Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.856068

Servikal kanser taramasında saptanan önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücrelerin klinik öneminin değerlendirmesi: Eskişehir deneyimi

Evaluation of the clinical significance of atypical squamous cells, whose significance could not be determined in cervical cancer screening: Eskişehir experience

Hulusi Göktuğ Gürer, Ceren Yıldız Eren, Özlem Özgür Gürsoy, Ramazan Bayırlı

Gönderilme tarihi:07.01.2021 Kabul tarihi:24.08.2021

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı, atipik squamoz hücreler tanısının klinikteki önemini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Araştırmaya Ocak 2011-Mayıs 2020 tarihleri arasında pap smear test sonucu atipik squamoz hücreler çıkan, kolposkopik biyopsi ile Human Papilloma Virüs (HPV) DNA genotip tayini yapılan 177 hasta dahil edilmiştir. Olguların kolposkopik bulguları Reid Kolposkopi İndeksine göre sınıflandırıp histopatoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: İncelenen 177 hastada yaş ortalaması 37,1±1,41 yıl, parite 2,8±1,07 (0-11) ve ortalama sigara kullanımı 6 adet/gündür (0-40 adet/gün). Olguların 148'i (%83,6) premenopoz, 29'u (%16,3) postmenopoz dönemdedir. Kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılan 68 olguya (%38,4) kronik servisit teşhisi konmuş olup, geriye kalan 108 (%61,0) hastada servikal intraepitelyal lezyonlar ve 1 (%0,5) olguda da servikal karsinom tespit edilmiştir. Hastaların HPV DNA tiplendirme ve Reid Kolposkopi İndeksi ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında Fisher Kesin Olasılık Testi ile gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001).

Sonuç: Araştırmamızda atipik skuamoz hücreler (ASCUS) saptanan ve HPV DNA testi negatif bulunan olgularda yüksek dereceli lezyon (servikal intraepitelyal lezyon 2 ve 3) saptanmamıştır. Bununla birlikte bunların yaklaşık %25'inde düşük dereceli lezyon (servikal intraepitelyal lezyon 1) tespit edilmesinin dikkat çekici olduğu değerlendirilmiştir. Servikal smear'ın sitolojik incelenmesi ile HPV DNA analizinin eş zamanlı yapılmasının, tanı ve tedavi planı açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: ASCUS, kolposkopi, HPV, reid indeksi.

Göktuğ Gürer H, Yıldız Eren C, Özgür Gürsoy Ö, Bayırlı R. Servikal kanser taramasında saptanan önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücrelerin klinik öneminin değerlendirmesi: Eskişehir deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:862-868.

Abstract

Purpose: The aim of our study is to determine the clinical importance of the diagnosis of atypical squamous cells.

Materials and methods: Between January 2011 and May 2020, 177 patients with atypical squamous cells as a result of pap smear test and Human Papilloma Virus (HPV) DNA genotype determination by colposcopic biopsy were included in the study. The colposcopic results of the cases were classified according to the Reid Colposcopy Index and compared with the histopathology results.

Results: In the 177 patients examined, the mean age was 37.1±1.41 year, parity was 2.8±1.07 (0-11), and the mean smoking was 6 units/day (0-40 units/day). 148 of the cases (83.6%) were in the premenopausal period and 29 (16.3%) were in the postmenopausal period. Chronic cervicitis was diagnosed in 68 cases (38.4%) who underwent colposcopy-guided biopsy, cervical intraepithelial lesions were detected in the remaining 108 (61.0%) patients, and cervical carcinoma was detected in 1 (0.5%) case. When the biopsy results of the patients were compared with HPV DNA typing and Reid Colposcopy Index, statistically significant difference was found between the groups with Fisher Exact Test. (p<0.001).

