,7)	47 (18,7)	251 (100)
Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji	142 (67,6)	27 (12,8)	41 (19,6)	210 (100)
Kolposkopi Gerektirecek HPV	11 (52,4)	4 (19,0)	6 (28,6)	21 (100)
Kolposkopi Gerektirecek Ko-Test	19 (95,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	20 (100)

*Smear Bozukluğu(\geq ASC-US) = Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji

HPV 16 ve/veya18 Pozitifliği = Kolposkopi Gerektirecek HPV

Smear Bozukluğu + HPV 16 ve/veya 18 Pozitifliği = Kolposkopi Gerektirecek Ko-Test olarak tanımlanmıştır.

**Patolojisi normal olan 401 hasta tabloya dahil edilmemiştir.

Tablo 4.5.2'de kolposkopi gerekliliği olmamasına rağmen yapılan hastalarda yeniden tarama sonucu ile bu hastalarda elde edilen patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır. Yeniden tarama sonrası kolposkopi endikasyonu doğması sonucu 652 hastanın 251'inde CIN-1 ve üstü lezyon saptanmıştır. Bu 251 hastanın 210'u ise 'Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji' sonrası saptanmıştır.

Kolposkopi gereken ve yapılan 5579 hastanın %66,8'ine (n=3725) yeterli kolposkopi yapılmış, %79,9'undan (n=4455) punch biyopsi alınmış, %57,1'ine (n=3194) ECC yapılmış ve %7,7'sine (n=433) de Gör ve Tedavi Et (LEEP şeklinde)

uygulanmıştır. Rehberine göre kolposkopi gerekmemesine rağmen yapılan 3657 hastanın %65,4'ünün (n=2391) kolposkopisi yeterli olarak değerlendirilmiş ve %76,3'ünden (n=2790) punch biyopsi alınmıştır. Aynı 3657 hastanın %53,2'sine (n=1957) ECC yapılırken; %5,9'una (n=217) Gör ve Tedavi Et (LEEP şeklinde) uygulanmıştır. Punch biyopsi sayıları sırasıyla [1 ve \geq 2] şeklinde gruplandırıldığında kolposkopi gereken ve yapılan 5579 hastada sırasıyla [%30,5 (n=1345) ve %69,5 (n=3068)] olarak saptanmıştır. Aynı oranlar kolposkopi gerekmemesine rağmen yapılan 3657 hastada sırasıyla [%36,3 (n=1013) ve %63,7 (n=1742)] şeklinde bulunmuştur (Tablo 4.5).

Kolposkopi gerekliliği olan ve yapılan 5579 hastadan punch, ECC ve LEEP yöntemleriyle alınan biyopsiler sonrası nihai patoloji %86,1 (n=3811) hastada CIN-2 ve altı (Normal, servisit, polip vs.) gelirken; %13,9 (n=616) hastada CIN-3 ve üstü, %1,4 (n=61) hastada ise servikal kanser gelmiştir (Tablo 4.5).

Kolposkopi gerekmemesine rağmen yapılan, aynı zamanda da doku tanısına gidilen (Punch, ECC ve LEEP) hastalarda biyopsi sonuçları %95,4 (n=2752) hastada \leq CIN-2; %4,6 (n=130) hastada \geq CIN-3 ve %0,5 (n=13) hastada servikal kanser gelmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Kolposkopi Yeterliliğine Göre Bulguların Karşılaştırılması

	Yeterli Kolposkopi, n(%)	Yetersiz Kolposkopi, n(%)
	6116 (66,2)	3099 (33,8)
Yaş (yıl), mean \pm standard deviation	42,2 \pm 8,6	44,6 \pm 8,9
30-40 Yaş	3120 (51,0)	1184 (38,2)
41-50 Yaş	1804 (29,5)	1057 (34,1)
51-65 Yaş	1192 (19,5)	858 (27,7)
Kolposkopi, n(%)	5579 (97)	3657 (90,1)
TZ Görüldü		
Evet	6096 (99,7)	142 (4,6)
Hayır	20 (0,3)	2957 (95,4)
Punch Biyopsi	4829 (78,9)	2348 (75,8)
Punch Biyopsi Sayıları		
1	1606 (33,3)	758 (24,5)
\geq 2	3223 (66,7)	1590 (75,5)
ECC Yapılan	3080 (50,3)	2034 (65,6)
Gör ve Tedavi Et (LEEP şeklinde)	460 (7,5)	172 (5,6)
Patoloji		
\leq CIN-2	4191 (88,5)	2325 (92,0)
\geq CIN-3	543 (11,5)	202 (8,0)
Serviks Ca	51 (1,1)	23 (0,9)

Tablo 4.6'da hastalar kolposkopi yeterliliklerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışmada değerlendirmeye alınan 9808 hastanın %94,1'ine (n=9233) kolposkopi yapılmıştır. Kolposkopi yapılan 9233 hastanın %66,2'sine (n=6116) yeterli kolposkopi yapılırken %33,8'ine (n=3099) yetersiz kolposkopi yapılmıştır. Yeterli Kolposkopi yapılan hastalarda ortalama yaş 42,2 iken; yetersiz kolposkopi yapılan hastalarda 44,6'dır. Yaş grupları 30-40, 41-50 ve 51-65 şeklinde gruplandırıldığında yeterli kolposkopi yapılan hasta grubunun %51'ini (n=3120) 30-40 yaş grubu, %29,5'ini (n=1804) 41-50 yaş grubu ve %19,5'ini (n=1192) 51-65 yaş grubunu oluşturmaktadır. Yetersiz kolposkopi grubunda ise %38,2'sini (n=1184) 30-40 yaş grubu, %34,1'ini (n=1057) 41-50 yaş grubu ve %27,7'sini (n=858) 51-65 yaş grubu oluşturmaktadır. Yetersiz kolposkopi yapılan hastaların ortalama yaşları farklı olmasa da daha fazla oranda 50-65 yaş grubunda hasta içermektedir (yeterli kolposkopi grubunda %19,5 (n=1192); yetersiz kolposkopi grubunda %27,7 (n=858)).

Tablo 4.6.1. Yaş Gruplarında Yeterli Kolposkopi Oranları

	30-50 Yaş n(%)	51-65 Yaş n(%)
Kolposkopi Yeterli		
Evet	4924 (68,7)	1192 (58,2)
Hayır	2241 (31,3)	858 (41,8)

Yeterli kolposkopi yapılan 6116 hastanın %97'sinde (n=5579) TZ görülmüş olup %50,3'üne (n=3080) ECC yapılmıştır. Yetersiz kolposkopi yapılan 3099 hastanın %90,1'inde (n=3657) TZ görülmüş olup %65,6'sına (n=2034) ECC yapılmıştır.

