

HPV ENFEKSİYONU: ORAL VE SERVİKAL YANSIMALAR

EDİTÖR:

DOÇ. DR. CİHAN COMBA



BİDGE Yayınları

Hpv Enfeksiyonu: Oral ve Servikal Yansımalar

Editör: DOÇ. DR. CİHAN COMBA

ISBN: 978-625-8989-17-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-07-28

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

Hpv Enfeksiyonu: Genel Özellikler ve Patogenezi	1
<i>ZEHRA EMİR</i>	
Oral Hpv Enfeksiyonu ve Periodontal Sağlık	12
<i>GİZEM ÖMEROĞLU DEMİR</i>	
Servikal Hpv Enfeksiyonu ve Klinik Yönetim	24
<i>OSMAN DOĞAN</i>	

BÖLÜM 1

HPV ENFEKSİYONU: GENEL ÖZELLİKLER VE PATOGENEZ

ZEHRA EMİR¹

Giriş

Sirküler çift iplikli DNA içeren zarfsız virüsler olan insan papillomavirüslerinin (HPV) 400'den fazla tipi bilinmekte olup bunların yaklaşık 200 kadarı sınıflandırılmıştır. Özellikle genital HPV'nin seksüel yol ile bulaş gösteren en sık patojen olduğu düşünülmektedir. 45 yaş itibarıyla seksüel aktif bireylerde HPV ile enfeksiyon oranının %80'lerde olduğu değerlendirilmektedir (1).

HPV Tipleri (Yüksek/düşük risk)

Genital HPV tipleri düşük riskli tipler ve yüksek riskli tipler olarak gruplandırılmışlardır. Bunlardan düşük riskli olan tipler genital siğil (kondilom) oluşumları ile ilişkili olup yüksek riskli olan tipler ise invazif servikal kanser ile ilişkili olarak gösterilmektedirler (2). Persistan HPV enfeksiyonu servikal neoplazi ile ilişkili olarak gösterilse de her enfeksiyon invazif kansere dönüşmemektedir.

¹ Uzman Doktor, Osmaniye Düziçi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Orcid: 0000-0001-9046-7760

Kadınların yaklaşık dörtte üçünün HPV enfeksiyonu ile hayatlarının belirli bir döneminde karşılaştığı düşünülmektedir (3).

HPV tipleri kutanöz ve mukozal olarak sınıflandırılabilir. Kutanöz tipler arasında HPV 5 ve HPV 8'in yüksek riskli olabildiği ve verrüsiform epidermodisplazi (EV) denilen nadir bir cilt displazisine yol açabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu iki tip melanoma dışı cilt kanserlerinde özellikle immün baskılanmış hastalarda yüksek oranlarda tespit edilmişlerdir (4). Düşük risk mukozal tiplere örnek olarak HPV 6 ve HPV 11 verilebilmekte olup bunlar siğil veya kondilom (*condyloma accuminata*) olarak bilinen genital lezyonlara sebep olmaktadır. HPV 16 başta olmak üzere HPV 18 ve HPV 31 gibi mukozal yüksek riskli tipler insanda servikal kanserlerin çoğunluğuna sebep olmaktadır (4). Ayrıca tütün ve alkol gibi risk faktörleri olmaksızın gelişen oral kanserlerde, özellikle oral kanserlerin beşte birinde HPV yüksek risk pozitifliği saptanmıştır (4, 5). Aşağıdaki tabloda HPV tipleri özetlenmiştir (4, 6).

Tablo 1. HPV tipleri

	Kutanöz	Mukozal
Yüksek riskli	HPV 5, HPV 8 (EV)	HPV 16, HPV 18, HPV 31 (servikal intraepitelyal lezyonlar)
Düşük riskli	HPV 1, HPV 2, HPV 3, HPV 4, HPV 10 (plantar siğiller, verrü)	HPV 6, HPV 11 (genital siğiller; kondiloma aküminata)

Bulaş yolları

Seksüel ilişkinin HPV bulaşında primer rol oynadığı bilinmektedir (7). HPV keratinize olmayan skuamöz epitel ve yeni skuamokolumnar bileşke arasında yer alan ve skuamöz metaplazi dokuları da içeren transformasyon zonu epitelini tutmaktadır ve

bulaşın skuamlar yolu ile olduğu düşünülmektedir. Penetrasyon ile olan koitus, oral-genital, el-genital bulaş yolu mevcut olup ayrıca cinsel obje olarak ortak kullanılan birtakım ürünler ile de bulaş olabileceği öne sürülmüştür (8). HPV bulaşı genel anlamda deriden deriye veya deriden mukozaya olacak şekildedir. Cinsel yolla bulaşa ilaveten objelerden (fomitler), parmaklardan, ağızdan ve cilt teması ile de bulaşabilmektedir.

HPV için ayrıca anneden çocuğa vertikal bulaş da bildirilmiştir. Normal doğum esnasında amniyotik sıvı, plasenta veya maternal genital mukoza ile olan temas ile bulaş olasılığını değerlendiren literatürde çalışmalar mevcuttur. Su yoluyla bulaş henüz kanıtlanmamış olsa da su ortamlarında HPV'ye rastlanmıştır (9). HPV yapıcı stabil kalabilen bir virüs olup kimyasal maruziyetlere rağmen enfeksiyöz olarak kalabilen bir virüstür (10).

HPV 16 literatürdeki 11 farklı dezenfektan maddeden incelenildiği tek bir çalışmada pek çok dezenfektan maddeye karşı dirençli bulunmuştur (11). Hastanelerde anti mikrobiyal olarak sık kullanılan ve pek çok zarfsız virüse karşı bile efektif olan glutaraldehit (GTA) ile inaktivasyona dirençli olarak gösterilmiştir (10). HPV 16 ayrıca orto-ftalaldehite (OPA) karşı da dirençli bulunmuştur (10, 11). Duyarlı olduğu dezenfektanlar arasında ise hipoklorit ve para asetik asit-gümüş bazlı dezenfektan bulunmaktadır (11).

Epitelyal enfeksiyon mekanizması, E6, E7 ve hücresel değişimler

HPV Yaşam Döngüsü

Tüm HPV tipleri epitelyotropik olarak bilinmektedir. Bununla birlikte mukozal ve kutanöz keratinositleri tutma yönüyle

birbirlerinden ayrılmaktadırlar (10). HPV epitel dokudaki mikroabrazyonlar yoluyla hücrelerin bazal tabakasının aşılması sayesinde enfeksiyona yol açmaktadır. Virüs aylarca hatta yıllar boyunca latent olarak kalabilir (9).

HPV virionları zarfsız ve histon ilişkili çift iplikli (ds) DNA içeren ikozahedral kapsidli viral partiküllerdir. Genom sirküler olup 8 kilobaz uzunluğundadır. Viral genomda 8 adet açık okuma çerçevesi (ORF, open reading frame) bulunmaktadır ve bu ORF'ler erken ve geç olarak sınıflandırılmaktadır. Erken ORF'ler E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 proteinlerini encode etmektedirler (10). E1 ve E2 viral replikasyonu ve diğer erken genlerin ekspresyonunu düzenlerken E4 proteininin konak hücredeki keratin hücre iskeletini oluşturan filamanları bozmada etkili olduğu düşünülmektedir (10, 12, 13). E5, E6 ve E7 proteinleri yüksek riskli tipler tarafından encode edilmektedir ve onkojenik proteinlerdir. Hücre büyümesini değiştirme veya stimüle etme özellikleri vardır (14).

HPV enfeksiyonu çok katlı yassı epitelin bazal tabakasında başlar ve E1 ve E2 viral replikasyonun düşük kopya sayısı modunda başlamasını sağlar. Bazal hücreler suprabazal tabakaya farklılaştığında viral genom da yüksek kopya sayısına çıkar ve epitel deskuamasyonu sırasında viral partiküller dışarı salınır. HPV genomu ya HPV pozitif servikal kanserlerin çoğunda gösterildiği gibi konak genomuna entegre olmakta, ya da epizom formunda bulunmaktadır. E6 ve E7, konak genomuna viral genom entegre olduğunda aktive olmaktadır. E6 ve E7'nin viral replikasyon sırasında hücrelerin onkojenik hale gelmesine neden olması literatürde bir kollateral hasar olarak nitelendirilmiştir (15).

E6 Ve E7 Onkoproteinleri

HPV E6 ve E7 yukarıda da bahsedildiği gibi viral onkoproteinler olup onkojenez yönünde hücrenin değişmesinde önemli rol oynarlar. Kanser hücresinde ortaya çıkan anjiyogenez,

invazyon, metastaz ve kısıtlanamayan telomeraz aktivitesi gibi mekanizmalarla birlikte apoptozdan kaçınma yeteneğinde de rol oynar (15).

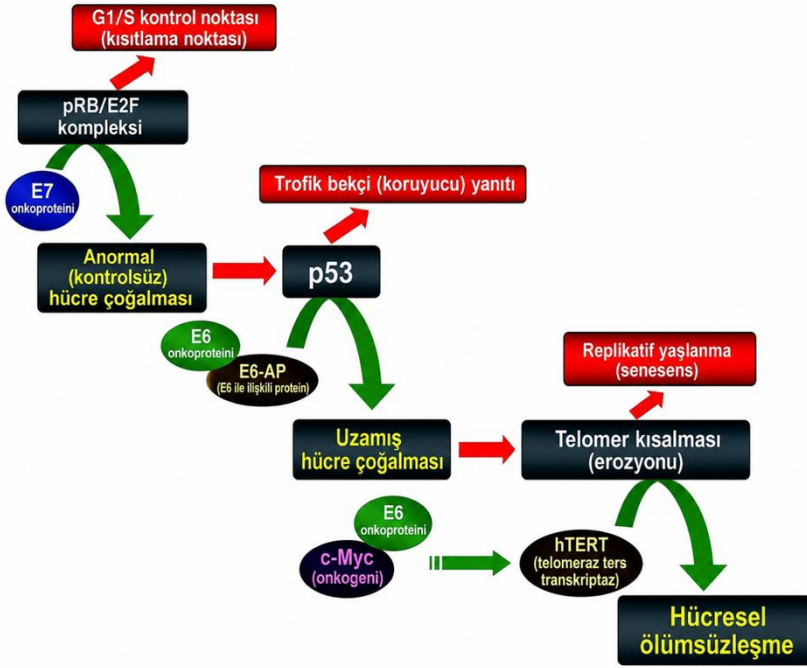
Pek çok in vitro ve zenogreft çalışmada E6 ve E7 olmaksızın kanser hücrelerinde yaşlanma ve apoptoz gösterilmiştir (15, 16, 17). E7 HPV onkojenleri içinde tespit edilen ilk onkojendir ve 100 aminoasitlik küçük bir proteindir. E6 ise 150-160 aminoasitlik ve 18 kilo Daltonluk daha büyük bir proteindir (15). Bunlara ilaveten 83 aminoasitlik endoplazmik retikulum ilişkili E5 de özellikle HPV 16'da onkojenizde rol oynamakta ve E6 ile birlikte karsinojenik değişim süreçlerinde görülmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün ligand aracılı aktivasyonu ile aşırı hücre proliferasyonuna yol açmaktadır (15).

Malign transformasyon ve hücresel değişimler

E6 ve E7 hücrede malign dönüşüme 6 majör yolak ile neden olmaktadır. Bunlar büyüme süpresörlerinden kaçınma, hücre ölümüne karşı direnç (p53 bağımlı ve p53 bağımsız), proliferatif sinyallerin devam ettirilmesi, hücrede replikatif ölümsüzlüğün sağlanması, anjiyogenez indüksiyonu ve inazyon ile metastaz aktivasyonu olarak sınıflandırılmıştır (15).

Aşağıdaki şekilde HPV'nin malign transformasyonundaki patolojik mekanizma özetlenmiştir (4).

Şekil 1. HPV'nin malignansi gelişimindeki patolojik süreç



Geç ORF'lerden L1 ve L2 proteinleri encode edilir ve bunlardan L1 majör, L2 minör kapsid proteinleri olarak bilinir (10). HPV virüsün hücresel yaşam döngüsünde matürasyon önemli rol oynamaktadır. Bu süreçte virüs olgunlaşmayla sonuçlanan birtakım yapısal değişikliklere uğramaktadır. HPV 16 ve HPV 18 kapsid matürasyonu esnasında L1'in dimerik ve trimerik formlarında artış görülmektedir. Matürasyon esnasındaki L1 disülfid bağlarının oluşumunun kapsid stabilitesini artırdığı gösterilmiştir (10, 18).