Conclusion: In our study, no high-grade lesion (cervical intraepithelial lesion 2 and 3) was found in patients with atypical squamous cells (ASCUS) and negative HPV DNA test. However, low-grade lesions (cervical intraepithelial lesion 1) were detected in approximately 25% of them, which was considered remarkable. It is thought that performing the cytological screening of the cervical smear and HPV DNA analysis simultaneously will be beneficial in terms of diagnosis and treatment plan.

Key words: ASCUS, colposcopy, HPV, reid index.

Hulusi Göktuğ Gürer, Uzm. Dr. Eskişehir Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Eskişehir, Türkiye, e-posta: hulusi.gurer@acibadem.com (https://orcid.org/0000-0001-8821-9469)

Ceren Yıldız Eren, Uzm. Dr. Eskişehir Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Eskişehir, Türkiye, e-posta: ceren.eren@acibadem.com (https://orcid.org/0000-0003-1648-3345)

Özlem Özgür Gürsoy, Uzm. Dr. Eskişehir Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Eskişehir, Türkiye, e-posta: ozlem.ozgur.gursoy@acibadem.com (https://orcid.org/0000-0001-8978-9105) (Corresponding Author)

Ramazan Bayırlı, Op. Dr. Eskişehir Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Eskişehir, Türkiye, e-posta: tsbayirli@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2002-5382)

Goktug Gurer H, Yildiz Eren C, Ozgur Gursoy O, Bayirli R. Evaluation of the clinical significance of atypical squamous cells, whose significance could not be determined in cervical cancer screening: Eskişehir experience. Pam Med J 2021;14:862-868.

Giriş

Serviks kanseri 20. yüzyıl başlarında kadınlarda kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer alırken, etyopatogenezindeki Human Papilloma Virüs (HPV)'ün saptanması ile rutin sitolojik tarama programları hayata geçirilmiş, bunun sonucunda hastalığın insidans ve mortalitesi yıllar içinde gittikçe azalmıştır. Globocan 2018 verilerine göre serviks kanseri insidansı sıklık açısından dördüncü sırada yer almasına rağmen, gelişmiş ülkelerde insidans olarak 11, mortalitede ise 13. sıraya gerilemiştir. Serviks kanseri, tarama ve erken tanı ile eradike edilebileceği ortaya konan ilk kanserdir [1-5].

Buna rağmen her yıl dünyada yaklaşık 600.000 yeni serviks kanseri tanısı konulmakta ve hastalık nedenli 300.000'den fazla ölüm gerçekleşmektedir. Bu olguların yaklaşık %80'i gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Ülkemizde serviks kanseri, kanser vakaları arasında sekizinci sırada olup her yıl 1500 civarında yeni vaka tespit edilmekte, bunlardan yaklaşık 600'ü ilk yıl hayatını kaybetmektedir [6, 7].

Servikal intraepitelyal lezyonların (CIN) serviks kanserinden yaklaşık 10 yıl önce tespit edilebilir olması, erken tanı imkânı sunmaktadır. Ülkemizin kanser tarama programına göre 30-65 yaş arasında her kadına 5 yılda bir HPV testi yapılması, pozitif çıkan olguların da pap smear ile takibi önerilmektedir [8].

Ancak yeni kılavuzlar servikal smear'ın sitolojik olarak incelenmesi ve eş zamanlı HPV DNA çalışılması olan "co-testin" yapılmasını desteklemektedir. Yüksek riskli onkojenik HPV DNA (HR-HPV DNA) (tip 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) testinin pozitifliği ve/veya konvansiyonel smearde atipik hücrelerin izlenmesi kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi endikasyonudur [9].

Kolposkopide serviksin doğrudan incelenmesini sağlayan stereoskopik mikroskop, biyopsi yapılacak alanların tespitine olanak sağlamakta, kullanılan asetik asit ile renk değişikliği ortaya çıkmaktadır. Kolposkopik incelemede bulguların Reid skorlama sistemine göre sınıflandırılıp, histopatolojik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi servikal lezyonların tanı değerini arttırmaktadır. Reid Kolposkopi İndeksi (RCI); lezyonun rengi, marjini, atipik damarlanma varlığı ve tipi, iyodin tutma derecesine göre hesaplanmaktadır [10].