Yeterli kolposkopi yapılan 6116 hastanın %78,9'undan (n=4829) punch biyopsi alınıp, %7,5'ine (n=460) Gör ve Tedavi et (LEEP şeklinde) yapılmıştır. Kolposkopisi yetersiz olan 3099 hastada ise %75,8 (n=2348) punch, %5,6 Gör ve Tedavi Et (LEEP şeklinde) yapılmıştır. Punch sayıları [1; 2; 3; ≥4] şeklinde gruplandırıldığında yeterli kolposkopi yapılan hastalarda sırasıyla [%33,3 (n=1606); %26,9 (n=1300); %16,0 (n=772); %23,8 (n=1151)], yetersiz kolposkopi yapılan hastalarda ise sırasıyla [%24,5 (n=758); %26,2 (n=812); %13,6 (n=421); %11,5 (n=357)] şeklinde yapılmıştır (Tablo 4.6). Punch biyopsi sayıları [1 ve ≥ 2] şeklinde gruplandırıldığında yeterli kolposkopi yapılan 6116 hastada sırasıyla [%33,3 (n=1606)

ve %66,7 (n=3223)] oranlarda yapılmış olup; yetersiz kolposkopi yapılan 3099 hastada sırasıyla [%24,5 (n=758) ve %75,5 (n=1590)] oranlarında yapılmıştır. Nihai patolojilere bakıldığında ise yeterli kolposkopi yapılan 6116 hastanın %81,9 (n=3877) hastada CIN-1 ve altı (Normal, servisit, polip vs.), %6,6 (n=314) hastada CIN-2, %11,5 (n=543) hastada CIN-3 ve üstü, %1,1 (n=51) hastada kanser raporlanmıştır. Yetersiz kolposkopi yapılan 3099 hastada ise sırasıyla %86,5 (n=2187); %5,5 (n=138); %8,0 (n=202) ve %0,9 (n=23) şeklinde sonuçlanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.5 ve Tablo 4.6 incelendiğinde ülkemizde kolposkopi gerekliliği ve yeterliliği durumlarında punch biyopsi alma oranları benzerdir ve %75-80 bandındadır. Tablo 4.6’da punch biyopsi sayıları ve 1 ve ≥ 2 şeklinde gruplanıp rehber göre kolposkopi gereken ve gerekmeyen hasta gruplarında yakaladıkları patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır. 1 biyopsi grubu hedefli (çoğunlukla) veya random olarak biyopsi alınan hastalarken; çoklu biyopsi grubu random şekilde alınan hastalardır. Her iki grupta da bakıldığında çoklu biyopsi almanın 3 misli gibi belirgin bir oranda CIN-3 ve üstü lezyon yakaladığı görülmektedir.

Tablo 4.7. Kolposkopi Gerekliliği ve Punch Biyopsi Sayısına Göre Patoloji Sonuçları

	Kolposkopi Gereken, n(%) 5751 (58,6)		Kolposkopi Gerekmeyen, n(%) 4057 (41,4)	
	Punch Biyopsi Sayıları		Punch Biyopsi Sayıları	
	1	≥ 2	1	≥ 2
Punch Patoloji				
\leq CIN-1	983 (29,3)	2368 (70,7)	845 (37,4)	1411 (62,6)
CIN-2	72 (25,7)	208 (74,3)	40 (31,2)	78 (68,8)
\geq CIN-3	129 (25,9)	368 (74,1)	23 (23,9)	73 (76,1)
Serviks Ca	16 (28,6)	36 (71,4)	5 (41,7)	7 (58,3)

Tablo 4.8’de kolposkopi yapılması gereken grupta %57,1 (n=3194) kişiye ECC yapılmış iken; kolposkopi gerekmeyen grupta %53,2 (n=1957) kişiye ECC yapılmış olduğu görülmektedir. Aynı zamanda kolposkopisi yeterli olmayan grupta %65,6 (n=2034) kişiye ECC yapılmış; kolposkopisi yeterli olan grupta %50,3 (n=3080) kişiye ECC yapılmıştır. Yetersiz kolposkopi yapılan hasta grubunda %34,3 (n=1064) hastaya ise ECC yapılmamıştır. TZ görülen hastalarda %50,5 (n=3153) ECC

yapılırken; TZ görülmeyen hastada ise %34,1 (n=1015) hastaya ECC yapılmadığı görülmektedir.

Tablo 4.8. Kolposkopi Gerekliliği, Yeterliliği ve TZ Görülme Durumlarına Göre ECC Yapılma Oranları

	ECC Yapıldı, n(%)	ECC yapılmadı, n(%)
Kolposkopi Gerekli mi?		
Evet	3194 (57,1)	2402 (42,9)
Hayır	1957 (53,2)	1725 (46,8)
Toplam	5151 (55,5)	4127 (44,5)
Kolposkopi Yeterli mi?		
Evet	3080 (50,3)	3035 (49,6)
Hayır	2034 (65,6)	1064 (34,3)
Toplam	5131 (55,5)	4100 (44,5)
TZ Görüldü mü?		
Evet	3153 (50,5)	3185 (49,4)
Hayır	1961 (65,9)	1015 (34,1)
Toplam	5131 (55,5)	4100 (44,5)

Tablo 4.9’da NUTS bölgelerine göre kolposkopi performansı değerlendirilmiştir. Çalışmadaki tüm hastalarda %38,8 (n=3099) olan yetersizlik oranı Doğu Marmara’da %66,1 (n=786) ile göze çarpmaktadır. Doğu Karadeniz’de %51,6 (n=237); Orta Anadolu’da %49 (n=145) ve İstanbul’da %44,5 iken Kuzeydoğu Anadolu %1,2 (n=2) oranla kolposkopi yetersizliği konusunda öne çıkmaktadır. Bu performansı Akdeniz %10,1 (n=106); Batı Marmara %17,4 (n=72); Batı Anadolu %19,5 (n=371) ve Güneydoğu Anadolu %20,2 (n=92) ile takip etmektedir.

Tüm hasta grubunda kolposkopi gerekliliği ve yetersizliği fark etmeksizin %75-80 bandında 1 veya daha fazla sayıda punch biyopsi alınmaktadır. Batı Karadeniz’de bu oran %92,8’e (n=551) çıkarken; Ege %52,9 (n=613) ve Batı Marmara’da %53,9 (n=222) oranlarla görece çok daha az oranda punch biyopsi alınmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. NUTS Bölgelerine Göre Kolposkopi Performansı.