Literatürde HPV enfeksiyonunun 10 ve 20. günlerinde bakılan doku kesitlerinde, 10 günlük virionların daha çok suprabazal epitel hücrelerin çekirdeklerinde görülür iken 20 günlük virionların ise epitelin en üst katmanlarında görüldüğü tespit edilmiştir. Bu

değişikliğin epitelin alt bölgesinde redüksiyon ve üst kısımlarında oksidasyon reaksiyonlarının sebep olduğu bir redoks gradyenti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Üst epitel katmanlarında oksidize ortamda oluşan disülfid bağlarının HPV virionunun matürasyonunu tamamlamada önemli olduğu düşünülmektedir (10).

HPV kapsidi stabil bir yapıdır ve soyulmuş epitel hücreleri sayesinde viral bulaş gerçekleşmektedir. Serbest virionların mı yoksa mikroabrazyonlara yerleşen enfekte kerationsitlerin mi tam olarak enfeksiyonu başlattığı şu an için belirsizdir. Yüzeyler hem virion partikülleri hem de keratinositlerle kontamine olabilmektedir (10).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), adenokarsinoma-in-situ (AIS) ve HPV

Özellikle HPV 16, 18 veya ikisi beraber oluşan HPV enfeksiyonları AIS ve CIN açısından risk faktörüdür. HPV 18 CIN'lerde %8 oranında görülebilmekle birlikte invazif serviks kanserlerinde %50, AIS'te %38 ila 50'si arasında görülebilmektedir. Bu oran HPV 16'da AIS için %46-58 olarak bildirilmiştir. HPV supresyonunun inhibisyonuna yol açabilen ek risk faktörleri bu nedenle malignite için de risk faktörleri olarak öne çıkmıştır. Bunlar arasında immünosupresyon ve sigara ön planda bahsedilebilmektedir (19).

Kaynakça

1. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 11;25(14):7616. doi: 10.3390/ijms25147616. PMID: 39062859; PMCID: PMC11277246.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641. PMID: 12571259.
3. Muhovic-Pasic N, Kahvic M, Karup S, Pecar D, Kandic E, Salihefendic L, Konjhodzic R. Predominant HPV Types From Cervical Swabs Determined by Molecular DNA Testing in a Period From 2018-2021 in Bosnia and Herzegovina. *Mater Sociomed.* 2022 Jun;34(2):88-91. doi: 10.5455/msm.2022.34.88-91. PMID: 36199838; PMCID: PMC9478526.
4. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol.* 2004 Nov;78(21):11451-60. doi: 10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004. PMID: 15479788; PMCID: PMC523272.
5. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset

- of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):709-20. doi: 10.1093/jnci/92.9.709. PMID: 10793107.
6. Hughes DS, Powell N, Fiander AN. Will vaccination against human papillomavirus prevent eye disease? A review of the evidence. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):460-465. doi:10.1136/bjo.2007.135038
 7. Kero K, Rautava J. HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission. *Acta Cytol.* 2019;63(2):143-147. doi: 10.1159/000494710. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30799413.
 8. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid C, Corton M, Schaffer JJ. *Williams gynecology*: McGraw-Hill New York; 2020.
 9. Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):186. doi: 10.3892/etm.2020.9316. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33101476; PMCID: PMC7579832.
 10. Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus?. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1165-1170. doi:10.1586/14787210.2014.959497
 11. Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, Meyers C, Robison R. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1546-1550. doi:10.1093/jac/dku006

12. Meyers C, Frattini MG, Hudson JB, Laimins LA. Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. *Science*. 1992;257(5072):971-973. doi:10.1126/science.1323879
13. Roberts S, Ashmole I, Gibson LJ, Rookes SM, Barton GJ, Gallimore PH. Mutational analysis of human papillomavirus E4 proteins: identification of structural features important in the formation of cytoplasmic E4/cytokeratin networks in epithelial cells. *J Virol*. 1994;68(10):6432-6445. doi:10.1128/JVI.68.10.6432-6445.1994
14. Bedell MA, Hudson JB, Golub TR, et al. Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J Virol*. 1991;65(5):2254-2260. doi:10.1128/JVI.65.5.2254-2260.1991
15. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol*. 2020;10:3116. Published 2020 Jan 21. doi:10.3389/fmicb.2019.03116
16. Yamato K, Yamada T, Kizaki M, et al. New highly potent and specific E6 and E7 siRNAs for treatment of HPV16 positive cervical cancer. *Cancer Gene Ther*. 2008;15(3):140-153. doi:10.1038/sj.cgt.7701118
17. Jabbar SF, Abrams L, Glick A, Lambert PF. Persistence of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer requires the continuous expression of the human papillomavirus type 16 E7 oncogene. *Cancer Res*. 2009;69(10):4407-4414. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0023

18. Buck CB, Thompson CD, Pang YY, Lowy DR, Schiller JT. Maturation of papillomavirus capsids. *J Virol.* 2005;79(5):2839-2846. doi:10.1128/JVI.79.5.2839-2846.2005
19. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):869-878. doi:10.1097/AOG.0000000000003761

BÖLÜM 2

ORAL HPV ENFEKSİYONU VE PERİODONTAL SAĞLIK

GİZEM ÖMEROĞLU DEMİR¹

Giriş

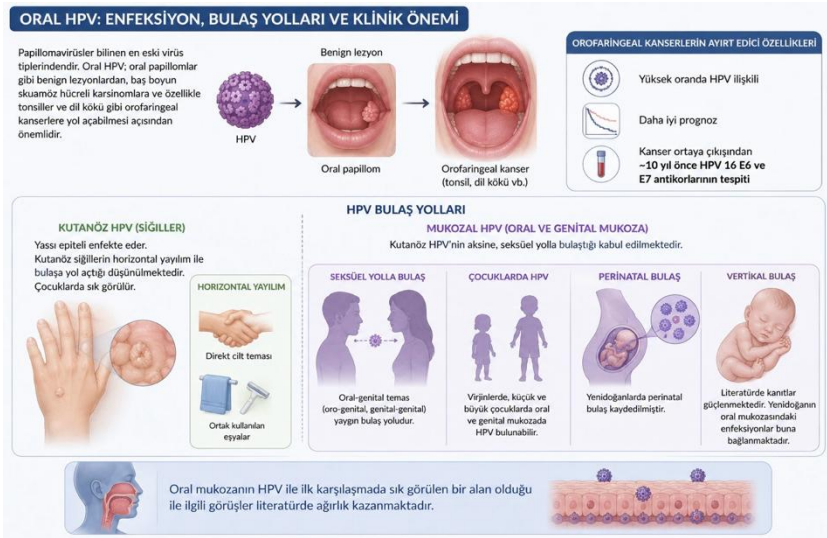
Papillomavirüsler bilinen en eski virüs tiplerindendir ve oral insan papillomavirüsü (HPV) oral papillomlar gibi henüz malign dönüşüme uğramamış lezyonlar ile baş boyun skuamöz hücreli kanserlerine, tonsiller ve dil kökü gibi orofaringeal kanserlere yol açabilmesi açısından önem arz etmektedir (1). Özellikle orofaringeal kanserleri diğer baş boyun kanserlerinden ayıran özellikleri, yüksek oranda HPV ilişkili olmaları, daha iyi prognoza sahip olmaları ve kanser ortaya çıkışından 10 yıl önce dahi HPV 16 E6 ve E7 antikorlarının tespit edilmesi şeklinde literatürde belirtilmiştir (1).

İnsan papillomavirüsü (HPV) epitelyotropik bir virüs olup yassı epitel enfekte etmektedir. HPV tarafından oluşturulan kutanöz siğillerin horizontal yayılım ile bulaşa yol açtığı düşünülmekte olup çocuklarda sık görülebilmektedir (1). Mukozal HPV enfeksiyonlarının ise kutanöz HPV'nin aksine seksüel yolla bulaştığı

¹ Doktor Diş Hekimi, Özel Diş Kliniği, Periodontoloji, Orcid: 0000-0001-7608-4392

kabul edilmektedir. Virjinler, küçük ve büyük çocuklarda oral ve genital mukozada HPV bulunabilmektedir. Yenidoğanlarda perinatal bulaş da kaydedilmiştir. Vertikal bulaşa dair literatürde kanıtlar güçlenmektedir ve yenidoğanın oral mukozasındaki enfeksiyonlar buna bağlanmaktadır. Oral mukozanın HPV ile ilk karşılaşmada sık görülen bir alan olduğu ile ilgili görüşler literatürde ağırlık kazanmaktadır (1).

Şekil 1. Oral HPV bulaş yolları



Oral HPV Prevalansı

Oral kavite ve orofarinkste HPV tiplerinin insidans ve prevalansı literatürde farklılıklar göstermektedir. Sağlıklı yetişkinlerde salya ve oral lavajdan bakılan HPV testleri ile gargara ve çalkalama ile bakılan HPV prevalansı birbirlerine yakın olarak bulunmuştur ve %1.3 ila %2.8 olarak literatürde belirtilmiştir (2). Sitoloji fırçasıyla bakılan prevalans ise daha yüksek bulunmuştur ve %7'ye kadar çıkabilmektedir. Hem gargara ve çalkalama hem de

sitolojik fırça ile alınan örnekler tek bir metot ile örnek alınmasına göre daha sensitif bulunmuştur (3, 4).

Literatürde sağlıklı yetişkinler ve çeşitli hasta grupları üzerinde yapılan pek çok çalışmada %1'in altı ile %50'den fazla olarak pek çok değişken sonuç bulunmuştur (2). Bir çalışmada herhangi bir oral HPV tipi 18-69 yaş Amerika'da yaşayan erkeklerde %11.5 ve kadınlarda %3.2 olarak bulunurken Yucatan yarımadasının bulunduğu güneydoğu Meksika'da kadınlarda %14 ve erkeklere göre daha fazla olarak kaydedilmiştir (2, 6).

Verilerin farklılık göstermesi çalışma popülasyonlarının birbirleri arasındaki değişkenliği ve örnek toplama, işleme ve teste tabi tutulma yöntemlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır (2).

Periodontal Hastalık İle İlişkisi

Oral HPV enfeksiyonu orofaringeal ve oral skuamöz hücreli karsinom insidansının yükselmesinde majör risk faktörlerinden biridir. Oral HPV prevalansı daha önce de belirtildiği gibi erişkinlerde %7 civarında olarak literatürde belirtilmiştir ve orofaringeal kanserlerin %70'i HPV enfeksiyonuna atfedilmiştir (7). Yine Liang ve diğerlerinin yaptığı çalışmada oral HPV enfeksiyonu riskinin orta ve ağır periodontit ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir ve bu çalışmada periodontal sağlığın korunmasının HPV ilişkili riskin yönetimi açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (7).

Gingivit ve periodontit gibi periodontal hastalıklar genellikle epitel doku, periodontal ligamanlar ve alveol kemiği tutan polimikrobiyel hastalıklar olarak tanımlanmıştır. Diş kaybının önde gelen sebeplerindendir. Periodontopatik bakteriler, immün yanıt ve tütün kullanımı gibi çevresel faktörlerin bir araya gelmesi nedenler arasında sıralanabilmektedir. Periodontal hastalık patojenezinde *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi periodontopatik bakteriler gösterilebilir. (8, 9). Periodontal hastalık kreviküler epitelin kaybına yol açmaktadır ve

bu da HPV'nin epitelin bazal hücrelerini daha kolay enfekte etmesine yol açabilmektedir (8, 10).

Shigeishi ve diğerlerinin yaptığı bir literatür derlemesinde Fransa, ABD, Finlandiya, Hindistan, Brezilya, Arjantin, Avustralya ve Porto Riko gibi çeşitli ülkelerde yürütülmüş periodontal hastalık ile oral HPV arasındaki ilişkiyi araştıran 12 adet çalışma gösterilmektedir. Bu çalışmalarda gingival dokular, kreviküler sıvı örnekleri, oral swab ve oral çalkalama örnekleri gibi farklı örnekler kullanılmıştır. PCR ve Southern blot ile virüs tespit edilmiştir. Bu 12 çalışmada periodontal hastalıkta oral HPV pozitifliği oranı %0 ila %50 aralığında değişmektedir (8). Hızlı ilerleyen periodontiti olan hastalarda bakılan oral HPV pozitifliğinin %50'ye kadar çıkabildiği gösterilmiştir (11).