Retrospektif nitelikteki çalışmamızda, smear sonucu ASCUS olan olguların kolposkopi bulgularını RCI göre sınıflandırılması, histopatoloji sonuçları ile karşılaştırarak, ASCUS tanısının klinikteki öneminin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde Ocak 2011-Mayıs 2020 tarihleri arasında alınan 10,832 pap smear testinden, sonucu ASCUS çıkan 381 olgunun retrospektif analizi yapılmıştır. Bu hastalardan kolposkopik biyopsi yapılıp, HPV DNA genotip tayini olan 24-74 yaş arasındaki 177 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, parite, sigara kullanımı, menopoz durumu gibi demografik özellikleri kaydedilmiştir.

Yapılan co-testler ThinPrep solusyonunda (Cytyc's ThinPrep PreservCyt medium- Hologic USA) saklanıp, Aptima Panther testi (Thinprep 5000 processor Aptima® HPV 16 18/45 genotype assay- Hologic, USA) ile HPV tip tayini yapılmıştır. PAP smearler modifiye Bethesda sistemine göre raporlanmıştır. Çalışmamızda kullanılan Aptima testi; 14 yüksek riskli (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) HPV tipini E6/E7 mRNA ile tarayan testtir. Tip 16, tip 18/45 ayrı ayrı; geri kalan 11 tip ise topluca raporlanmıştır. Vaka sayısının az olması nedeniyle Tip 18/45 beraber sunulmuştur. Kliniğimizin genel yaklaşımı ASCUS olgularında biyopsi yapılması şeklindedir. Bu nedenle yapılan testte ASCUS sonucu alınan hastalara HPV testi negatif olsa da kolposkopik servikal biyopsi işlemi yapılmıştır.

10 yıl üzerinde deneyimi olan dört uzman hekim tarafından yapılan kolposkopide (Karl Kaps GmbH and Co. KG, Asslar/Wetzlar, Germany), 40x büyütme altında %5'lik asetik asit ve lugol solüsyonu kullanılarak orijinal skuamoz epitel, kolumnar epitel ve transformasyon zonu

değerlendirilip, hiperkeratozis, lökoplaki, aseto-beyaz epitel, ince ya da kaba punktuasyon, mozaisizm ve atipik damarlanmaya göre Reid skoru belirlenmiştir (Tablo 1). Alınan servikal biyopsilerden hazırlanan parafin bloklar 5 mikron kalınlığında kesilip, preparatlar Hematoksilen-Eozin ile boyanmıştır. Kesitler; alanında 30 yıl tecrübeli aynı patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir. Kolposkopi eşliğinde yapılan servikal biyopsi sonuçları kronik servisit, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN 1 - 2 - 3) ve invaziv servikal kanser olarak tanımlanmıştır.

Çalışma, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından onay alınmıştır.

Araştırma verileri SPSS 22,0 istatistik programında analiz edilmiştir. Nicel değişkenler ortalama±SS (Standart Sapma)–(Minimum-Maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler n (%) olarak gösterilmiştir. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p<0,01 anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Fisher Kesin Olasılık Testinden yararlanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda; Ocak 2011-Mayıs 2020 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle kliniğimize başvuran, daha önce servikal lezyon tanısı almamış ve sitoloji sonucu ASCUS olup, co-test ve kolposkopik servikal biyopsi ile değerlendirilmiş 177 hastanın retrospektif analizi yapılmıştır. Olguların demografik verileri Tablo 2'de sunulmuştur.

HPV DNA tiplendirme ve RCI ile biyopsi grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001).