	Kolposkopi Yetersiz n(%)	Punch n(%)	ECC n(%)	Gör ve Tedavi Et n(%)
Akdeniz	106 (10,1)	808 (76,8)	724 (68,7)	45 (4,3)
Batı Anadolu	371 (19,5)	1614 (84,7)	1395 (73,2)	28 (1,5)
Batı Karadeniz	233 (39,2)	551 (92,8)	346 (58,2)	30 (5,1)
Batı Marmara	72 (17,4)	222 (53,9)	141 (34,3)	2 (0,5)
Doğu Karadeniz	237 (51,6)	324 (70,6)	372 (81,0)	32 (7,0)
Doğu Marmara	786 (66,1)	1153 (96,9)	736 (61,5)	22 (1,8)
Ege	369 (31,8)	613 (52,9)	361 (30,8)	374 (31,9)
Güneydoğu Anadolu	92 (20,2)	314 (68,9)	134 (29,3)	25 (5,5)
İstanbul	685 (44,5)	1267 (82,3)	745 (48,1)	59 (3,8)
Kuzeydoğu Anadolu	2 (1,2)	119 (71,7)	6 (3,6)	10 (6,0)
Orta Anadolu	145 (49,0)	255 (86,1)	190 (62,1)	23 (7,6)
Ortadoğu Anadolu*				

*Ortadoğu Anadolu bölgesinden elde edilen veri sayısı yeterli olmadığı için (n=5) oran verilmemiştir.

ECC yapılma oranı incelendiğinde bölgeden bölgeye %3,6 (n=6) ile %81 (n=372) arasında heterojenite izlenmektedir. Doğu Karadeniz %81 (n=372), Batı Anadolu %73,2 (n=1395) ve Akdeniz’de %68,7 (n=724) oranlar ile daha fazla ECC yapma eğilimi izlenirken; Kuzeydoğu Anadolu’da sadece %3,6 (n=6) gibi düşük bir oran dikkat çekmektedir. Bu oranı en yakın %29,3 (n=134) ile Güneydoğu Anadolu, %30,8 (n=361) ile Ege ve %34,3 (n=141) ile Batı Marmara takip etmektedir (Tablo 4.9).

Gör ve tedavi et uygulaması ülke genelinde %6,9 (n=632) oranda saptanmıştır. NUTS bölgelerinde genel olarak bu orana benzer şekilde izlenirken sadece Ege %31,9 (n=374) oranla görülmektedir (Tablo 4.9). Bir başka açıdan da Ege, tüm gör ve tedavi et yapılan hastaların %59,1’inin (374/632) gerçekleştirildiği bölgedir.

Tablo 4.10’da elde edilen nihai patoloji sonuçlarının takip ve tedavi oranları verilmiştir. Punch, ECC ya da gör ve tedavi et işlemi sonrası patoloji sonucu normal, enfeksiyon, polip vb. gibi benign gelen 4398 hasta ile takipten çıkan 660 hasta bu değerlendirmenin dışında tutulmuştur. Nihai patolojiler CIN-1, CIN-2 ve \geq CIN-3 olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Nihai patolojisi CIN-1 gelen 1348 hastanın %87,7’sine (n=1182) takip önerilmiştir. CIN-2 tespit edilen 356 hastada ise %46,3 (n=165) takip önerilmiş olup %19,7 (n=70) punch sonucu sonrası LEEP ve %19,9 (n=71) soğuk konizasyon yapılmıştır.

495 hastada CIN-3 ve üstü lezyon saptanmış olup %73,6'sı (n=352) tedavi edilirken %26,4'üne (n=143) takip önerilmiştir. Tedavilerde soğuk konizasyon %27 (n=146); punch sonrası LEEP %12,9 (n=70) ve histerektomi %10 (n=54) olarak bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Nihai Patoloji Sonuçlarına Göre Takip ve Tedavi Oranları.

	CIN-1, n(%)	CIN-2, n(%)	≥CIN-3, n(%)
Takip	1182 (87,7)	165 (46,3)	143 (26,4)
Tedavi			
LEEP (Punch sonucu sonrası)	93 (6,9)	70 (19,7)	70 (12,9)
Soğuk Konizasyon	12 (0,9)	71 (19,9)	146 (27,0)
Histerektomi	7 (0,5)	6 (1,7)	54 (10,0)
Kriyoterapi	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)
LEEP (Gör ve Tedavi et)	13 (1,0)	21 (5,9)	52 (9,6)
Diğer	40 (3,0)	23 (6,5)	75 (13,9)
Toplam	1348 (100)	356 (100)	495 (100)

5. TARTIŞMA

Pap-smear'ın bulunarak serviks kanserini prekanseröz lezyon şeklinde yakalayabilme olanağı yıllar içinde daha yaygın ve daha efektif uygulanmaya çalışılırken serviks kanserinin asıl etkeni olan HPV'nin tarama amaçlı kullanıma girmesi adeta bir devrim yaratmıştır. HPV'nin taranıp pozitiflik saptanan hastada sitoloji yapılması akabinde genotip çalışıldıktan sonra sitoloji yapılması şeklinde basamaklı tarama metotları oluşmaya başlamıştır. Zaman içinde yayınlanan veriler de etkin yapılmış bir servikal kanser taramasında HPV'nin öneminin tartışmasız bir noktaya geldiğini göstermektedir. Bununla birlikte serviks kanseri tarama stratejilerinde primer HPV testlerinin kullanımının yaygınlaşması ile HPV pozitif hastaların yönetiminin nasıl yapılacağı konusu önem kazanmıştır.

Servikal kanser tarama programlarının yönetiminde hangi strateji uygulanırsa uygulansın teşhis aşamasında zorunlu olarak kolposkopik değerlendirmeler gerekmektedir. Ancak cihaz alt yapısı gerekliliği, uygulayan hekimin bu konuda özel eğitilmiş ve tecrübeli olması gerekliliği, özel boyalar uygulanıp belirli süreler beklenmesi gibi teknik detaylardan dolayı kolposkopik muayene subjektif bulgular içermektedir. Yapılan kolposkopik incelemeler ve gereksiz biyopsiler ise gerek kamu sağlık harcamalarında gerekse hastalarda gereksiz morbiditelere neden olabilmektedir. Bu nedenle etkin bir tarama programında iki önemli başlık ortaya çıkmaktadır: Tarama sonrası hangi hastanın kolposkopiye refere edileceği ve Gerekli hastaya yeterli kolposkopi yapılabilmesi. Kolposkopiye sevk edilecek hasta grubunu belirleme aşamasında en yüksek spesifite ile hasta yönlendirmek amaçlanırken gereksiz kolposkopi sevkinden de olası morbiditeler ve kamu kurumlarına yaratacağı maliyetten dolayı kaçınılması amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda sevk edilecek hastaları belirlemek için farklı triaj senaryoları düşünülmüş ve çalışılmıştır.

- Tüm HPV DNA pozitif hastaların sevk : Sensitivite yüksek ancak spesifite çok düşük olacağından kabul edilebilir bir yaklaşım değildir.
- HPV taramasına 30 yaş sınırı getirmek spesifite sonuçlarını iyileştirir ancak yeterli değildir.
- HPV genotiplendirme yapıp kanserli hastalarda %70 ile en sık saptanan genotipler olan HPV 16 ve 18 için genotiplendirme yapıp HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği ile sevk

yapıldığında spesifiteyi belirgin ölçüde arttırmasına rağmen sensitivite beklenenin altına inmekte.

- HPV 16-18 pozitifliği dışında kalan hrHPV pozitif hastalara sitoloji bakılması eklendiğinde oranlar daha da iyileşmektedir.