Mikrobiyom ve İnflamasyon

İnsan mikrobiyomu HPV enfeksiyonunun dinamiklerinde önem kazanabilmektedir ve servikal mikrobiyotada olduğu kadar oral mikrobiyotanın da bozulmasının viral enfeksiyonların gelişmesinde öneme sahip olduğu düşünülmektedir (7). HPV 16 E6 viral kopya sayısı hastane yatışlı hastaların oral bakteri sayısındaki artışı ile korele bulunmuştur ve bu da oral hijyeni kötü olan hastalarda oral HPV enfeksiyonu oranlarının artabileceğini göstermektedir (12). Ayrıca gingival kreviküler sıvıda HPV16 pozitifliği ile *Treponema denticola* ve *Fusobacterium nucleatum* prevalansı ile ilişkili olarak gösterilmiştir (13). Mikrobiyom analizleri HPV prevalansı ile periodontal bakteriler arasında ilişki olduğuna dair işaretler vermektedir. Benzer şekilde *Lactobacillus spp* ve *Prevotella* gibi vajinal bakteriler ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan literatürde yayınlar mevcuttur (8). Oral mikrobiyomdaki değişikliklerin periodontal sağlık ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Örneğin yine *Prevotella* ve *Veillonella* dominant oral mikrobiyomların aktif faz periodontit ile ilişkili

olduğuna dair Japonya’da bir çalışmayla literatürde belirtilmiştir (14). Buna karşın *Neisseria*, *Haemophilus*, *Aggregatibacter* ve *Porphyromonas*’tan zengin oral mikrobiyomlar daha sağlıklı bulunmuştur (14).

Tablo1. Oral sağlık ve mikrobiyom ilişkisi

	Periodontopatik veya daha kötü oral sağlıkla ilişkili türler	Sağlıklı mikrobiyom	Oral HPV pozitifliğinde beraberinde tespit edilebilen türler
Bakteriyel türler	<i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Tannerella</i>	<i>Neisseria</i> <i>Haemophilus</i> <i>Aggregatibacter</i> <i>Porphyromonas</i>	<i>Bifidobacteria</i> <i>Finegoldia</i> <i>Capnocytophaga ochracea</i>

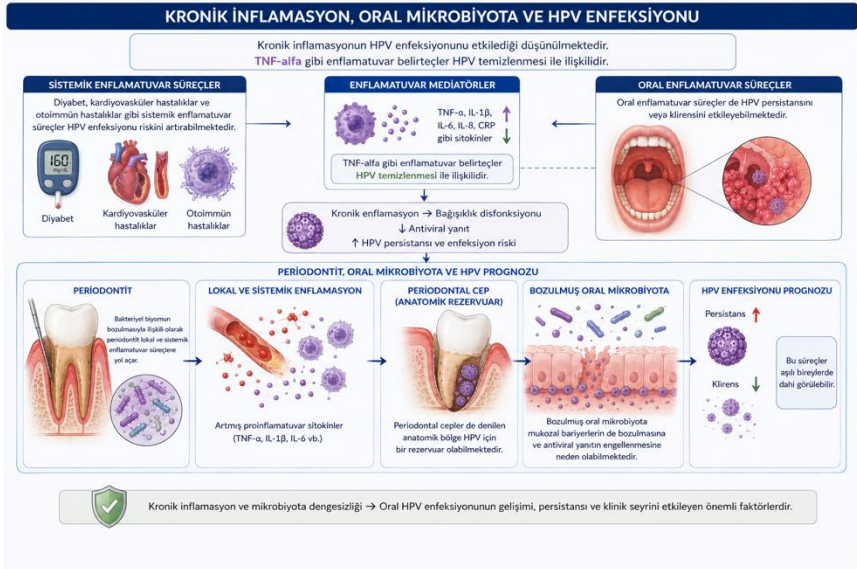
Tüm bu bakteri türlerinin değişken şekillerde enflamatuvar süreçlere ve HPV enfeksiyonuna etki edebildiği gözlenmiştir. Bazı bakterilerin periodontit şiddetini artırarak dolaylı yoldan HPV enfeksiyonunu destekleyebileceği gibi bazı türlerin de periodontit gelişimine engel olarak potansiyel olarak oral HPV enfeksiyonunun daha az oranlarda görölmesine yol açabileceği düşünölebilir. Bu konularda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Oral HPV DNA ile bakteriyel mikrobiyota arasındaki ilişkiyi içeren çalışmalar literatürde sınırlıdır ve genel olarak küçük örnekleme sahiptirler (8). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada oral HPV pozitifliğinde oral mikrobiyota *Bifidobacteria* ve *Finegoldia* türlerinden dominant, *Haemophilus* ’tan ise fakir bulunmuştur (15). Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise oral HPV 16 pozitifliğinde

Capnocytophaga ochracea periodontal granülasyon dokusunda fazla miktarlarda olarak gösterilmiştir (16). Oral viral enfeksiyonların cinsiyete göre değişebildiği gösterilmiştir ve bu, seks hormonlarının oral virom üzerinde bir etkisi olabileceği anlamına gelmektedir (8). Ayrıca yaş ilerledikçe de immün yanıtta değişiklikler sebebiyle oral viromlar değişebilmektedir. Böylece yaş ve cinsiyetin de oral HPV ve periodontopatik bakteriler arasındaki ilişki üzerine etkili olabileceği düşünülebilir (8).

Kronik inflamasyonun da HPV enfeksiyonunu etkilediği düşünülmektedir. TNF-alfa gibi enflamatuvar belirteçler HPV temizlenmesi ile ilişkilidir (7). Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi sistemik enflamatuvar süreçler HPV enfeksiyonu riskini artırabilmektedir. Buna paralel olarak oral enflamatuvar süreçler de HPV persistansını veya klirensini etkileyebilmektedir. Bakteriyel biyomun bozulmasıyla ilişkili olarak periodontit lokal ve sistemik enflamatuvar süreçlere yol açarak oral HPV enfeksiyonu prognozuna etki göstermektedir ve aşıllı bireylerde dahi bu süreçler görülebilmektedir (7, 17). Periodontal cepler de denilen anatomik bölge HPV için bir rezervuar olabilmekte ve bozulmuş oral mikrobiyota mukozal bariyerlerin de bozulmasına ve antiviral yanıtın engellenmesine neden olabilmektedir (7, 18).

HPV persistansı ile enflamasyon arasındaki ilişki henüz literatürde netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte özellikle kadınlarda orta ve ciddi periodontit oral HPV enfeksiyonu oluşmasında ilişkili gibi gözükmemektedir. Bu bulgular oral sağlık, mikrobiyal çeşitlilik ve oral HPV arasında potansiyel ilişkiyi desteklemektedir (7).



Şekil 2. Kronik inflamasyon, oral mikrobiyota ve enfeksiyon

Klinik önemi

Periodontopatik bakterilerin varlığının oral HPV prevalansı üzerindeki etkisi, orta ve ciddi periodontitin özellikle kadınlarda oral HPV enfeksiyonu oranını artırabilmesi (7) nedeniyle oral sağlığın ve periodontal hastalıkların tedavisinin aynı zamanda HPV gibi orofaringeal kanserlerle ilişkisi olabilen oral virom elemanlarına karşı da bir koruma sağladığı sonucu çıkarılabilmektedir. Karsinojenik HPV ve periodontit oral kavite kanserleri ile ilişkili olabilmekte ve tütün kullanımı da periodontal dokuya zarar vererek bu süreci hızlandırabilmektedir (8).

Ciddi periodontit oral HPV enfeksiyonu ile ilişkili olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte oral HPV'nin bulaşı ve persistansı açısından periodontitin rolü ile ilgili longitudinal değerlendirmelere ihtiyaç vardır. Periodontit taramaları HPV ilişkili maligniteler açısından risk altında bulunan bireyleri tanımlama açısından önem arz etmektedir (19).

Gelecek prospektifleri arasında enflamatuvar dokularda oral HPV DNA taraması literatürde daha iyi üstüne düşülmesi gereken bir klinik konu olarak öne çıkmıştır (8). HPV antikorları salyada tespit edilebilmektedir. HPV aşılmasının ardından antikor konsantrasyonlarında artış gözlenmektedir. Bu da HPV aşılarının baş boyun bölgesi için de koruyucu olabileceği anlamına gelmektedir (1).

Literatürde mevcut çalışmaların çoğu oral HPV ile mikrobiyom ve periodontal inflamasyon arasındaki ilişkide net bir nedenselliği kanıtlamamaktadır. Bu nedenle bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):49-66. doi:10.1111/eos.12538
2. Wierzbicka M, Klusmann JP, San Giorgi MR, Wuerdemann N, Dikkers FG. Oral and laryngeal HPV infection: Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals. *Vaccine.* 2021;39(17):2344-2350. doi:10.1016/j.vaccine.2021.03.047
3. Rintala MA, Grénman SE, Puranen MH, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):376-381. doi:10.1128/JCM.43.1.376-381.2005
4. Lawton, G., Thomas, S., Schonrock, J., Monsour, F. and Frazer, I. (1992), Human papillomaviruses in normal oral mucosa: a comparison of methods for sample collection. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 21: 265-269. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1992.tb01008.x>
5. D'Souza G, McNeel TS, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(12):3065-3069. doi:10.1093/annonc/mdx535
6. Gonzalez-Losa Mdel R, Barrera ES, Herrera-Pech V, Conde-Ferrández L, Puerto-Solís M, Ayora-Talavera G. Epidemiology of oral HPV in the oral mucosa in women without signs of oral disease from Yucatan, Mexico. *Braz*

- J Microbiol. 2015;46(1):301-306. Published 2015 Mar 31. doi:10.1590/S1517-838246120130976
7. Liang D, Wang Y, Li Y, et al. Elevated Prevalence of Oral HPV Infection Among Females with Periodontitis: A Cross-Sectional Study. Oral Health Prev Dent. 2026;24:1-11. Published 2026 Jan 15. doi:10.3290/j.ohpd.c_2446
 8. Shigeishi H, Sugiyama M, Ohta K. Relationship between the prevalence of oral human papillomavirus DNA and periodontal disease (Review). Biomed Rep. 2021;14(5):40. doi:10.3892/br.2021.1416
 9. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998;25(2):134-144. doi:10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
 10. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Int Dent J. 2021;71(6):462-476. doi:10.1111/idj.12630
 11. Madinier I, Doglio A, Cagnon L, Lefèbvre JC, Monteil RA. Southern blot detection of human papillomaviruses (HPVs) DNA sequences in gingival tissues. J Periodontol. 1992;63(8):667-673. doi:10.1902/jop.1992.63.8.667
 12. Shigeishi H, Sugiyama M, Ohta K, et al. High HPV16 E6 viral load in the oral cavity is associated with an increased number of bacteria: A preliminary study. Biomed Rep. 2018;8(1):59-64. doi:10.3892/br.2017.1025
 13. Shigeishi H, Murodumi H, Ohta K, Sugiyama M. Detection of HPV16 E6 DNA in periodontal pockets of

middle-aged and older people. *Oral Sci Int.* 2021;18:50–55.

14. Takeshita T, Nakano Y, Kumagai T, et al. The ecological proportion of indigenous bacterial populations in saliva is correlated with oral health status. *ISME J.* 2009;3(1):65-78. doi:10.1038/ismej.2008.91
15. Tuominen H, Rautava S, Syrjänen S, Collado MC, Rautava J. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa. *Sci Rep.* 2018;8(1):9787. Published 2018 Jun 28. doi:10.1038/s41598-018-27980-3
16. Chowdhry R, Singh N, Sahu DK, et al. Dysbiosis and Variation in Predicted Functions of the Granulation Tissue Microbiome in HPV Positive and Negative Severe Chronic Periodontitis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8163591. Published 2019 Apr 14. doi:10.1155/2019/8163591
17. McDaniel JT, Davis JM, McDermott RJ, Maxfield I, Kapatamoyo K. Predicted prevalence of oral human papillomavirus (HPV) by periodontitis status and HPV vaccination status. *J Public Health Dent.* 2020;80(2):132-139. doi:10.1111/jphd.12357
18. Bruno MT, Boemi S, Caruso G, et al. Oral HPV Infection in Women with HPV-Positive Cervix Is Closely Related to Oral Sex. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(12):2096. Published 2023 Jun 16. doi:10.3390/diagnostics13122096
19. Ortiz AP, González D, Vivaldi-Oliver J, et al. Periodontitis and oral human papillomavirus infection

among Hispanic adults. Papillomavirus Res. 2018;5:128-133. doi:10.1016/j.pvr.2018.03.003

BÖLÜM 3

SERVİKAL HPV ENFEKSİYONU VE KLİNİK YÖNETİMİ

OSMAN DOĞAN¹

Giriş

Servikal kanser, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Yüksek riskli insan papilloma virüsü (human papillomavirus, HPV) enfeksiyonu, servikal intraepitelyal neoplazi (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) ve invaziv servikal kanser gelişiminin temel etiyolojik belirleyicisidir (2,3). HPV enfeksiyonlarının büyük bölümü bağışıklık sistemi aracılığıyla kendiliğinden temizlenmekle birlikte, yüksek riskli HPV enfeksiyonunun kalıcı olması yüksek dereceli servikal lezyonların ve invaziv kanserin gelişimi açısından temel risk faktörünü oluşturmaktadır (4).