Demografik veriler gözden geçirildiğinde serviks kanseri ile ilişikli olduğu saptanmış risk faktörlerinden sigara kullanımının, doğum sayısının fazla olması, erken yaşta başlayan koital aktivitenin ve kondom dışındaki kontrasepsiyon yöntemlerinin (%70,7) bizim hastalarımızda da yüksek olduğu gözlenmiştir. Serviks kanserinde sık rastlanan postkoital kanama, olgularımızın %27,1'inde başvuru şikayetidir.

Sitoloji sonucu ASCUS olan 177 hastanın kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsi sonuçlarında 68 olgu (%38,4) kronik servisit tanısı almış olup geriye kalanlarda servikal intraepitelyal lezyonlar [85 (%48) CIN 1, 16 (%9) CIN 2, 7 (%3,9) CIN 3] şeklindedir. Bir (%0,5) olguda servikal karsinom tespit edilmiştir.

Hastaların HPV DNA tiplendirme ve kolposkopik muayenede verilen Reid skorlarının biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması Tablo 3'de sunulmuştur. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farlılık bulunmaktadır (p<0,001).

Araştırmamızda, yüksek dereceli lezyonlarda (CIN 2, 3) ve servikal karsinomda HPV DNA pozitifliği saptanırken, CIN 1 tespit edilen hastaların %24,7'sinde HPV DNA testinin negatif olduğu tespit edilmiştir.

Kolposkopik değerlendirmede de Reid skorlarında gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olması ile birlikte yüksek dereceli lezyonlarda (CIN 3 ve CX CA) RCI'nin çalışmamızda %100 tanı koydurucu olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1. Reid Kolposkopi İndeks (RCI) skalası

Özellik	0 puan	1 puan	2 puan
Aseto-beyaz alanın rengi	Düşük boyanma Transparan görünüm	Parlak yüzeyli Gri-beyaz	Donuk inci beyazı
Lezyon marjini ve yüzey konfigürasyonu	Çentikli, pürüzlü, annuler lezyon Belirsiz sınırları olan flat lezyon	Konturları düzgün olan Demarkasyon hattı olan	Yuvarlak, internal
Damarlar	Uniform düzgün damarlar Kötü şekillenmiş ince mozaism ya da punktuasyon ya da mikropapiller ve mikrokondilom	Damar görülmemesi kaba mozaik ya da punktuasyon	İyi tanımlanan
İyodin ile boyanma	Pozitif	Kısmi	Negatif

Skor 0-2: CIN 1 Skor 3-4: Overlap CIN 1-2 Skor 5-8: CIN 2-3

Tablo 2. Hastaların demografik analizi (n=177)

Yaş	37,1±1,41 (24-74)
Parite	2,8±1,07 (0-11)
Sigara kullanımı	6 adet/gün (0-40 adet/gün)
Menapoz durumu	
Premenopoz	148 (%83,6)
Postmenopoz	29 (%16,3)
Başvuru şikayeti	
Vajinal akıntı	34 (%19,2)
Postkoital kanama	48 (%27,1)
Adet düzensizliği	35 (%19,7)
Kondilom	8 (%4,5)
Kontrol	52 (%29,3)
İlk koit yaşı	23,8±1,61 (14-40)
Kontrasepsiyon	
Kondom	15 (%8,4)
Oral kontraseptif	52 (%29,3)
Rahim içi araç	41 (%23,1)
Enjeksiyon	15 (%8,4)
Tubal ligasyon	10 (%5,6)
Yok	44 (%24,8)

Tablo 3. HPV DNA tiplendirme ve RCI'nin biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması

	Kronik servisit (n=68)	**CIN 1 (n=85)**	**CIN 2-3 (n=23)**	***p***
HR-HPV DNA				
negatif	58 (%85,29)	21 (%24,71)	0 (%0)	
Tip 16	3 (%4,41)	38 (%44,70)	12 (%52,17	**<0,001**
Tip 18/45	2 (%2,94)	11 (%12,94)	7 (%30,43)	
Diğer 11 tip	5 (%7,35)	15 (%17,65)	4 (%17,39)	
RCI				
0-2	61 (%89,70)	64 (%75,30)	2 (%8,69)	**<0,001**
3-4	7 (%10,30)	21 (%24,70)	8 (%34,78)	
5-8	0 (%0)	0 (%0)	13 (%56,52)	