Dünyanın pek çok yerinde HPV pozitif olgulara yönelik kolposkopiye sevk için farklı triaj senaryoları kullanılmaktadır. Ülkemizde ve ABD’de smear ve genotiplendirme kullanılırken, bazı ülkelerde 6 ay ara ile alınan iki smear bazı ülkelerde ise altı ay ara ile smear ve re-HPV testi uygulanmaktadır. Halen en iyi triaj stratejisinin ne olduğu bilinmemektedir. Ancak en çok bilimsel veri 6 ay ara ile alınan smear metodunda mevcuttur. Bunun dışında p16/Ki-67 Dual boya, metilasyon markerları vb. daha objektif daha etkin triaj metodları üzerinde çalışmalar devam etse de, halihazırda herhangi bir ülkede rutin tarama programına henüz girmemiştir (47-49).

Gültekin ve ark.’larının 2018 yılında yayınladıkları 1 milyon vakanın bulunduğu çalışmada kolposkopi için %1,6’lık bir sevk oranı olduğu gösterilmiştir (3). Yine Gültekin ve ark.’larının bu makaleden 2 yıl sonra yayınladıkları 4 milyon hasta üzerinde farklı NUTS bölgelerine göre sevk edilen hasta sayıları değerlendirilmiş ve bu sayıları mevcut kolposkopi sayıları, cihaz sayılarına göre oranlanmıştır. 2020 yılında yayınlanan bu makalede bir yıl içerisinde 253 iş günü baz alınarak yapılan hesaplamalarda, her bir kolposkopi cihazına bir günde başvuran ek hasta sayısı <1,2 olarak bulunmuştur. Gültekin ve ark.’larının bu çalışmasında, uygun yaş seçimi ve triaj testlerinin kullanılmasıyla ülkelerin gereksiz kolposkopilerden kaçınabileceğini, ülkemizin mevcut triaj stratejisinin etkin olduğu göstermiştir (47).

Tarama ve triaj metodunun belirlenmesi ile rehber oluşturulması ve rehberin etkin uygulanmasından sonraki aşama sevk edilen hastalara etkin şekilde kolposkopi ve kolposkopik uygulamaların gerçekleştirilmesidir. Ülkemiz servikal kanser tarama programının kolposkopiye sevk etme aşamasına kadar olan etkinliği Gültekin ve ark.’larının yaptığı bu iki çalışma ile ortaya konmuştur (3, 47). Bizim çalışmamızda ise oluşturulan prospektif veri tabanı ile mevcut tarama ve triaj sonrası kolposkopiye refere edilen hastalara yapılan işlemlerin güncel durumları araştırılmıştır. Yani Kadın Doğum Hekimlerince yürütülen kolposkopi pratiği incelenmeye çalışılmıştır.

Ancak çalışmamızda bir takım demografik ve epidemiyolojik veriler de elde edilmiştir. Bunlardan HPV dağılımı ve sitoloji sonuçları Gültekin ve ark.'nın referans alınan 4 milyon kadının tarama sonuçlarıyla ilgili uyumsuzluklar içermektedir. Bu uyumsuzlukların referans çalışmanın geniş popülasyonlu toplum taraması olması bizim çalışmamızın evrenin ise kolposkopi merkezlerinin form gönderdiği hastalar olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer demografik sonuçlara bakıldığında formların hangi tip kolposkopi merkezinden geldiği değerlendirilmiş ve büyük çoğunluğunun (%96,5; n=9466) kamu kurumlarından geldiği görülmektedir. Geri kalan sadece %3,5'lik kısım özel hastane ve özel muayenehanelerden gelmiştir. Özel sağlık kurumlarından bu kadar az veri gelme sebepleri gelecek yıllarda araştırılmalıdır. Mümkünse gelecekte özel sağlık kurumları ve kamu kurumları karşılaştırılmalıdır.

NUTS bölgeleri bazında değerlendirildiğinde ise gelen formların %99,8'inin Kuzeydoğu Anadolu (%1,7; n=166) ve Ortadoğu Anadolu (%0,05; n=5) dışından geldiği görülmektedir. Özellikle Ortadoğu Anadolu'dan sadece 5 form gelmesi araştırılmalıdır. Hastaların sağlık hizmetine sosyal bir sebeple ulaşmaması/ulaşamaması, jinekolojik muayene ve işlemlere dair utanç ve korku, yeterli kolposkopi merkezi olmaması, yeterli donanımlı hekim olmaması gibi düzeltilbilir sebepler varsa irdelenerek düzeltilmelidir.

4 milyon kadının tarandığı çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışma evrenimizdeki hasta grubunda ASC-US (%10,2 vs. %6,5) ve ASC-H (%1,3 vs. %0,6) daha yüksek olup; LSIL ise daha düşük saptanmıştır (%4,4 vs. %6,4). Benzer uyumsuzluk HPV 16 ve 18 genotipleri için de saptanmıştır. Referans çalışmada HPV 16 %21,9'ken bizim çalışmamızda HPV 16 %29,5 gibi yüksek bir oranda; yine referans çalışmada HPV 18 %5,1'ken bizim çalışmamızda %6,3 olarak tespit edilmiştir. Özellikle HPV 16 ve 18 oranlarındaki bu farklar referans çalışmanın HPV 16-18 dışı kalan grubunun çok daha geniş (%73); bizim çalışma grubumuzdaki 16-18 dışı grubun ise daha dar (%64,2) olduğunu göstermektedir. Ayrıca referans çalışmanın evrenine bakıldığında 4 milyon kişi, %94,8 HPV negatifliği ve 5 yıllık takiple birlikte sensitivite, spesifite, PPD (Pozitif Prediktif Değer) ve NPD (Negatif Prediktif Değer) hesaplandığı; bizim çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan gereksiz kolposkopi grubu dahil tüm hasta grubunun HPV pozitif olduğu unutulmamalıdır (47).

Luttmer ve ark.'larının yayınladığı bir derlemede öncelikle çalışılan popülasyonun önemli olduğu, toplum tabanlı tarama popülasyonlarında prospektif değerlendirmenin görece zor olduğu vurgulanmış ve buna alternatif çalışma popülasyonları da üçe ayrılmıştır: Jinekoloji polikliniği popülasyonu, rutin taramaya katılmayan hrHPV pozitif kadın popülasyonu; smear ya da HPV pozitifliği sebebiyle kolposkopiye refere edilen hasta popülasyonu (50).

İdeal servikal kanser tarama programı için toplum bazlı tarama popülasyonunda yapılacak bir programda %10 üstü PPD ve %98 üstü NPD gerekliliği şeklinde bir eşik hesaplanmıştır ve bu hesaplamayı öneren çalışmada %78,2 üstü sensitivite için yüksek duyarlılık tespiti yapılmıştır (49, 51, 52).