Servikal kanserden korunma yaklaşımı, yalnızca sitolojik taramaya dayalı modellerden HPV temelli tarama ve bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesine doğru değişmiştir. Yüksek riskli HPV testlerinin CIN2+ ve CIN3+ lezyonların saptanmasındaki yüksek duyarlılığı, primer HPV testinin tarama programlarında

¹ Uzman Doktor, Mersin Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Orcid: 0000-0002-5540-7276

giderek daha fazla öne çıkmasını sağlamıştır. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneğinin (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) risk temelli yönetim yaklaşımında mevcut HPV ve sitoloji sonuçları, önceki tarama testleri ve histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirilerek hastanın CIN3+ gelişme riski belirlenmekte; izlem, kolposkopi veya tedavi kararları bu riske göre verilmektedir (5,6).

Gebelikte anormal servikal tarama sonuçlarının ve servikal intraepitelyal lezyonların yönetimi, invaziv hastalığın dışlanması ile gebeliğe bağlı girişimsel risklerin dengelenmesini gerektirir. Gebelikte kolposkopi ve gerekli durumlarda hedefe yönelik biyopsi uygulanabilirken, endoservikal küretaj kontrendikedir ve invaziv kanser şüphesi bulunmadıkça tedavi çoğunlukla doğum sonrasına ertelenmektedir (5,7).

Bu bölümde servikal HPV enfeksiyonunun doğal seyri ve CIN gelişimi özetlendikten sonra servikal kanser taraması, ASCCP risk temelli yönetim yaklaşımı, preinvaziv lezyonların tedavisi, gebelikte yönetim, HPV aşıları ve gelişmekte olan biyobelirteçler klinik uygulama ağırlıklı olarak ele alınacaktır.

CIN ve Servikal Kanser Gelişimi

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), servikal skuamöz epitelde gelişen premalign değişiklikleri tanımlayan histopatolojik bir kavramdır. Günümüzde servikal kanser gelişiminin uzun yıllara yayılan çok basamaklı bir süreç olduğu bilinmekte olup, bu süreçte yüksek riskli HPV enfeksiyonu temel etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (2,3). Özellikle persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile birlikte servikal epitelde progresif displastik değişiklikler gelişmekte, zaman içerisinde yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlar ve nihai olarak da invaziv servikal kanser ortaya çıkabilmektedir.

Servikal karsinogenez çoğunlukla transformasyon zonunda başlamaktadır. Ektoservikal skuamöz epitel ile endoservikal kolumnar epitelin birleşim bölgesi olan skuamokolumnar bileşke, metaplazik aktivitenin yoğun olduğu dinamik bir anatomik alandır. Bu bölgede sürekli devam eden skuamöz metaplazi süreci, bazal hücrelerin HPV enfeksiyonuna daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin transformasyon zonundaki bazal hücrelere ulaşması, servikal neoplazinin başlangıç aşamasını oluşturmaktadır. Bazı çalışmalarda servikal kanserin tüm transformasyon zonundan değil, skuamokolumnar bileşkede bulunan spesifik hücre popülasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (8).

HPV enfeksiyonu oldukça yaygın olmasına rağmen enfekte bireylerin büyük kısmında enfeksiyon geçici seyretmektedir. Genç kadınlarda yeni edinilmiş HPV enfeksiyonlarının çoğu 6–24 ay içerisinde immün sistem aracılığıyla temizlenmektedir (4). Ancak viral persistans gelişen olgularda, CIN gelişme riski belirgin olarak artmaktadır. Özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin uzun süre devam eden enfeksiyonları servikal karsinogenez açısından kritik öneme sahiptir. Persistan HPV enfeksiyonu, servikal kanser gelişimi için en güçlü bağımsız risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (9).

HPV tipleri onkojenik potansiyellerine göre düşük ve yüksek riskli gruplara ayrılmaktadır. HPV 6 ve HPV 11 çoğunlukla anogenital kondilomlar ve düşük dereceli lezyonlarla ilişkiliyken; HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59 servikal karsinogenezle ilişkili yüksek riskli tipler arasında yer almaktadır (10,11). HPV16, servikal skuamöz hücreli karsinomlarda en baskın genotip olduğu gibi HPV ile ilişkili servikal adenokarsinomlarda da en sık saptanan genotiptir. HPV18 her iki histolojik grupta da ikinci sırada yer almakla birlikte adenokarsinomlardaki görece katkısı skuamöz hücreli karsinoma kıyasla belirgin biçimde daha yüksektir. Dünya çapında gerçekleştirilen geniş bir çalışmada HPV-

pozitif servikal adenokarsinomların %50,9’unda HPV16, %31,6’sında HPV18 ve %11,6’sında HPV45 saptanmıştır (12). HPV 16 ve HPV 18 birlikte invaziv servikal kanserlerin yaklaşık %70’inden sorumludur (2,11).

Servikal intraepitelyal lezyonlar geleneksel olarak displastik değişikliklerin epitel içerisindeki yaygınlığına göre CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 şeklinde sınıflandırılmaktadır. CIN 1’de değişiklikler epitelin alt üçte biriyle sınırlıyken, CIN 2’de epitelin alt üçte ikisine kadar uzanmakta; CIN 3’te ise epitel kalınlığının üçte ikisinden fazlasını veya tamamını tutmaktadır. Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (Lower Anogenital Squamous Terminology, LAST) sisteminde CIN 1 düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), CIN 2 ve CIN 3 ise yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) başlığı altında değerlendirilmektedir (13,14).

CIN 2 tanısının gözlemciler arası uyumu sınırlı olduğundan, hematoksilin-eozin incelemesinde CIN 2 morfolojisi düşünülen veya yüksek dereceli lezyon ile benign taklitçileri arasında ayırım yapılamayan olgularda p16 immünohistokimyasal boyaması yardımcı olarak kullanılmaktadır. Bazal tabakadan başlayarak epitelin en az üçte birine doğru uzanan, güçlü ve kesintisiz nükleer veya nükleer-sitoplazmik boyanma “blok pozitif” olarak kabul edilir. Morfolojik olarak CIN 2 düşünülen bir lezyonda blok tarzı p16 pozitifliği HSIL (CIN 2) tanısını desteklerken, negatif veya blok tarzında olmayan boyanma LSIL ya da neoplastik olmayan bir süreç lehine değerlendirilir. Bununla birlikte p16 pozitifliği tek başına bir lezyonu CIN 3 olarak sınıflandırmak veya morfolojik olarak kesin CIN 1 olan bir lezyonu HSIL’e yükseltmek için kullanılmamalıdır (14).

Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonunda E6 ve E7 onkoproteinlerinin kontrolsüz ekspresyonu servikal karsinogenezin temel moleküler basamaklarından biridir. Viral deoksiribonükleik asidin (DNA) konak genomuna entegrasyonu bu ekspresyon artışına

katkıda bulunabilmekle birlikte, entegrasyon neoplastik dönüşüm için zorunlu değildir. E6 proteini p53 aracılı hücre döngüsü durması ve apoptozu baskılamak, E7 proteini retinoblastoma proteinini işlevsizleştirerek E2F aracılı hücresel proliferasyonu artırmaktadır (15,16). Sonuçta hücre döngüsü denetimi bozulmakta, genomik kararsızlık ve DNA hasarı birikimi ortaya çıkmakta ve yüksek dereceli lezyonlara ilerleme kolaylaşmaktadır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonunun olası doğal seyri ve servikal karsinogenezin temel basamakları Şekil 1’de özetlenmiştir.

Servikal kanser gelişiminde HPV dışında çeşitli kofaktörler de rol oynamaktadır. Sigara kullanımı lokal immüniteyi bozarak HPV persistansını artırmakta ve servikal neoplazi gelişimi ile sinerjistik etki göstermektedir (17,18). Bunun yanında insan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus, HIV) enfeksiyonu, organ transplantasyonu sonrası immünsüpresif tedavi, sistemik lupus eritematozus gibi immün sistemi baskılayan durumlar HPV klirensini azaltmakta ve yüksek dereceli servikal lezyon riskini artırmaktadır (19,20). Multiparite, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar da servikal karsinogenezde katkıda bulunan faktörler arasında yer almaktadır (17,21).

Servikal Kanser Taraması: Sitoloji ve HPV Testleri

Servikal kanser taraması, yüksek dereceli preinvaziv lezyonların invaziv kansere ilerlemeden önce saptanmasını amaçlayan bir sekonder korunma yaklaşımıdır. Günümüzde ortalama riskli bireylerde servikal sitoloji, primer yüksek riskli HPV testi ve HPV testi ile sitolojinin birlikte uygulandığı eş zamanlı test (ko-test) başlıca tarama seçeneklerini oluşturmaktadır. Kullanılacak yöntem; yaşa, ulusal tarama programına, testlerin ulaşılabilirliğine ve ilgili kılavuzun önerilerine göre belirlenmelidir.

Yüksek riskli HPV testleri, CIN2+ ve CIN3+ lezyonların saptanmasında sitolojiye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Negatif bir yüksek riskli HPV testinin uzun dönem negatif öngörü değerinin yüksek olması, HPV temelli taramada daha uzun tarama aralıklarının kullanılabilmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte HPV temelli tarama, özellikle genç yaş gruplarında geçici enfeksiyonları da saptayabildiğinden daha fazla pozitif sonuç, izlem testi ve kolposkopi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle yalnızca klinik olarak doğrulanmış HPV testleri kullanılmalı ve pozitif sonuçlar tanımlanmış triyaj algoritmalarıyla yönetilmelidir (22,23,24).

Servikal Sitoloji

Servikal sitoloji, serviksten alınan hücre örneklerinde nükleer büyüme, hiperkromazi, kromatin düzensizliği, nükleer membran değişiklikleri ve sitoplazmik olgunlaşma bozukluklarının değerlendirilmesine dayanır. Günümüzde sıvı bazlı sitoloji, örnek yetersizliğini azaltabilmesi, hücrelerin daha homojen dağılmasını sağlaması ve aynı örnekten HPV testi yapılabilmesine imkân vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte sıvı bazlı sitolojinin konvansiyonel sitolojiye göre yüksek dereceli lezyonları saptama duyarlılığını mutlak olarak artırdığı söylenemez (13).

Servikal sitoloji sonuçları Bethesda sistemine göre raporlanmaktadır. Skuamöz hücre anomalileri; önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), HSIL dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve skuamöz hücreli karsinom olarak sınıflandırılır. Glandüler hücre anomalileri ise atipik glandüler hücreler (AGC), endoservikal adenokarsinoma in situ (AIS) ve adenokarsinom başlıkları altında raporlanmaktadır (13). ASC-US en sık bildirilen anormal sitoloji sonucu olmakla birlikte, klinik yönetim sitoloji kategorisiyle birlikte

HPV sonucu ve önceki tarama öyküsü dikkate alınarak belirlenmelidir (5).

Yüksek Riskli HPV Testleri

HPV testleri, kullanılan yöntemle göre servikal veya vajinal örneklerde yüksek riskli HPV DNA'sını ya da E6/E7 mRNA'sını saptamaktadır. Klinik tarama testlerinin kapsadığı genotipler kullanılan platforma göre değişmekle birlikte çoğu test HPV 16 ve HPV 18 için ayrı sonuç vermekte, diğer yüksek riskli tipleri ise tek tek veya gruplar halinde bildirmektedir. Tarama amacıyla yalnızca klinik olarak doğrulanmış ve ilgili örnek türü için onaylanmış testler kullanılmalıdır.

HPV 16, CIN3+ ve invaziv servikal kanser açısından en yüksek riski taşıyan genotiptir. HPV 18'in CIN 3 ile ilişkisi HPV 16'ya göre daha düşük görünmekle birlikte adenokarsinom ve invaziv kanserle orantısız biçimde güçlü ilişkisi nedeniyle HPV 16 ile birlikte özel olarak genotiplendirilmektedir. HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği, sitoloji negatif olsa bile ileri değerlendirme gerektiren bir bulgudur (5,10,11).

HPV temelli taramanın başlıca üstünlükleri, yüksek dereceli lezyonları saptamadaki yüksek duyarlılığı ve negatif test sonrasındaki düşük uzun dönem CIN3+ riskidir. Buna karşılık özellikle genç bireylerde kendiliğinden temizlenecek geçici enfeksiyonları saptaması nedeniyle özgüllüğü sitolojiye göre daha düşüktür. Bu nedenle pozitif HPV sonucunun tek başına hastalık veya tedavi endikasyonu olarak değerlendirilmemesi; genotip, sitoloji, biyobelirteçler ve önceki tarama sonuçlarıyla birlikte yorumlanması gerekir (4,5,22).