Çalışmamızda HPV tiplerinden en sık HPV tip 16 (54 olgu) %55,1 sıklıkta, ikinci olarak %24,4 (24 olgu) ile diğer 11 HPV tipi, üçüncü olarak %20,4 ile HPV tip 18/45 (20 olgu) tespit edilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda katılımcıların yaş ortalaması 37,1±1,41'dir. Katılımcılardan 148'i (%83,6) premenopoz, 29'u (%16,3) postmenopoz dönemdedir. Kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılanlar katılımcılardan; 68'ine (%38,4) kronik servisit, 108'ine (%61,0) servikal intraepitelyal lezyon teşhisi konmuştur. HPV tiplerinden 54 olguyla (%55,1) en sık tip 16 belirlenmiştir. HPV DNA tiplendirme ve RCI ile biyopsi grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001).

Tüm dünyada servikal kanserin insidansında ve mortalitesinde, pap test tarama programları

sayesinde ciddi bir azalma izlenmiştir. Ancak smear testinin sensivitesi %30-87 arasında değişmesi, gereksiz kolposkopi, biyopsi ve tedavilere neden olmaktadır. Bu nedenle HPV DNA testinin kullanımı gündeme gelmiştir. ACS'nin 2012 yılı kılavuzunda sitoloji taramasına HPV DNA tiplendirilmesinin eklenmesi önerilmektedir [11].

Kolposkopi; servikal lezyonların değerlendirilmesine, doğru yerden biyopsi alınmasına ve serviks kanserinin erken evrede tanı konmasına yardımcı olduğu gibi gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılmasına olanak sağlamıştır. Her ne kadar kolposkopiyi yapan jinekoloğun deneyimine bağlı değişkenler söz konusu olsa da Reid ve Scalzi'nin skorlama sistemi sayesinde ortak bir dil oluşturulmuştur [11].

Mitchell ve ark. [12] tarafından yapılan metaanalizde kolposkopinin servikal preinvaziv ve invaziv lezyonlara tanı koymada sensitivitesi %95, spesifitesi %45, pozitif prediktif değeri %82, negatif prediktif değeri %79 olarak bulunmuştur.

Kolposkopinin tarama ve tanı testi olarak doğruluğunun karşılaştırıldığı bir çalışmada araştırmacılar tarafından, kolposkopinin servikal preinvaziv ve invaziv hastalıklarda tanı aracı olarak yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ancak tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirilmiştir [13].

Auger ve ark.'nın [14] çalışmasında ASCUS grubunda vakaların %54'ünde histolojik olarak patoloji tespit edilmemiş, %27 LSIL ve %10 HSIL tespit edilmiştir.

ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer Group (ALTS grup) [15] çalışmasında 3488 ASCUS tanılı hastada yapılan randomize kontrollü çalışmanın sonucunda smear testi ile takibin yeterli olduğu, CIN 3 ve servikal karsinomun tespitinin aynı oranda başarılı olduğu gösterilmiştir.

Ancak çalışmamızda ASCUS tanısı alan hastalarında %9 CIN 2, %3,9 CIN 3 ve %0,5 serviks karsinomunu tespit etmiş olmak, takip kararını kolposkopik biyopsi sonucuna göre vermek uygun gibi görünse de klinik uygulamaya geçirmek için daha çok olgu serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizde yapılan Tamburacı Demir ve ark.'nın [16] çalışmasında en sık görülen HPV tipi 16 olarak tespit edilmiş olup, literatür çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda HPV tiplerinden HPV tip 16 birinci sıklıkta, ikinci olarak diğer 11 HR-HPV tipleri, üçüncü sırada HPV tip 18/45 tespit edilmiştir.