Toplum tabanlı tarama çalışmaları olan ATHENA (n=42775); VUSA (n=1303) ve POBASCAM (n=1100) çalışmalarının \geq CIN3 için %52,8–%75,4 arasında sensitiviteye sahipken spesifitelerinin %78-85,6 arasında olduğu kaydedilmiştir (49, 51, 52).

Çalışma evrenini jinekoloji polikliniği hastalarının oluşturduğu (n=236) bir çalışmada 30 yaş üstü kadınlarda sitoloji ve/veya HPV 16-18 genotipleme \geq CIN3 lezyonlar için %92,3 sensitivite; %23,4 spesifite; 91,5 NPD ve 25,4 PPD hesaplanmıştır (50). Ancak bu çalışmada da popülasyonlar benzer olmakla birlikte hasta sayısının azlığı dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda kolposkopi yapılan hastaların gereklilikleri ülkemizdeki güncel kılavuzlara göre değerlendirildiğinde, gereklilik dahilinde yapılan kolposkopik değerlendirmelerin kılavuzlara göre gereksiz kolposkopi yapılan vakalarla benzer oranlarda olduğu izlenmiştir. Bu sayede gerekli ve gereksiz kolposkopi yapılan gruplar arasında randomizasyon sağlanmıştır, aynı zamanda çalışma prospektif olarak dizayn edildiği için sensitivite, spesifite, PPD ve NPD gibi çalışma sonuçları açısından güvenilirliği yüksektir. Ancak kontrol grubu detaylı anlatıldığı üzere seçilmiş bir popülasyon olduğu için elde edilen sonuçlar topluma uyarlandığında daha da iyi olduğu tahmin edilmektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki limitasyonlara rağmen tarama programının CIN-3 ve üzeri lezyonlar için sensitivitesi %82,5; spesifite %41,9; pozitif prediktif değer %13,9 ve negatif prediktif değer %95,3 olarak tespit edilmiştir.

Hiçbir taramanın %100 sensitivite ve spesifite ile çalışmadığı bir gerçektir ancak algoritma her ne kadar iyi ve kabul edilebilir yeterlilikte de olsa eksikleri ve yanlışları tespit edip iyileştirme çalışmaları yapmak başta Sağlık Bakanlığı olmak üzere tüm sağlık kurum ve kuruluşlarının önemli bir görevidir. Büyük resme bakıldığında iyi olan tarama ve teşhis algoritmasının geliştirmeye açık yönleri olduğu da bu çalışmayla ortaya çıkmıştır. Gültekin ve ark.'larının yaptığı ülkemizi temsil eden çalışma başta olmak üzere; ATHENA çalışması, Cuzick ve ark.'larının çalışmaları ile Adcock ve ark.'larının yaptığı çalışmalar tarama ve triaj uygulamalarına önemli önerilerde bulunmuşlardır. Bu çalışmalarda, genotipleme kullanılan hastalarda, HPV 16-18'e ek olarak HPV 31,33, 35 ve 45'e de dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (3, 47, 53). Cuzick ve ark.'ları ve Adcock ve ark.'ları özellikle HPV 31 ve 33 için, HPV 16-18 dışı HPV tiplerinin arasında en önemli prekanserojen ve kanserojen etkilere sahip oldukları sonucunu ortaya koymaktadır (54, 55). Bizim çalışmamızda da tek başına HPV tip 31 ve 33 kullanılarak yapılacak bir triajın CIN-2 ve üstü bir lezyonu yakalamasının pozitif prediktif değeri (PPD) HPV 31 için %19,5 ve HPV 33 için %25; CIN-3 üstü lezyonlar için PPD HPV 31 için %8,8, HPV 33 için %14,8 bulunmuştur. Bu sonuçlar HPV 31 ve 33'ün algoritmaya eklendiğinde CIN-2 ve üstü lezyonları saptamada katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

Luttmer ve ark.'larının yaptığı bir derlemede 16-18 dışı HPV genotiplemenin algoritmaya sokulmasının yanı sıra daha objektif ek triaj metotları olan p16/Ki-67 gibi dual boyalar ve DNA metilasyon analizi gibi diğer moleküler stratejilerin hastaların yönetimindeki yeri gün geçtikçe arttığı belirtilmektedir (50, 56). Başka bir çalışmada ise CIN'lerin saptanmasında HPV genotipleme olsun ya da olmasın sitoloji ve metilasyon analizinin kombinasyonunun neredeyse bütün prekanseröz lezyon veya serviks kanserini saptayan hassas bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (57). Elbette ki iddialı bir sonuç olarak görülse de kullanımı yaygınlaştıkça kolposkopiye sevk oranlarını ve kolposkopide alınacak biyopsi sayısını azaltabilecek gibi görünmektedir.

Tüm mevcut yöntemler değerlendirildiğinde mikroskopiye dayalı stratejilerin en önemli limitasyonlarından biri, servikal sürüntülerin toplanması sürecinde tamamen sağlık çalışanlarının iş gücüne bağımlı kalınmasıdır. Diğer yandan gelişmiş ülke kapsamındaki birçok ülkede dahi servikal sürüntü örnekleme verecek kadınlarda görülen korku, utanç ve hekim ziyaretine engel olabilecek birçok neden, servikal

sürüntü örneği alımına uygun kadınların yaklaşık %30'unun sitoloji tabanlı taramaya katılmasını engellemektedir (58, 59). Birçok gelişmiş ülkelerde mevcut olan bu limitasyonlar, kadınların kendi kendine örnek almalarını sağlayacak “self-test HPV” seçeneği sunularak aşılabilir (60, 61). Pap-smear veya dual boya ile sitoloji kullanımının, sağlık çalışanlarından bağımsız uygulanamayacağı da göz önünde bulundurulunca en iyi senaryo ise HPV tarama testi ve ikincil triaj testlerinin birlikte self test olarak aynı anda uygulanabilir olmasıdır. Bu sayede triaj testi pozitif kadınların, ilave bir servikal sürüntü vermeksizin doğrudan kolposkopiye sevkı mümkün olabilecektir. Bu nedenle ilerleyen dönemde konak hücre DNA metilasyon analizi çok daha önemli bir triaj stratejisi olarak karşımıza çıkacaktır.