Güncel Tarama Yaklaşımları

Servikal kanser taramasında primer yüksek riskli HPV testi, HPV testi ile sitolojinin birlikte uygulandığı eş zamanlı test ve

yalnızca sitolojiye dayalı tarama kullanılabilmektedir. Ancak taramanın başlangıç yaşı ve tercih edilen yöntem konusunda kılavuzlar arasında farklılık bulunmaktadır. Bu nedenle farklı kuruluşların önerileri birbirine karıştırılmadan belirtilmelidir.

Ortalama riskli bireylerde servikal kanser taramasına başlama yaşı ve kullanılacak yöntem konusunda kılavuzlar arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Amerikan Kanser Derneğinin (American Cancer Society, ACS) güncel önerileri taramaya 25 yaşında primer HPV testiyle başlamayı tercih ederken, Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Görev Gücünün (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) yürürlükteki 2018 önerileri 21–29 yaş arasında sitoloji temelli taramayı sürdürmektedir. Bu nedenle kullanılan kılavuz ve yayın yılı açıkça belirtilmelidir. Başlıca öneriler Tablo 1’de karşılaştırılmıştır (23,24).

Tablo 1. *Ortalama riskli, asemptomatik ve serviksi bulunan bireylerde ACS ve USPSTF servikal kanser tarama önerilerinin karşılaştırılması*

Yaş grubu	ACS 2025 güncellemesi*	USPSTF 2018 yürürlükteki son önerisi	Klinik açıklama
21 yaş altı	Tarama önerilmez	Tarama önerilmez	Semptomatik bireylerin değerlendirilmesi tarama değil, tanısal incelemedir.
21–24 yaş	Tarama önerilmez	Üç yılda bir servikal sitoloji	Kılavuzlar arasındaki başlıca başlama yaşı farklılığı bu gruptadır.
25–29 yaş	Klinisyen tarafından alınan örnekte primer HPV testi beş yılda bir tercih edilir. Kişinin kendi aldığı vajinal örnekte HPV testi üç yılda bir kabul edilebilir. Primer HPV testi	Üç yılda bir servikal sitoloji	ACS primer HPV taramasına 25 yaşında başlarken USPSTF bu yaş grubunda sitolojiyi sürdürmektedir.

Yaş grubu	ACS 2025 güncellemesi*	USPSTF 2018 yürürlükteki son önerisi	Klinik açıklama
30–65 yaş	kullanılamıyorsa beş yılda bir ko-test veya üç yılda bir sitoloji uygulanabilir. Klinisyen tarafından alınan örnekte primer HPV testi beş yılda bir tercih edilir. Kişinin kendi aldığı vajinal örnekte HPV testi üç yılda bir kabul edilebilir. Primer HPV testi kullanılamıyorsa beş yılda bir ko-test veya üç yılda bir sitoloji uygulanabilir.	Beş yılda bir primer yüksek riskli HPV testi, beş yılda bir ko-test veya üç yılda bir sitoloji	Primer HPV testi daha yüksek duyarlılık sağlarken ko-test daha fazla test ve izlem işlemine yol açabilir.
65 yaş üzeri	Ortalama riskli bireylerde 60 ve 65 yaşlarında negatif primer HPV testi veya negatif ko-test bulunması durumunda tarama sonlandırılabilir. HPV temelli testler kullanılamıyorsa, sonuncusu 65 yaşında olmak üzere önerilen aralıklarla yapılmış üç ardışık negatif sitoloji kabul edilebilir.	Yeterli önceki negatif taraması bulunan ve yüksek risk taşımayan bireylerde tarama sonlandırılabilir.	Yetersiz veya bilinmeyen tarama öyküsünde yalnızca yaş nedeniyle tarama sonlandırılmamalıdır.
Serviksin çıkarıldığı total histerektomi sonrası	CIN2+, AIS veya servikal kanser öyküsü yoksa tarama önerilmez	CIN2+, AIS veya servikal kanser öyküsü yoksa tarama önerilmez	Cerrahi kayıtlardan serviksin çıkarıldığı doğrulanmalıdır.

*ACS önerisi 2025 yılında güncellenmiş ve 2026 yılında yayımlanmıştır. USPSTF'nin 2018 tarihli önerisi güncellenme sürecinde olmakla birlikte hâlen yürürlükteki son nihai USPSTF önerisidir. Bu tablo ortalama riskli, asemptomatik bireyler içindir. CIN2+, AIS veya servikal kanser öyküsü, HIV enfeksiyonu veya diğer immünsüpresyon durumları, intrauterin diyetilstilbestrol maruziyeti ve

servikal kansere işaret eden semptomlar varlığında standart yaş temelli tarama aralıkları kullanılmaz. HPV aşısı yapılmış olması mevcut tarama gereksinimini ortadan kaldırmaz. **Kısaltmalar:** ACS, American Cancer Society; AIS, adenokarsinoma in situ; CIN, servikal intraepitelyal neoplazi; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; USPSTF, U.S. Preventive Services Task Force.

ASCCP önerileri bir tarama kılavuzu değil, anormal servikal tarama sonuçlarının yönetimine ilişkin risk temelli bir kılavuzdur. Bu nedenle taramanın hangi yaşta ve hangi yöntemle yapılacağı ACS veya USPSTF gibi tarama kılavuzlarına göre; anormal bir sonuç sonrasındaki kolposkopi, izlem veya tedavi kararı ise ASCCP risk eşiklerine göre verilmelidir (5,23,24).

ASCCP Risk Temelli Yönetim Yaklaşımı

Tarama kılavuzları ile anormal sonuçların yönetimine ilişkin ASCCP önerilerinin kapsamı birbirinden farklıdır. Anormal tarama sonuçlarının risk temelli yönetimi bir sonraki başlıkta ele alınmıştır.

Tahmini anlık CIN3+ riski %4 veya üzerinde olduğunda kolposkopi önerilmektedir. Anlık risk %4'ün altındaysa izlem aralığını belirlemek için beş yıllık CIN3+ riski değerlendirilir. Beş yıllık risk %0,15'in altındaysa beş yıl sonra HPV temelli tarama, %0,15 ile <%0,55 arasındaysa üç yıl sonra HPV temelli test ve %0,55 veya üzerindeyse bir yıl sonra HPV temelli izlem önerilmektedir (5).

Gebe olmayan ve 25 yaş veya üzerindeki bireylerde tahmini anlık CIN3+ riski %60 veya üzerindeyse, öncesinde histolojik doğrulama yapılmadan eksizyonel tedavi tercih edilebilir. Risk %25 ile <%60 arasındaysa histolojik doğrulama olmadan eksizyonel tedavi veya kolposkopi ve biyopsi seçeneklerinin her ikisi de kabul edilebilir. Bu kararlar hastanın yaşı, gebelik isteği, izlem olanağı ve eksizyonel tedavinin olası obstetrik sonuçları dikkate alınarak ortak karar verme süreciyle alınmalıdır (5). Anormal servikal tarama

sonuçlarında tahmini CIN3+ riskine karşılık gelen temel klinik eylem eşikleri Şekil 2’de özetlenmiştir.

Sık Karşılaşılan Anormal Tarama Sonuçlarının Yönetimi

Primer HPV taramasında HPV 16 veya HPV 18 saptanması, sitoloji sonucu negatif olsa bile kolposkopi endikasyonu oluşturur. HPV 16 ve HPV 18 dışındaki yüksek riskli tiplerin saptandığı ve sitolojinin intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif olduğu olgularda çoğunlukla bir yıl sonra HPV temelli test önerilir. Bununla birlikte yönetim, önceki tarama sonuçları ve hesaplanan CIN3+ riskine göre değişebilir (5).

HPV pozitif bireylerde p16/Ki-67 çift boyalı sitoloji, genotipleme veya sitolojiye alternatif bir triyaj yöntemi olarak kullanılabilir. Çift boyama pozitifse kolposkopi, negatifse bir yıl sonra HPV temelli izlem önerilmektedir. Ancak HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği ya da ASC-H, AGC veya HSIL gibi yüksek dereceli sitoloji varlığında çift boyama sonucundan bağımsız olarak kolposkopik değerlendirme yapılmalıdır (25).

HPV negatif ASC-US sonucunda, önceki tarama öyküsü bilinmiyorsa üç yıl sonra HPV temelli test önerilebilir. HPV pozitif ASC-US ve LSIL sonuçlarında ise otomatik olarak her hastaya kolposkopi yapılması doğru değildir. Önceki beş yıl içerisinde belgelenmiş negatif HPV temelli tarama bulunmayan olgularda anlık CIN3+ riski genellikle kolposkopi eşiğine ulaşırken, yakın zamanda negatif HPV temelli testi bulunan olgularda bir yıllık izlem yeterli olabilir. ASC-H saptanan olgularda HPV sonucundan bağımsız olarak kolposkopi uygulanmalıdır (5).

HSIL sitolojisi yüksek CIN3+ riski taşımaktadır. HPV 16 pozitif HSIL saptanan veya son beş yıl içinde taranmamış bir bireyde HPV pozitif HSIL bulunan olgularda anlık CIN3+ riski %60 eşliğini aşabildiğinden, gebe olmayan ve 25 yaş veya üzerindeki hastalarda kolposkopik biyopsi öncesinde doğrudan eksizyonel tedavi tercih

edilebilir. Diğer HSIL olgularında risk düzeyine göre kolposkopi ve biyopsi veya hızlandırılmış eksizyonel tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (5).

Klinik İzlem ve Tedavi Yönetimi

Servikal intraepitelyal lezyonların yönetiminde temel amaç, invaziv servikal kansere ilerleme riski taşıyan yüksek dereceli lezyonları saptayıp tedavi ederken kendiliğinden gerileme olasılığı yüksek lezyonlarda gereksiz girişimlerden kaçınmaktır. Yönetim kararı yalnızca histopatolojik tanıya değil; hastanın yaşına, mevcut ve önceki HPV ile sitoloji sonuçlarına, kolposkopik bulgulara, endoservikal örnekleme sonucuna, gebelik isteğine ve tahmini CIN3+ riskine dayanmalıdır (5,26).

Kolposkopi

Kolposkopi, anormal servikal tarama sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan temel tanısal yöntemdir. İşlem sırasında skuamokolumnar bileşkenin görülüp görülmediği, transformasyon zonunun tipi, lezyonun yerleşimi ve yaygınlığı ile asetobeyaz epitel, punktuasyon, mozaik görünüm ve atipik damar yapıları değerlendirilmelidir. Transformasyon zonu, skuamokolumnar bileşkenin görünürlüğüne ve endoservikal uzanımına göre tip 1, tip 2 veya tip 3 olarak sınıflandırılmalıdır (27).

Görülebilen tüm asetobeyaz veya anormal alanlardan hedefe yönelik biyopsi alınmalıdır. Tek biyopsi yerine şüpheli alanlardan iki ile dört hedefli biyopsi alınması CIN2+ saptama olasılığını artırmaktadır (27). Tip 3 transformasyon zonunda skuamokolumnar bileşke tam olarak görülemediğinden endoservikal kanalın örneklenmesi önem kazanır. Bununla birlikte tip 3 transformasyon zonu tek başına tanısal eksizyon endikasyonu değildir; eksizyon kararı sitoloji, HPV genotipi, endoservikal örnekleme sonucu, kolposkopik bulgular ve hesaplanan CIN3+ riski birlikte değerlendirilerek verilmelidir (5,28).

Kolposkopi Endikasyonları

ASCCP yaklaşımında kolposkopi endikasyonu tek bir test sonucundan çok, tahmini anlık CIN3+ riskinin %4 veya üzerinde olmasına dayanır. HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği, ASC-H, HSIL, AGC ve AIS bu eşiğe ulaşan başlıca sonuçlardır. HPV pozitif ASC-US ve LSIL olgularında ise kolposkopi kararı önceki HPV temelli tarama sonuçlarına ve hesaplanan riske göre değişmektedir; yakın zamanda belgelenmiş negatif HPV temelli testi bulunan bazı olgularda bir yıllık izlem kolposkopiye tercih edilebilir. Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu da önceki sonuçlarla birlikte değerlendirilerek kolposkopi endikasyonu oluşturabilir (5,29).

Biyopsi ve Endoservikal Örnekleme

Kolposkopi sırasında saptanan tüm şüpheli alanlardan hedefe yönelik biyopsi alınmalıdır. Endoservikal küretaj; yüksek dereceli sitoloji, AGC veya AIS, HPV 16 ya da HPV 18 pozitifliği, p16/Ki-67 çift boyama pozitifliği, daha önce servikal prekanser tedavisi uygulanmış olması veya skuamokolumnar bileşkenin tam olarak görülememesi durumlarında önerilmektedir. Kolposkopiye alınan 40 yaş ve üzerindeki hastalarda endoservikal küretaj tercih edilmelidir (28).