Castle ve ark.'nın [17] çalışmasında sigara kullanımı servikal karsinom riskini yaklaşık %50 arttırdığı ortaya konulmuştur. Aynı şekilde Sarian ve ark.'nın [18] çalışmasında sigara, invaziv serviks kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızın analizinde de sigara kullanımının premalign ve malign lezyonu olan hastalarda literatür ile uyumlu olarak daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda servikal sitoloji sonucu ASCUS, HR-HPV DNA tarama sonucu pozitif olan 177 hastanın retrospektif analizini yaparak, Reid indeks puanları ile histopatolojik sonuçlar karşılaştırılmalı olarak değerlendirmeye alınmıştır. Özellikle serviks karsinomların tespitinde smear yetersiz kalabilmektedir. Pap smearın atladığı karsinom vakalarını HPV ile saptamak mümkündür. Bu hastalarda HPV saptama oranı %93'tür. Rijkaart ve ark.'nın [19] POBASCAM çalışmasında; HPV DNA pozitif olan 724 olgunun sitolojisi negatif tespit edilmiştir. Bu vakalara yapılan kolposkopi sonuçlarında %4,28'inde CIN 2, %4'ünde CIN 3 bulunmuştur. Amerikan Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Derneği (ASCCP, 2019), sitolojisi ASCUS veya daha ileri displazik lezyon olan hastalarda HR-HPV varlığında doğrudan kolposkopik incelemeyi önermektedir [20].

Analizimizde Pap smear sonucu ASCUS olan olgularda HP-HPV DNA testi pozitifliğinde kolposkopik değerlendirme kaçınılmaz olarak yapılmıştır. Bununla beraber HR-HPV DNA negatif olgularda da preinvazif lezyonla karşılaştığımız için co-testteki her iki parametreden birinin pozitif çıkması durumunda kolposkopik incelemenin endike olduğu değerlendirilmektedir.

Buna ilişkin olarak yapılan güncel bir çalışmada CIN 1 tespit edilen 511 kadınlardan yaklaşık %7'sinde HPV DNA analizinin negatif bulunduğu bildirilmiştir. Araştırma sonucunda CIN 1 tespit edilen vakalardan yaklaşık %2'si CIN 3'e ilerlemiştir. Aynı konuda yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında ise CIN 1 tespit edilen

434 kadınlardan yaklaşık %8,5'i HPV DNA analizinin negatif bulunduğu bildirilmiştir. CIN 1 tespit edilen vakalardan yaklaşık %7,4'ü CIN 2 ve 3'e ilerlemiştir. Burada da görüldüğü gibi her iki çalışmada da CIN 1 tespit edilen kadınlarda HPV DNA analizinin negatif olma sıklığı %7-8 bandında seyretmektedir. Bizim çalışmamızda CIN 1 tespit edilen kadınlarda HPV DNA negatifliğinin sıklığı yaklaşık %25 civarındadır. Aradaki bu farkın katılımcı sayısı ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Her iki çalışmanın katılımcı sayısı da çalışmamızın yaklaşık üç katıdır. Bunun yanında çalışmaların her ikisinin de Avrupa'da yürütülmüş olması dolayısıyla katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin birbirine benzememesi söz konusu farkın kaynağı olabilir [21, 22].