Triajda etkinliği arttıracak bulgular ve önerilere değindikten sonra çalışmamızın asıl değerlendirme amacı olan kolposkopi uygulamaları incelendiğinde kolposkopi uygulamalarında geliştirmeye açık olan başlıklar ortaya çıkmıştır. Bunlar rehberlere göre kolposkopi gerekmemesine rağmen kolposkopi yapılması, yüksek oranlarda punch biyopsi ve ECC uygulamasına gidilmesi ve NUTS bölgeleri arasında heterojen uygulama farklılıkları olması şeklinde sıralanabilmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 9808 hastanın %41,4'üne (n=4057) gereksiz kolposkopi yapılmıştır. Gereksiz kolposkopi yapılan 4057 hastanın ise %76,3'üne (n=2790) punch biyopsi; %53,2'sine (n=1957) ECC ve %5,9'una (n=217) da gör ve tedavi et (LEEP) uygulanmıştır. Bu bulgular ışığında ülkemizde algoritmanın önerdiği şekilde gör ve tedavi et (LEEP) oranının düşük olduğu ancak kolposkopi uygulayan hekimlerin punch biyopsi ve ECC konusunda algoritmaya uygun yaklaşımlarda bulunmadıkları, fazladan kolposkopi ve fazladan punch biyopsi ve ECC yaptıkları görülmektedir. Bu algoritma dışı tıbbi uygulamalar sonucu hastalara yapılan müdahaleler ilave morbidite ve maliyete neden olabilir. Bu bağlamda yüksek oranlarda yapılan gereksiz kolposkopilerin nedenleri araştırılmalıdır. Tahmini sebeplerden bir tanesi diğer Kadın Hastalıkları ve Doğum uygulamalarında görülen ‘tıbbi malpraktis davalarına’ bağlı hekimlerde gelişen potansiyel bir kaygı olabilir. Malpraktis konusunda hekimlerin bilgilendirilmesi ve kanser tarama programlarında hekimlerin potansiyel kaygılarını azaltacak hukuki mevzuatlar geliştirilmelidir. Bununla birlikte bakanlık tarafından yapılan kolposkopi eğitimlerinin etkinliklerinin de gözden geçirilmesi, eğitim sonrası tarama sonrası teşhis merkezlerinde Türkiye Servikal

Patolojiler ve Kolposkopi Derneği ile iş birliği içerisinde kalite denetimlerinin yapılması önerilebilir.

Öte yandan yaş gruplarının kendi içlerinde yeterli kolposkopi yapıma oranına bakıldığında ise 30-40 yaş grubunda %27,5 (n=1184) oran olması ve yine dünya geneli ortalama menopoz yaşları göz önüne alınarak 50 yaş üst limit alındığında 30-50 yaş grubunun %31,3'üne (n=2241) yeterli kolposkopi yapılamadığı görülmüştür (Tablo 4.6.1). Bununla beraber kolposkopi yapılan tüm hastalarda %32,3 (n=2977) TZ görülebilmiştir. Bu iki sonuç birlikte değerlendirildiğinde tip-2 ve tip-3 TZ'nin toplumlardaki genç yaşlarda dahi %60 civarı görülebileceği bilinmelidir ancak yine de TZ üzerine ve kolposkopinin yeterliliği üzerine daha yoğunlaştırılmış eğitimler yapılmalıdır (62, 63). Ayrıca yetersiz kolposkopinin dijital resimlerle dökümanite edilmesi kullanılabilir bir diğer çözüm yolu olarak tartışılmaktadır (64, 65).

Rehbere göre kolposkopi endikasyonu olan ve olmayan hasta grubunda ECC yapıma oranlarının benzer olması, kolposkopi yeterli olmasına rağmen yapılan ECC'nin ve TZ görülmemesine rağmen yapılmayan ECC'nin sebeplerinin araştırılması gerekmektedir. Her ne kadar rehberde ECC alma endikasyonları belirtilmemiş olsa da her hastaya ECC yapma ya da yapmama ya da hangi hastaya ECC yapılacağı hala tartışma konusudur (62, 66, 67).

Gereksiz kolposkopi yapıma nedenlerinden biri de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin birinci basamak sağlık hizmetlerinde yapılan taramalara güvensizliği olabilir. Bu nedenle yapılan ikincil taramalar da kolposkopiye gereksiz refere edilen hasta sayısını arttırmaktadır. Çalışma dahilinde bazı hastalara yeniden tarama yapıldığı görülmüştür. Kaç hastaya yeniden tarama yapıldığını bu çalışmayla bilememekteyiz. Kolposkopi gerekmemesine rağmen yapılan hasta grubunda neden yapıldığı sorgulanmıştır. Elde edilen veriler ışığında %17,8 (n=652) hastada yeniden tarama yapıp sonucunda servikal kanser tarama programına göre kolposkopi yapmayı gerektirecek sonuçlar elde edildiği saptanmıştır (Tablo 4.4.1). Tablo 4.4.2'de ise bu 652 hastada elde edilen patoloji sonuçları verilmiştir. Kolposkopi endikasyonu doğuran en sık sebep yeniden tarama sonrası grubunda 'Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji' sonuçları olmuştur. Bu 652 hastadan 251'inde CIN-1 ve üstü lezyon saptanırken bunların da 210'unun 'Kolposkopi Gerektirecek Sitoloji' sonrası olduğu görülmektedir. Bu durum sitoloji laboratuvarları arası uyumsuzluğu ve sitoloji

laboratuvarlarına kalite denetim ve eğitimlerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda yapılan kolposkopilerden toplamda %41,4 (n=4057) rehber göre gereksiz kolposkopi yapılmıştır. Akdeniz (%29,8; n=315), Batı Karadeniz (%35,1; n=216) ve Ege (%33; n=221) dışındaki bölgelerde ülke geneline benzer şekilde gereksiz kolposkopi yapıldığı görülmüştür. Punch alma oranları Batı Marmara (%53,9; n=222) ve Ege'de (%52,9; n=613) daha düşükken geri kalan bölgelerde %70,6-96,9 bandında değişmektedir. ECC oranları Kuzeydoğu Anadolu'da %3,6 (n=6); Doğu Karadeniz'de %81 (n=372) iken bölgeler bazında oldukça heterojenite göstermektedir. Yine çalışmamızda yapılan değerlendirmede toplamda %66,2 (n=6116) yeterli kolposkopi yapıldığı görülmüştür. Bölgeler bazında bakıldığında Akdeniz, Batı Anadolu ve Batı Marmara'da %80-89,9 aralığında yeterli kolposkopi yapılmıştır. Kuzeydoğu Anadolu %98,8 (n=164) ve Güneydoğu Anadolu'da %79,8 (n=364) yeterli kolposkopi yapılmıştır. Bölgeler arası heterojen sonuçlardan dolayı kolposkopi eğitimleri Türkiye Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Derneği iş birliği ile ülke geneli yerine bölgesel bazda yapılmalıdır. Bununla birlikte bu formları dolduran ve kolposkopi uygulamaları yapan hekimlerin bireysel bilgi ve tecrübeleri (jinekolog onkolog olup olmaması, yaşları ve mesleki tecrübeleri, eğitim alıp almadıkları ve çalıştıkları merkezlerdeki kolposkopik cihaz alt yapısı) bilinmemektedir. Sağlık bakanlığı kanser daire başkanlığının tarama sonrası teşhis merkezlerinde kolposkopi hizmeti verecek hekimleri ve mevcut cihaz envanterlerinin sık sık güncellemesi önerilebilir.