Endoservikal küretaj, endoservikal kanalın darlığı nedeniyle örnekleme aracının kanala giremediği durumlarda veya serviksin eksizyonel işlem öncesinde çıkarılacağı olgularda yapılmayabilir. Otuz yaşından genç, doğum yapmamış, ASC-US veya LSIL sitolojisi bulunan ve HPV 16/18 pozitifliği olmayan düşük riskli olgularda da işlemin tanısal katkısı sınırlı olabilir. Gebelikte endoservikal küretaj kesinlikle kontrendikedir (7,28).

Gebe olmayan bireylerde histolojik CIN lezyonlarının yönetimi; lezyonun derecesi, hastanın yaşı, gebelik planı, kolposkopik değerlendirme yeterliliği ve izleme uyumne göre belirlenir. Temel yönetim ilkeleri Tablo 2’de özetlenmiştir (5,29).

Tablo 2. Gebe olmayan bireylerde histolojik CIN yönetiminin özeti

Histolojik tanı veya klinik durum	Tercih edilen yaklaşım	Alternatif yaklaşım ve gerekli koşullar	İzlem veya önemli nokta
CIN 1	Gözlem	CIN 1'in en az iki yıl devam etmesi durumunda gözlem tercih edilmekle birlikte tedavi kabul edilebilir.	İzlem, kolposkopiye yönlendiren HPV ve sitoloji sonucuna göre belirlenir; çoğu olguda bir yıl sonra HPV temelli test yapılır.
CIN 2, 25 yaş altı	Gözlem tercih edilir.	Tedavi kabul edilebilir.	Altı ay aralıklarla kolposkopi ve sitoloji yapılır. CIN 3 gelişirse veya CIN 2 iki yıl devam ederse tedavi uygulanır.
CIN 2, 25 yaş ve üzeri	Genel olarak tedavi önerilir; eksizyonel tedavi tercih edilir.	Gelecekteki gebelikler üzerindeki tedavi etkisine ilişkin kaygıların kanser kaygısından ağır bastığı seçilmiş hastalarda gözlem kabul edilebilir.	Gözlem için skuamokolumnar bileşke ve lezyonun üst sınırı tamamen görülmeli, endoservikal örneklemede CIN2+ bulunmamalı ve hasta düzenli izleme uyabilmelidir.
Gözlem kararı verilen CIN 2, 25 yaş ve üzeri	Altı ay aralıklarla kolposkopi ve HPV temelli test	Gözlem en fazla iki yıl sürdürülebilir.	Altı ay arayla iki değerlendirmede histoloji CIN 2'den düşük ve HPV temelli değerlendirme uygun bulunursa yıllık izleme geçilir. Üç ardışık yıllık HPV temelli test negatif olduğunda uzun dönem izlem uygulanır. CIN 2 iki yıl devam ederse tedavi edilir.
Histolojik HSIL, CIN 2 veya CIN 3 olarak ayrımlandırılmamış	Tedavi tercih edilir.	Gebelik sonuçlarıyla ilgili kaygıları bulunan ve gözlem koşullarını karşılayan	CIN 3 olasılığı dışlanamadığından CIN 2'ye göre daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Histolojik tanı veya klinik durum	Tercih edilen yaklaşım	Alternatif yaklaşım ve gerekli koşullar	İzlem veya önemli nokta
		hastalarda gözlem kabul edilebilir.	
		Gebelik dışında gözlem kabul edilemez.	
CIN 3	Tedavi zorunludur; eksizyonel yöntem tercih edilir.	Ablasyon yalnızca invazyon veya glandüler hastalık kuşkusu bulunmayan ve lezyonun tamamı görülebilen seçilmiş olgularda düşünülebilir.	Eksizyon materyalinde lezyonun derecesi, glandüler hastalık veya mikroinvazyon varlığı ve cerrahi sınırlar değerlendirilir.
CIN 2 veya CIN 3 tedavisi sonrası	İlk HPV temelli test tedaviden altı ay sonra yapılır.	HPV testi veya eş zamanlı HPV-sitoloji testi kullanılabilir.	Testler 6, 18 ve 30. aylarda negatif olduktan sonra üç yılda bir HPV temelli izleme geçilir. İzlem en az 25 yıl sürdürülür.

Bu tablo gebelik dışındaki genel yönetimi özetlemektedir. Gebelikte CIN yönetimi Tablo 3'te ayrıca ele alınmıştır. Histerektomi yalnızca CIN 2 veya CIN 3 varlığı nedeniyle birincil tedavi olarak uygulanmamalıdır; tekrarlayan CIN2+ varlığında yeniden eksizyonun uygulanamadığı veya tercih edilmediği seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Kısaltmalar: AIS, adenokarsinoma in situ; CIN, servikal intraepitelyal neoplazi; CIN2+, CIN 2 veya daha ileri histopatolojik lezyon; CIN3+, CIN 3 veya daha ileri histopatolojik lezyon; HPV, insan papilloma virüsü; HSIL, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon; LEEP, loop electrosurgical excision procedure (elektrocerrahi halka ile eksizyon işlemi); LSIL, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

CIN 1 Yönetimi

Histolojik CIN 1, HPV enfeksiyonunun morfolojik karşılığı olan düşük dereceli bir lezyondur ve kansere ilerleme riski düşüktür. Bu nedenle tedavi yerine gözlem tercih edilmektedir. İzlem yöntemi,

kolposkopiye yönlendiren sitoloji ve HPV sonucuna göre belirlenmekle birlikte çoğu olguda bir yıl sonra HPV temelli test uygulanır (5).

CIN 1'in en az iki yıl boyunca ardışık olarak devam etmesi durumunda izleme devam edilmesi tercih edilen yaklaşım olmakla birlikte tedavi de kabul edilebilir. Tedavi planlanacaksa skuamokolumnar bileşkenin ve lezyonun tamamının görülebildiği olgularda eksizyonel veya ablatif yöntemler kullanılabilir. Lezyonun üst sınırı görülemiyorsa, endoservikal örneklemede CIN2+ saptanmışsa veya invazyon kuşkusu varsa ablatif tedavi uygulanmamalıdır (5).

CIN 2 Yönetimi

CIN 2 biyolojik davranışı heterojen bir yüksek dereceli lezyondur. Aktif izlenen olguların yaklaşık %50'sinde 24 ay içerisinde regresyon görülürken, %32'sinde lezyon devam etmekte ve yaklaşık %18'inde CIN3+ lezyona ilerleme ortaya çıkmaktadır. Otuz yaşından genç olgularda regresyon olasılığı daha yüksek, progresyon olasılığı ise daha düşüktür (30).

Gebe olmayan ve histolojik CIN 2 tanısı alan hastalarda tedavi genel olarak önerilmektedir. Bununla birlikte gelecekteki gebelikler üzerindeki olası tedavi etkilerine ilişkin kaygıların kanser kaygısından ağır bastığı seçilmiş hastalarda aktif izlem uygulanabilir. İzlem yapılabilmesi için skuamokolumnar bileşke ile lezyonun üst sınırının tamamen görülebilmesi, endoservikal örneklemede CIN2+ bulunmaması ve hastanın düzenli kontrollere uyabilecek olması gerekir. Skuamokolumnar bileşkenin veya lezyonun üst sınırının tam görülemediği ya da endoservikal örneklemede CIN2+ veya derecesi belirlenemeyen CIN saptandığı durumlarda gözlem kabul edilemez (5,29).

Yirmi beş yaş ve üzerindeki hastalarda aktif izlem, altı aylık aralıklarla kolposkopi ve HPV temelli test uygulanarak en fazla iki

yıl sürdürülebilir. Altı ay arayla yapılan iki ardışık değerlendirmede CIN 2'den daha düşük histoloji saptanması durumunda bir yıl sonra HPV temelli test yapılır. Üç ardışık yıllık HPV temelli değerlendirme negatif olduğunda uzun süreli izleme geçilebilir. CIN 2 iki yıl boyunca devam ederse tedavi önerilir (5,29).

Yirmi beş yaşından genç hastalarda CIN 2 için gözlem tedaviye tercih edilir; ancak tedavi de kabul edilebilir. Bu yaş grubunda izlem, altı aylık aralıklarla kolposkopi ve sitolojiyle gerçekleştirilir. Lezyon CIN 3'e ilerlerse veya CIN 2 iki yıl boyunca devam ederse tedavi uygulanmalıdır (5).

CIN 3 Yönetimi

CIN 3 doğrudan kanser öncüsü kabul edildiğinden, gebelik dışında gözlem kabul edilemez ve tedavi uygulanmalıdır. Histolojik HSIL tedavisinde eksizyonel yöntemler tercih edilir. Başlıca eksizyonel yöntemler elektrocerrahi halka ile eksizyon işlemi (loop electrosurgical excision procedure, LEEP), soğuk bıçak konizasyonu ve lazer konizasyonudur. Eksizyonel tedavi, lezyonun tamamının histopatolojik olarak incelenmesine, cerrahi sınırların değerlendirilmesine ve beklenmeyen glandüler hastalık veya mikroinvazyonun saptanmasına olanak sağlar (5).

Ablatif yöntemler, yalnızca invaziv veya glandüler hastalık kuşkusu bulunmayan, skuamokolumnar bileşke ile lezyonun tamamı görülebilen, endoservikal örnekleme CIN2+ içermeyen ve daha önce CIN2+ tedavisi uygulanmamış uygun seçilmiş olgularda düşünülebilir. Lezyonun üst sınırının görülememesi, endoservikal örneklemede CIN2+ bulunması, yetersiz biyopsi, invazyon kuşkusu veya daha önce CIN2+ tedavisi uygulanmış olması durumlarında ablatif tedavi tercih edilmemelidir (5).

Histerektomi, yalnızca histolojik HSIL yani CIN 2 veya CIN 3 varlığı nedeniyle birincil tedavi olarak uygulanmamalıdır. Bununla birlikte tekrarlayan CIN2+ varlığında yeniden eksizyonun

uygulanamadığı veya tercih edilmediği seçilmiş hastalarda histerektomi değerlendirilebilir (5). Gebe olmayan, 25 yaş ve üzerindeki bireylerde histolojik CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 tanılarına göre temel yönetim seçenekleri Şekil 3’te özetlenmiştir.

Hızlandırılmış Tedavi

Hızlandırılmış tedavi, histolojik doğrulama öncesinde doğrudan eksizyonel tedavi uygulanmasını ifade eder. Bu yaklaşım gebe olmayan ve 25 yaş veya üzerindeki hastalarda, anlık CIN3+ riski %60 veya üzerinde olduğunda tercih edilebilir; %25 ile <%60 arasındaki riskte ise hızlandırılmış tedavi veya kolposkopi ve biyopsi seçeneklerinin her ikisi de kabul edilebilir. HPV 16 pozitif HSIL ile son beş yıl içerisinde taranmamış hastada HPV pozitif HSIL, hızlandırılmış tedavinin tercih edildiği başlıca senaryolardır. Gebelik isteği ve eksizyonun olası obstetrik sonuçları karar öncesinde hasta ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (5).

Tedavi Sonrası İzlem

Histolojik HSIL tedavisi sonrasında persistan yüksek riskli HPV pozitifliği, rezidüel veya tekrarlayan hastalığın en güçlü belirticidir. İlk HPV temelli test, eksizyon materyalinin cerrahi sınır durumundan bağımsız olarak tedaviden altı ay sonra yapılmalıdır. HPV temelli test pozitifse kolposkopi ve uygun biyopsiler uygulanmalıdır (5,29).

İlk yoğun izlem döneminde HPV testi veya eş zamanlı HPV ve sitoloji testi 6, 18 ve 30. aylarda uygulanmalıdır. Bu üç değerlendirme negatif olduktan sonra üç yılda bir HPV temelli izleme geçilir. Histolojik HSIL, CIN 2, CIN 3 veya AIS tedavisi sonrasında üç yıllık aralıklarla izlem en az 25 yıl sürdürülmelidir; bu süre 65 yaşın ötesine uzasa bile hastanın yaşam beklentisi ve taranabilirliği uygun olduğu sürece izleme devam edilebilir (5,29).

Pozitif cerrahi sınır, rezidüel hastalık riskini artırmakla birlikte izlem yalnızca sınır durumuna göre belirlenmemelidir. Eksizyon materyalinin sınırında veya işlem sırasında alınan endoservikal örnekte CIN2+ saptanan hastalarda yaş, gebelik isteği ve yeniden eksizyonun olası etkileri dikkate alınarak altı aylık HPV temelli izlem veya yeniden eksizyon uygulanabilir. Tekrarlayan histolojik HSIL gelişir ve yeniden eksizyon uygulanamaz ya da tercih edilmezse histerektomi önerilebilir (5).