Yaptığımız değerlendirmelerin tek merkezden elde edilen sonuçlara dayalı olması, HPV DNA tiplendirmesinde sadece 16, 18 ve 45'e bakılıp, diğer onkojenik HPV tiplerin genotiplendirilmemiş olması ve hasta sayısının sınırlı olması, araştırmanın kısıtlayıcı faktörleridir. Ayrıca kontrol grubu olmaması nedeniyle sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değer hesaplanması istatistiksel olarak mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak araştırmamızda ASCUS saptanan ve HPV DNA testi negatif bulunan olgularda yüksek dereceli lezyon (CIN 2, 3) saptanmamıştır. Bununla birlikte bunların yaklaşık %25'inde düşük dereceli lezyon (CIN 1) tespit edilmesi dikkat çekicidir. Servikal smear'ın sitolojik olarak incelenmesi ve eş zamanlı HPV DNA analizi anlamına gelen "co-test"in yapılmasının tanı ve tedavi planı açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte CIN 1 sadece HPV negatif olgularda Pap-smear ile takip edilebilir. Kolposkopik biyopsi yapılmasına rutin klinik pratikte ihtiyaç olduğunu söylemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Zekioglu O, Ozdemir N. Serviks kanserleri patolojisi. Turkiye Klinikleri J Med Oncol Special Topics 2011;4:14-19.
2. Ortac F, Taskın S. Serviksin malign hastalıkları. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3:55-58.
3. GCO Cancer, IARC Globocan 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Available at: http://gco.iarc.fr/today/explore. Accessed Dec 14, 2020
4. Qiao YL. Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas. Chin J Cancer 2010;29:1-3. https://doi.org/10.5732/cjc.009.10570
5. Ozan H. Servikal karsinogeneziste HPV'nin rolü. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2009;2:9-12.
6. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: achievements and limitations of cervical cytology screening. Vaccine 2006;24:63-70. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.113
7. ACOG practice bulletin no 99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol 2008;112:1419-1444. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318192497c
8. Türkiye Kanser Kontrol Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf. Erişim tarihi 14 Aralık 2020
9. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Gynecol Oncol 2015;136:178-182. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.022
10. Burghardt E, Histopathologic basis of colposcopy. In: Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas, 4th ed. New York, NY: Georg Thieme Verlag 2015;24-56.
11. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American cancer society, American society for colposcopy and cervical pathology, and American society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516-542. https://doi.org/10.1309/AJCPTGD94EVRSJCG
12. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero Luna G, Cantor SB, Richards Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;91:626-631. https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00006-4
13. Cantor SB, Cárdenas Turanzas M, Cox DD, et al. Accurary of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. Obstet Gynecol 2008;111:7-14. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000295870.67752.b4
14. Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic study of 52 cases. Acto Cytol 1997;41:1671-1675. https://doi.org/10.1159/000333166

15. ALTS Group. A randomized trial on the management of lowgrade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1393-1400. https://doi.org/10.1067/mob.2003.462
16. Tamburacı Demir E, Ceyhan M, Simsek M, et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal pap smear. J Med Virol 2012;84:1242-1247. https://doi.org/10.1002/jmv.23333
17. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. J Natl Cancer Inst 2002;94:1406-1414. https://doi.org/10.1093/jnci/94.18.1406
18. Sarian LO, Hammes LS, Longatto Filho A, et al. Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers: experience from the Latin American screening study. Sex Transm Dis 2009:36;241-248. https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181935a7d
19. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:78-88. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70296-0
20. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-131. https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525
21. Bruno MT, Cassaro N, Bica F, Boemi S. Progression of CIN1/LSIL HPV persistent of the cervix: actual progression or CIN3 coexistence. Infect Dis Obstet Gynecol 2021:1-6. https://doi.org/10.1155/2021/6627531
22. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Long-term observational approach in women with histological diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion: an Italian multicentric retrospective cohort study. BMJ Open 2019;9:e024920. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024920

Etik kurul onayı: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 11.03.2020 tarih ve 2020-12/19 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Yazarların makaleye olan katkıları

H.G.G. ve C.Y.E çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Ö.Ö.G. ve R.B. teoriyi geliştirmiş ve gereç yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini H.G.G yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü Ö.Ö.G. ve C.Y.E. tarafından yazılmış, R.B. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Teşekkür: Patolog Uzm. Dr. Rezan Köksaloğlu ve patoloji teknisyeni Gözde Şafak'a titiz çalışmalarından ve hastaların dosya taramasındaki desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.