ECC oranlarımız heterojenite göstermekle birlikte tüm çalışma grubunda %55,6 (n=5131) ve punch biyopsi sonuçlarımız daha homojen şekilde ve %78,5 (n=7245) şeklinde yüksek bir doğrultudadır. Rehber göre değerlendirildiğinde bu yüksek oranlar incelenmelidir. Ancak 2015'te Pretorius ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da rehber göre yapılan ECC'lerde anlamlı oranda CIN-3 ve kanser atlanabileceği vurgulanmıştır (68). Öte yandan çalışmamızda kolposkopi gerekliliği olmayan hasta grubunda tespit edilen CIN-3 ve üstü lezyon sayısına bakılırsa (%4,6; n=130) çoklu biyopsi ve ECC'nin sensitiviteyi arttırabileceği de gündeme gelmiştir (63, 67, 69). Çalışmamızda yüksek çoklu punch biyopsi ve ECC oranları olsa da

saptanan CIN-3 ve üstü lezyon sayısına bakıldığında (%4,6; n=130) ilerleyen dönemlerde bu konuda ek çalışmalar yapmak gerektiği görülmektedir (70, 71).

Çalışmamızda kolposkopi gerekliliğinin dışında yeterliliğinden bağımsız olarak da çok fazla servikal biyopsi uygulamasına gidildiği izlenmiştir. Ve bu uygulama hasta yaşından bağımsız olarak cereyan etmektedir. Bu durum algoritma dışı yaklaşımların yine denetim gerekliliğini işaret etmektedir. Fakat çalışmamızda artan servikal biyopsi sayılarıyla birlikte saptanan servikal lezyon oranları arasında kayda değer bir ilişki olduğu görülmektedir. Literatürde kolposkopik muayenede lezyon görülmemesine rağmen çoklu biyopsi almanın fayda sağlayabileceğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan biri olan Pretorius ve ark.'larının yaptığı bir çalışmaya göre tecrübeden bağımsız, çoklu biyopsi yapmak ve ECC eklemenin sensitiviteyi arttırdığı bulunmuştur (67). Bu nedenle normal kolposkopik bulguları olan hastalarda çoklu random biyopsi ve endoservikal örnekleme seçenekleri de irdelenmelidir (62).

Çalışmamızda nihai patoloji sonuçlarına göre yapılan takip ve tedavilere bakıldığında ise rehber uyumlu olduğu görülmüştür (72). Nihai patolojisi CIN-1 gelen 1348 hastanın %87,7'sine (n=1182) takip önerilmiştir. CIN-2 tespit edilen 356 hastada ise %46,3 (n=165) takip önerilmiş olup %19,7 (n=70) punch sonucu sonrası LEEP ve %19,9 (n=71) soğuk konizasyon yapılmıştır. CIN-3 ve üstü lezyon saptanan 495 hastanın %73,6'sı (n=352) tedavi edilirken %26,4'üne (n=143) takip önerilmiştir. Tedavilerde soğuk konizasyon %27 (n=146); punch sonrası LEEP %12,9 (n=70) ve histerektomi %10 (n=54) olarak bulunmuştur.

6. SONUÇ

T.C. servikal kanser tarama programı değerlendirildiğinde geçmiş yılların verileri ve güncel olan 4 milyon kadının verileri ile birlikte değerlendirildiğinde etkin tarama oranlarının geçmiş yıllara göre 7-8 misli arttığı görülmektedir. Tarama sonrası çift basamaklı triaj metodu ile çalışması ve beraberinde %1,6'lık sevk oranına sahip olmasıyla başarılı bir tarama programıdır.

Bizim çalışmamızla ortaya konduğu üzere tarama sonrası kolposkopi uygulamaları ve sonuçları irdelenmiş, \geq CIN-2 ve \geq CIN-3 için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlere bakılınca başarısının kabul edilebilir limitlerde ancak iyileştirmelere de ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu başarı düzeyini arttırmak tarama sonrası triajda algoritmaya HPV 16-18 dışında özellikle HPV 31-33'ün eklenebileceği; dual boya ve metilasyon belirteçleri gibi daha objektif ve güncel metotların eklenebileceği, kadınların jinekolojik muayeneye olan utanç ve çekinceleri göz önün alınarak 'self testlerin' kullanılması ve hatta self testlerin genotipleme ya da metilasyon belirteçleri gibi triajının olması gibi senaryolar göz önünde bulundurulmalıdır.

Sevk edilen hastalarda yüksek oranda gereksiz kolposkopiler yapıldığı, yüksek oranda punch biyopsi ve ECC uygulandığı görülmüştür. Literatürde hala bu konuda tek bir doğru olmadığı göz önünde bulundurulurken öncelikle gereksiz kolposkopilerin sebebi araştırılarak, sonrasında yüksek punch biyopsi ve ECC oranları araştırılmalıdır.

Gereksiz kolposkopi yapılan hastalarda saptanan \geq CIN-3 sayısı ve triaj senaryolarının daha gelişmeye devam ettiği göz önüne alındığında algoritma değişiklikleri; laboratuvar, hekim ve geri kalan ara basamakların kalite kontrollerinin artırılması; kolposkopi eğitimlerine de iş birliği içinde devam edilmesi gerekmektedir.

Kolposkopi uygulamalarında gözlenen bölgesel farklılıklar olduğu göz önünde bulundurulurken denetleme ve eğitimler ülke çapında yapılmak yerine bölgesel düzeyde planlanmalıdır.

T.C. Sağlık Bakanlığı servikal kanser tarama programı etkili şekilde yürütülmektedir. Ancak tarama sonrası kolposkopi uygulayan hekimlerin deneyim ve becerilerini, merkezlerin ise alt yapılarını daha iyi hale getirmek için eğitimler devam etmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN. 2018.
2. GLOBOCAN. 2012.
3. 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.
4. Hricak H, Chang YC, Cann CE, Parer JT. Cervical incompetence: preliminary evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1990;174(3 Pt 1):821-6.
5. Ronnett TCWaBM. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*: Springer; 2011.
6. Di Saia PJ, W.T. Creasman, and A. Ayhan. *Klinik Jinekolojik Onkoloji: Güneş Kitabevi*; 2003.
7. Dashe JS, Spong CY. *William's Obstetric*: Mc Graw Hill Education; 2018.
8. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human Clinically Oriented Embriology*: Elsevier Saunders; 2013.
9. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology*: Mc Graw Hill; 2016.
10. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2 Suppl):S5-10.
11. Berchuck A, Rodriguez G, Kamel A, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Bast RC, Jr. Expression of epidermal growth factor receptor and HER-2/neu in normal and neoplastic cervix, vulva, and vagina. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(3 Pt 1):381-7.
12. Kanai M, Shiozawa T, Xin L, Nikaido T, Fujii S. Immunohistochemical detection of sex steroid receptors, cyclins, and cyclin-dependent kinases in the normal and neoplastic squamous epithelia of the uterine cervix. *Cancer*. 1998;82(9):1709-19.
13. Gould PR, Barter RA, Papadimitriou JM. An ultrastructural, cytochemical, and autoradiographic study of the mucous membrane of the human cervical canal with reference to subcolumnar basal cells. *Am J Pathol*. 1979;95(1):1-16.
14. Fetissov F, Serres G, Arbeille B, de Muret A, Sam-Giao M, Lansac J. Argrophilic cells and ectocervical epithelium. *Int J Gynecol Pathol*. 1991;10(2):177-90.
15. Basen-Engquist K, Paskett ED, Buzaglo J, Miller SM, Schover L, Wenzel LB, et al. Cervical cancer. *Cancer*. 2003;98(9 Suppl):2009-14.
16. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-91.
17. Yu L, Sabatino SA, White MC. Rural-Urban and Racial/Ethnic Disparities in Invasive Cervical Cancer Incidence in the United States, 2010-2014. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:E70.
18. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1931-43.
19. Liu L, Yang X, Chen X, Kan T, Shen Y, Chen Z, et al. Association between TNF-alpha polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(3):2683-8.
20. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by

- geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1157-64.
21. Kuo DY, Goldberg GL. Screening of cervical cancer: where do we go from here? *Cancer Invest.* 2003;21(1):157-61.
 22. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 1999;318(7188):904-8.
 23. Musa J, Achenbach CJ, O'Dwyer LC, Evans CT, McHugh M, Hou L, et al. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183924.
 24. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD008587.
 25. NCCN. 2018.
 26. GLOBOCAN. 2008.
 27. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754.
 28. Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoglou TE, Downing P, Marks FR. Cytological correlates in a colposcopic clinic: a 1-year prospective study. *Diagn Cytopathol.* 1991;7(5):477-81.
 29. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141(7):680-9.
 30. Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, Smith RA. The current status of the Papanicolaou smear. *CA Cancer J Clin.* 1995;45(5):305-20.
 31. Cortese C, American Society of C. Cervical Cytology Practice Guidelines. American Society of Cytopathology. *Acta Cytol.* 2001;45(2):201-26.
 32. Pankaj S, Nazneen S, Kumari S, Kumari A, Kumari A, Kumari J, et al. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar. *Indian J Cancer.* 2018;55(1):80-3.
 33. 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;8(20):iii, 1-78.
 34. Kirschner B, Simonsen K, Junge J. Comparison of conventional Papanicolaou smear and SurePath liquid-based cytology in the Copenhagen population screening programme for cervical cancer. *Cytopathology.* 2006;17(4):187-94.
 35. WHO. Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer 2020 [Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)].
 36. Huh WK, Ault KA, Chelmos D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):91-6.
 37. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):249-57.
 38. Winkler B, Crum CP, Fujii T, Ferenczy A, Boon M, Braun L, et al. Koilocytotic lesions of the cervix. The relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content. *Cancer.* 1984;53(5):1081-7.

39. Nuno T, Garcia F. The Lower Anogenital Squamous Terminology Project and its implications for clinical care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(2):225-33.
40. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
41. Database NPVE. 2021 [Available from: https://pave.niaid.nih.gov/#search/search_database/kw?dbNamespace=Genomes&includeNR=false&refCloneOnly=false&sort=Locus_ID&sortType=true&page=600&start=1&showTable=1&Host%20Species=Homo%20sapiens&].
42. Evans MF, Peng Z, Clark KM, Adamson CS, Ma XJ, Wu X, et al. HPV E6/E7 RNA in situ hybridization signal patterns as biomarkers of three-tier cervical intraepithelial neoplasia grade. *PLoS One.* 2014;9(3):e91142.
43. 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. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
44. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, 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(5 Suppl 1):S28-35.
45. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al. Practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(3):331-5.
46. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(4):201-22.
47. Gultekin M, Dundar S, Keskinilic B, Turkyilmaz M, Ozgul N, Yuce K, et al. How to triage HPV positive cases: Results of four million females. *Gynecologic oncology.* 2020;158(1):105-11.
48. Torres-Ibarra L, Cuzick J, Lorincz AT, Spiegelman D, Lazcano-Ponce E, Franco EL, et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 Genotyping and Cytological Testing as Triage Testing Within Human Papillomavirus-Based Screening in Mexico. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1915781.
49. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer.* 2012;130(3):602-10.
50. Luttmer R, De Strooper LM, Steenbergen RD, Berkhof J, Snijders PJ, Heideman DA, et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(9):961-74.
51. Dijkstra MG, van Niekerk D, Rijkaart DC, van Kemenade FJ, Heideman DA, Snijders PJ, et al. Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen-positive women? A POBASCAM trial substudy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):55-63.
52. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):356 e1-6.
53. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic oncology.* 2015;136(2):189-97.
54. Cuzick J, Wheeler C. Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Res.* 2016;2:112-5.
55. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM, New Mexico HPVPRSC. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(11):1816-24.

56. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2016;76 Suppl 1:S49-S55.
57. Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(6):395-405.
58. Bosgraaf RP, Ketelaars PJ, Verhoef VM, Massuger LF, Meijer CJ, Melchers WJ, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med.* 2014;64:108-13.
59. Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer.* 2006;119(10):2372-5.
60. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):172-83.
61. Ma Y, Di J, Bi H, Zhao Q, Qin T, Xu W, et al. Comparison of the detection rate of cervical lesion with TruScreen, LBC test and HPV test: A Real-world study based on population screening of cervical cancer in rural areas of China. *PLoS One.* 2020;15(7):e0233986.
62. Baasland I, Hagen B, Vogt C, Valla M, Romundstad PR. Colposcopy and additive diagnostic value of biopsies from colposcopy-negative areas to detect cervical dysplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(11):1258-63.
63. Liu BB, Zhu YL, Zhang WH, Zhang H, Wang XX, Yu XJ, et al. [Clinical analysis of 128 cases of cervical lesion diagnosed by multi-point biopsy of colposcopy and endocervical curettage]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2018;40(7):539-42.
64. Fujii T, Nakamura M, Kameyama K, Saito M, Nishio H, Ohno A, et al. Digital colposcopy for the diagnosis of cervical adenocarcinoma using a narrow band imaging system. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(4):605-10.
65. He Z, Wang P, Liang Y, Fu Z, Ye X. Clinically Available Optical Imaging Technologies in Endoscopic Lesion Detection: Current Status and Future Perspective. *J Healthc Eng.* 2021;2021:7594513.
66. Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Ginecol.* 2012;64(2):173-80.
67. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):180-8.
68. Pretorius RG, Belinson JL, Peterson P, Burchette RJ. Which Colposcopies Should Include Endocervical Curettage? *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(4):278-81.
69. Zhao Y, Zhao F, Hu S, Zhang X, Zhang W, Pan Q, et al. Value of multi-quadrants biopsy: Pooled analysis of 11 population-based cervical cancer screening studies. *Chin J Cancer Res.* 2020;32(3):383-94.
70. Driggers RW, Zahn CM. To ECC or not to ECC: the question remains. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(4):583-97; viii.
71. Massad LS. Selecting Patients for Endocervical Curettage. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(4):271-2.
72. 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. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31.