Gebelikte HPV yönetimi

Gebelikte servikal tarama anormalliklerinin yönetimindeki temel amaç invaziv hastalığı dışlamak ve preinvaziv lezyonların tedavisini güvenli biçimde doğum sonrasına ertelemektir. Gebelik, HPV enfeksiyonunun doğal seyrini veya servikal kansere ilerleme riskini anlamlı ölçüde değiştirmedığından, anormal tarama sonuçlarının değerlendirilmesinde gebe olmayan bireylerle aynı CIN3+ risk eşikleri kullanılır. Bununla birlikte gebeliğe bağlı servikal eversiyon, artmış vaskülarizasyon, stromal ödem ve desidual değişiklikler kolposkopik değerlendirmeyi güçleştirebilir (5,7).

Gebelik tek başına ek bir servikal tarama endikasyonu değildir. Ancak tarama zamanı gelmiş veya taraması gecikmiş bireylerde, gebelik sırasında yaşa ve risk durumuna uygun sitoloji ve/veya HPV testi güvenle uygulanabilir. Gebelik sırasında elde edilen reaktif sitolojik değişikliklerin yanlış yorumlanmasını önlemek için örneklerin gebelikle ilişkili değişiklikler konusunda deneyimli sitopatologlar tarafından değerlendirilmesi önemlidir.

Gebelikte anormal servikal tarama sonuçları ve histolojik servikal lezyonların yönetimindeki temel yaklaşımlar Tablo 3'te özetlenmiştir (5,7).

Tablo 3. Gebelikte anormal servikal tarama sonuçları ve servikal intraepitelyal lezyonların yönetimi

Klinik durum	Önerilen yaklaşım	Uygulanmaması gereken işlem veya önemli açıklama
Tarama zamanı gelmiş veya taraması gecikmiş gebe	Yaşa ve risk durumuna uygun sitoloji ve/veya HPV testi uygulanabilir.	Gebelik tek başına ek tarama endikasyonu değildir. Semptomatik hastanın değerlendirilmesi tarama değil, tanısal incelemedir.
Anormal tarama sonucu	Gebe olmayan bireylerle aynı ASCCP CIN3+ risk eşikleri kullanılır. Tahmini anlık CIN3+ riski %4 veya üzerindeyse kolposkopi yapılır.	Gebelikte histolojik doğrulama olmadan hızlandırılmış tedavi uygulanmaz.
Kolposkopik değerlendirme	Gebeliğe bağlı servikal değişikliklerin değerlendirilmesinde deneyimli bir kolposkopist tarafından yapılması tercih edilir.	Desidual değişiklikler, eversiyon ve artmış vaskülarizasyon yüksek dereceli lezyonları taklit edebilir.
Kolposkopide şüpheli lezyon	Yüksek dereceli lezyon veya invazyon şüphesi bulunan alanlardan hedefe yönelik biyopsi alınabilir. Lezyon kötüleşirse veya invazyon şüphesi gelişirse biyopsi tekrarlanır.	Klinik olarak gerekli servikal biyopsi gebelikte güvenlidir. Artmış vaskülarizasyona bağlı kanama olasılığı dikkate alınmalıdır.
Endoservikal veya endometrial örnekleme	Uygulanmaz.	Endoservikal küretaj ve endometrial biyopsi gebelikte kontrendikedir.
Histolojik LSIL (CIN 1)	Gebelik sırasında tedavi uygulanmaz. Doğum sonrası değerlendirme mevcut risk profiline göre planlanır.	Yalnızca CIN 1 varlığı eksizyonel veya ablatif tedavi endikasyonu değildir.

Klinik durum	Önerilen yaklaşım	Uygulanmaması gereken işlem veya önemli açıklama
Histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3)	Kolposkopi ile yaşa uygun sitoloji ve/veya HPV testi 12–24 haftalık aralıklarla tekrarlanabilir. İzlem aralığı gebelik haftası, lezyonun görünümü, kolposkopistin deneyimi ve izlemden çıkma olasılığına göre belirlenir.	Gebelik sırasında CIN 2 veya CIN 3'ün tedavisi önerilmez. İnvazyon kuşkusu yoksa tekrar kolposkopinin postpartum döneme ertelenmesi kabul edilebilir.
Adenokarsinoma in situ	Jinekolojik onkolojiye yönlendirme tercih edilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda AIS yönetiminde deneyimli bir jinekolog tarafından izlenir.	Gebelik sırasında rutin eksizyonel tedavi uygulanmaz; invazyon olasılığı dikkatle değerlendirilir.
İnvaziv kanser kuşkusu	Hedefe yönelik biyopsilerle invazyon dışlanamıyorsa tanısal eksizyon düşünülebilir. Yönetim multidisipliner olarak planlanır.	Gebelikte eksizyon yalnızca kanser kuşkusu bulunduğu önerilir. Kolposkopik görünümde kötüleşme tek başına doğrudan eksizyon endikasyonu değildir; önce biyopsi tekrarlanmalıdır. HPV enfeksiyonu, CIN veya genital kondilom tek başına sezaryen endikasyonu değildir. Pelvik çıkışı tıkayan kondilom veya vajinal doğumda aşırı kanama beklentisi varsa sezaryen düşünülebilir.
Doğum şekli	Obstetrik endikasyonlara göre belirlenir.	Görünür lezyon varsa tam tanısal değerlendirme veya uygun olgularda eksizyon yapılabilir. Görünür lezyon olmaması tam değerlendirme gereksinimini ortadan kaldırmaz.
Postpartum değerlendirme	Postpartum kolposkopi doğumdan en erken dört hafta sonra yapılır. Sitoloji, HPV testi ve kolposkopiye içeren tam tanısal değerlendirme tamamlanır.	

Bu tablo invaziv servikal kanser tanısı almış gebelerin onkolojik tedavisini kapsamamaktadır. İnvaziv hastalık saptandığında gebelik haftası, hastalığın evresi ve hastanın tercihleri doğrultusunda jinekolojik onkoloji, maternal-fetal tıp ve neonatoloji ekiplerinin katıldığı multidisipliner yönetim gerekir. Kısaltmalar: AGC, atipik glandüler hücreler; AIS, adenokarsinoma in situ; ASCCP, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği; ASC-H, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler; CIN, servikal intraepitelyal neoplazi; CIN3+, CIN 3 veya daha ileri histopatolojik lezyon; HPV, insan papilloma virüsü; HSIL, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon; LEEP, loop electrosurgical excision procedure (elektrocerrahi halka ile eksizyon işlemi); LSIL, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

Gebelikte Kolposkopi

Gebelikte kolposkopi kararı tek başına sitolojik tanıya göre değil, mevcut test sonuçları ve önceki tarama öyküsü birlikte değerlendirilerek hesaplanan CIN3+ riskine göre verilmelidir. Tahmini anlık CIN3+ riski %4 veya üzerinde olan gebelerde kolposkopi önerilir. HPV16 veya HPV18 pozitifliği, HSIL, ASC-H ve AGC gibi sonuçlar çoğunlukla bu eşiği karşıladığından kolposkopik değerlendirme gerektirir. Gebelikte hızlandırılmış tedavi uygulanmaz; gebe olmayan bireylerde doğrudan tedavinin düşünülebileceği yüksek riskli sonuçlarda dahi öncelikle kolposkopik değerlendirme yapılır (5,7).

Kolposkopi gebelikte güvenli kabul edilir. Ancak servikal eversiyon, glandüler hiperplazi, desidual değişiklikler, stromal ödem ve artmış vaskülarizasyon yüksek dereceli lezyonları taklit edebilir veya invaziv hastalığın gözden kaçırılmasına neden olabilir. Bu nedenle gebelikte kolposkopinin, gebeliğe bağlı servikal değişikliklerin değerlendirilmesinde deneyimli bir kolposkopist tarafından yapılması tercih edilmelidir (5,7).

Gebelikte Servikal Biyopsi

Kolposkopide yüksek dereceli lezyon veya invazyon kuşkusu oluşturan alanlardan hedefe yönelik biyopsi alınması

gebelikte güvenlidir ve olumsuz obstetrik sonuçlarda anlamlı bir artışla ilişkilendirilmemiştir. Bununla birlikte artmış servikal vaskülarizasyon nedeniyle kanama olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve klinik olarak gereksiz biyopsilerden kaçınılmalıdır. Lezyonun görünümünde kötüleşme olduğunda veya invazyon kuşkusu geliştiğinde biyopsi tekrarlanmalıdır. Endoservikal küretaj ve endometrial biyopsi ise gebelik sırasında uygulanmamalıdır (5,7).

Gebelikte CIN Yönetimi

CIN 1

Gebelik sırasında histolojik LSIL (CIN 1) saptanan olgularda tedavi uygulanmaz. Doğum sonrası değerlendirme ve sonraki izlem aralığı; mevcut sitoloji ve HPV sonucu, önceki tarama öyküsü ve postpartum değerlendirme bulguları birlikte dikkate alınarak risk temelli biçimde belirlenir (5,7).

CIN 2 ve CIN 3

Gebelik sırasında histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) saptanması durumunda tedavi önerilmez. İnvaziv hastalık dışlandıktan sonra kolposkopi ile yaşa uygun sitoloji ve/veya HPV testi 12–24 haftalık aralıklarla tekrarlanabilir. İzlem aralığı gebelik haftası, lezyonun görünümü, kolposkopistin deneyimi ve hastanın izlemiden çıkma olasılığı dikkate alınarak bireyselleştirilir. Lezyonda kötüleşme veya invazyon kuşkusu olmadığında tekrar kolposkopinin postpartum döneme ertelenmesi de kabul edilebilir. Kolposkopik görünüm kötüleşirse veya invazyon kuşkusu gelişirse biyopsi tekrarlanmalıdır (5,7).

Gebelik sırasında adenokarsinoma in situ saptanması durumunda hastanın jinekolojik onkolojiye yönlendirilmesi tercih edilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda izlem, AIS'nin

kolposkopik değerlendirilmesi ve yönetiminde deneyimli bir jinekolog tarafından yürütülmelidir (5,7).

Gebelikte Eksizyonel Tedavi

Gebelik sırasında histolojik HSIL'in tedavisi amacıyla LEEP veya konizasyon uygulanmamalıdır. Tanısal eksizyon yalnızca sitoloji, kolposkopi veya histolojik değerlendirmeye göre invaziv kanserden kuşulanıldığı ve daha sınırlı biyopsilerle invazyonun güvenilir biçimde dışlanamadığı durumlarda dşnlmelidir. Kolposkopik görünümde kötüleşme tek başına doğrudan eksizyon endikasyonu değildir; öncelikle tekrar hedefe yönelik biyopsi yapılmalıdır. Gebelik sırasında gerçekleştirilen eksizyonel işlemler kanama ve gebeliğe ilişkin komplikasyonlara yol açabileceğinden karar, gebelik haftası ve kanser olasılığı dikkate alınarak deneyimli bir ekip tarafından verilmelidir (5,7).

Doğum şekli ve HPV

Servikal HPV enfeksiyonu, CIN veya genital kondilom varlığı tek başına sezaryen endikasyonu değildir. Doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir. Anogenital kondilomların pelvik çıkışı mekanik olarak tıkadığı veya vajinal doğumun aşırı kanamaya yol açmasının beklendiği durumlarda sezaryen uygulanabilir. Maternal genital HPV ile çocukluk çağında gelişen rekürren respiratuvar papillomatozis arasında ilişki bulunmakla birlikte, bu komplikasyonu önlemek amacıyla rutin sezaryen önerilmez (31).

Postpartum İzlem

Gebelik sırasında saptanan servikal lezyonların postpartum kolposkopik değerlendirmesi doğumdan sonra dört haftadan daha erken yapılmamalıdır. Postpartum kolposkopide görünür bir lezyon saptanırsa sitoloji, HPV testi, kolposkopi ve biyopsiyi içeren tam tanısal değerlendirme veya klinik bulgulara göre eksizyonel işlem

uygulanabilir. Görünür lezyon bulunmaması durumunda da sitoloji, HPV testi ve kolposkopiye içeren tam tanısal değerlendirme tamamlanmalıdır. Persistan histolojik HSIL saptanan olgular gebe olmayan bireyler için geçerli ASCCP risk temelli yönetim önerilerine göre tedavi edilmelidir (5,7). Gebelikte anormal servikal tarama sonuçlarının risk değerlendirmesinden postpartum kontrole kadar uzanan temel yönetim basamakları Şekil 4’te özetlenmiştir.

HPV Aşıları ve Korunma

Profilaktik HPV aşıları servikal kanserden primer korunmanın temel bileşenidir. Rekombinant L1 kapsid proteinlerinden oluşturulan virüs benzeri partikülleri içeren bu aşılar canlı virüs veya viral DNA içermez ve HPV enfeksiyonuna yol açmaz. Aşılanmanın temel amacı aşı kapsamındaki HPV tipleriyle yeni enfeksiyon gelişmesini önleyerek persistan enfeksiyon, anogenital siğil, servikal intraepitelyal neoplazi ve HPV ile ilişkili kanserlerin sıklığını azaltmaktır (32,33).

HPV Aşı Türleri

HPV aşılarının kapsadığı tipler ürünlere göre değişmektedir. Bivalan aşı HPV16 ve HPV18’i; kuadriyalan aşı HPV6, HPV11, HPV16 ve HPV18’i; dokuz valanlı aşı ise bunlara ek olarak HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 ve HPV58’i hedefler. HPV6 ve HPV11’i içeren kuadriyalan ve dokuz valanlı aşılar anogenital siğillere karşı da koruma sağlar. Dokuz valanlı aşının kapsadığı yüksek riskli tipler dünya genelindeki servikal kanserlerin yaklaşık %90’ıyla ilişkilidir. Aşı ürünlerinin ruhsat ve erişilebilirliği ülkelere göre değişmekte olup Amerika Birleşik Devletleri’nde 2016’dan bu yana yalnızca dokuz valanlı aşı kullanılmaktadır (32,34).

HPV Aşılarının Etki Mekanizması

HPV aşıları güçlü bir tipe özgü nötralizan antikor yanıtı oluşturarak virüsün bazal epitel hücrelerine girişini önler. Aşılar

profilaktiktir; mevcut HPV enfeksiyonunu ortadan kaldırmaz, persistan enfeksiyonun tedavisini sağlamaz ve mevcut CIN lezyonunu doğrudan geriletmez. Bununla birlikte daha önce karşılaşılmamış aşı kapsamındaki HPV tiplerine karşı koruma sağlayabilir. Bu nedenle en yüksek koruyuculuk HPV ile karşılaşmadan, tercihen cinsel aktivite başlamadan önce yapılan aşılama ile elde edilir (32,34).

Aşılama Yaşı ve Şeması

Aşılama yaşları ve doz şemaları ulusal bağışıklama programlarına göre farklılık gösterebilir. ABD Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesinin (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) önerilerine göre rutin HPV aşılması 11–12 yaşında yapılır ve dokuz yaşından itibaren başlanabilir. Daha önce yeterli biçimde aşılanmamış bütün bireyler için 26 yaşına kadar tamamlama aşılması önerilir.

Aşı serisine 15. doğum gününden önce başlanan immünkompetan bireylerde iki doz uygulanır; ikinci doz ilk dozdan 6–12 ay sonra yapılır. İki doz arasında beş aydan daha kısa süre bulunması durumunda üçüncü doz gerekir. Seriye 15 yaşında veya daha sonra başlayanlarda üç dozluk 0, 1–2 ve 6. ay şeması uygulanır. HIV enfeksiyonu dâhil immün sistemi baskılanmış 9–26 yaş arası bireylerde, aşıya başlama yaşından bağımsız olarak üç doz önerilir (34).

Yirmi yedi ile 45 yaş arasında rutin tamamlama aşılması önerilmez. Daha önce yeterli biçimde aşılanmamış bazı bireylerde yeni HPV enfeksiyonu riski, gelecekte yeni cinsel partner olasılığı ve bireysel tercihler dikkate alınarak ortak klinik karar verme yoluyla aşılama düşünülebilir. Kırk beş yaş üzerindeki bireyler için HPV aşısı ruhsatlı değildir (34).

Gebelik ve Emzirme Döneminde HPV Aşılması

HPV aşısı gebelik sırasında önerilmez. Aşı serisine başlandıktan sonra gebelik saptanırsa kalan dozlar gebelik sonrasına ertelenir; serinin yeniden başlatılması gerekmez. Aşılama öncesinde rutin gebelik testi yapılması önerilmemektedir. Gebelik fark edilmeden aşı uygulanmış olması gebeliğin sonlandırılması veya özel bir obstetrik girişim için endikasyon oluşturmaz. HPV aşısı emzirme döneminde uygulanabilir (34).

HPV Aşılarının Klinik Etkinliği

Klinik çalışmalar HPV aşılarının aşı kapsamındaki HPV tiplerine bağlı persistan enfeksiyonları, anogenital siğilleri ve yüksek dereceli servikal prekanserleri belirgin biçimde azalttığını göstermiştir. Toplum temelli izlem çalışmalarında da aşılanan yaşlem çalışmalarında da gruplarında aşı tipi HPV prevalansında, anogenital siğillerde ve yüksek dereceli servikal lezyonlarda azalma; aşılanmamış bazı gruplarda ise toplumsal bağışıklıkla uyumlu dolaylı koruma bildirilmiştir. Aşılama programlarının uzun süreli uygulandığı ülkelerden elde edilen veriler, servikal kanser insidansında da azalma başladığını göstermektedir (32,33).

CIN Sonrası HPV Aşılması

Histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) nedeniyle eksizyonel tedavi uygulanan bireylerde HPV aşısı standart cerrahi tedavinin veya tedavi sonrası izlemin yerine geçmez. Bununla birlikte gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler, daha önce aşılanmamış bireylerde tedavi döneminde uygulanan profilaktik HPV aşısının tekrarlayan CIN2+ riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (35,36).

Yirmi altı yaşına kadar daha önce yeterli biçimde aşılanmamış bireylerde rutin tamamlama aşılması yapılmalıdır. Yirmi yedi ile 45 yaş arasındaki immünkompetan ve daha önce

aşılanmamış bireylerde CIN2+ tedavisi sırasında adjuvan HPV aşılması ortak klinik karar verme kapsamında önerilebilir. Aşının mevcut lezyonu veya mevcut HPV enfeksiyonunu tedavi etmediği ve hastanın ASCCP'ye uygun uzun dönem izlem gereksinimini ortadan kaldırmadığı açıkça belirtilmelidir (36).

Koruyucu Yaklaşımlar

Servikal kanserden etkili korunma, HPV aşılması ile yaşa ve risk durumuna uygun servikal taramanın birlikte uygulanmasına dayanır. Aşılama, bütün onkojenik HPV tiplerini kapsamadığından rutin servikal tarama gereksinimini ortadan kaldırmaz. Sigaranın bırakılması persistan HPV enfeksiyonu ve servikal neoplaziyle ilişkili değiştirilebilir risklerin azaltılmasına katkı sağlar. Prezervatif kullanımı HPV bulaş riskini azaltabilmekle birlikte enfekte olabilecek bütün anogenital deri alanlarını kaplamadığı için tam koruma sağlamaz (17,18,31).

İmmün sistemi baskılanmış bireylerde HPV persistanlığı ve servikal neoplazi riski daha yüksek olduğundan tarama ve izlem ilgili özel popülasyon önerilerine göre düzenlenmelidir. Tıbbi olarak gerekli immünsüpresif tedavinin yalnızca HPV riskini azaltmak amacıyla kesilmesi veya azaltılması önerilmez.

Sonuç ve Geleceğe Yönelik Gelişmeler

Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu servikal karsinogenezin temel belirleyicisidir. Bununla birlikte HPV enfeksiyonlarının yalnızca küçük bir bölümü transforman enfeksiyona, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplaziye ve invaziv kansere ilerler. Bu nedenle güncel klinik yaklaşımın amacı yalnızca HPV varlığını saptamak değil, CIN3+ gelişme olasılığı yüksek olan bireyleri güvenilir biçimde belirlemektir (4,5,9).

Servikal kanserden korunma; HPV aşılması, yüksek katılımlı tarama programları, HPV temelli risk değerlendirmesi ve saptanan preinvaziv lezyonların uygun yönetiminin birlikte uygulanmasını gerektirir. Primer HPV testi ve kısmi genotipleme taramanın duyarlılığını artırırken, ASCCP risk temelli yaklaşımı mevcut test sonucunu önceki HPV, sitoloji, kolposkopi ve tedavi öyküsüyle birlikte değerlendirerek gereksiz kolposkopi ve tedavileri azaltmayı amaçlamaktadır. CIN 2 yönetiminde hastanın yaşı, lezyonun izlenebilirliği, fertilité beklentisi ve izleme uyum dikkate alınmalı; CIN 3 ise gebelik dışında tedavi edilmelidir. Gebelikte temel amaç invaziv hastalığı dışlamak ve preinvaziv lezyonların tedavisini güvenli biçimde doğum sonrasına ertelemektir (5,7).

p16/Ki-67 çift boyama, HPV pozitif bireylerin triyajında klinik kullanıma giren en önemli biyobelirteçlerden biridir. Aynı hücrede hücre döngüsü düzenleyicisi p16 ile proliferasyon belirteci Ki-67'nin birlikte gösterilmesi, HPV'ye bağlı hücresel transformasyon olasılığını destekler. Çift boyama pozitifliği daha yüksek CIN3+ riskiyle ilişkiliyken, negatif sonuç uygun klinik gruplarda kolposkopinin ertelenmesine ve bir yıllık izleme olanak sağlayabilir. Bununla birlikte HPV16 veya HPV18 pozitifliği ile HSIL, ASC-H veya AGC gibi yüksek riskli sitolojik sonuçlarda çift boyama sonucu tek başına kolposkopi kararını değiştirmemelidir (25).

Sitolojik p16/Ki-67 çift boyama ile histolojik örneklerde kullanılan p16 immünohistokimyası birbirinden ayrılmalıdır. Çift boyama HPV pozitif tarama sonuçlarının triyajında kullanılırken, histolojik p16 boyaması özellikle morfolojik olarak kuşku CIN 2 olgularında tanısal sınıflandırmaya yardımcı olur. Histolojik p16 pozitifliği tek başına CIN 2 lezyonunu CIN 3'e yükseltmez. Histolojik p16 immünohistokimyası ile sitolojik p16/Ki-67 çift boyamanın örnek türü, kullanım amacı ve klinik yorum açısından temel farklılıkları Şekil 5'te gösterilmiştir.

DNA metilasyon testleri, HPV pozitif bireylerin risk sınıflandırılmasında araştırılan diğer bir moleküler yaklaşımdır. Servikal karsinogenez ilerledikçe viral veya konak hücre genlerinde ortaya çıkan metilasyon değişikliklerinin gösterilmesi, geçici HPV enfeksiyonlarıyla transforman enfeksiyonların ayrılmasına yardımcı olabilir. Gerçek yaşam verileri, bazı konak hücre metilasyon panellerinin HPV16/18 genotiplemeyle birlikte kullanıldığında yüksek dereceli lezyonların belirlenmesinde umut verici sonuçlar sağlayabileceğini göstermektedir (41). Bu testlerin kişinin kendi aldığı vajinal örneklerde uygulanabilme potansiyeli de sitolojiye ihtiyaç duymayan, tamamen moleküler tarama modelleri açısından önem taşımaktadır. Ancak farklı metilasyon panelleri için eşik değerlerin standardizasyonu, farklı toplumlarda prospektif doğrulama ve maliyet-etkinlik analizleri tamamlanmadan rutin klinik kullanımları önerilemez.

Genişletilmiş HPV genotipleme, viral E6/E7 mRNA testleri, viral yük, metilasyon profilleri ve diğer moleküler belirteçler gelecekte risk sınıflandırmasını daha da ayrıntılı hâle getirebilir. Bu yöntemlerin temel hedefi HPV pozitif bütün bireyleri aynı şekilde yönetmek yerine, geçici enfeksiyon taşıyanlarla gerçek transformasyon riski bulunanları ayırmaktır. Bununla birlikte yeni biyobelirteçlerin klinik kullanıma alınabilmesi için yalnızca analitik doğruluklarının değil, CIN3+ riskini öngörme kapasitelerinin ve hasta sonuçlarına katkılarının da gösterilmesi gerekir.

Kişinin kendi vajinal örneğini almasına dayalı HPV testi, taramaya katılımın artırılması açısından önemli bir gelişmedir. Güncel ACS önerileri, ortalama riskli bireylerde onaylı yöntemlerle alınan vajinal örneklerin primer HPV taramasında kabul edilebilir bir seçenek olduğunu belirtmekle birlikte klinisyen tarafından alınan servikal örnekleri tercih edilen yöntem olarak değerlendirmektedir (23). Kendi kendine örnek alma özellikle pelvik muayeneye erişim güçlüğü, mahremiyet kaygısı, travma öyküsü veya coğrafi engeller

nedeniyle taramaya katılmayan bireylere ulaşılmasını kolaylaştırabilir. Ancak HPV pozitif sonuç sonrasında genotipleme, sitoloji, çift boyama, kolposkopi veya biyopsi için sağlık kuruluşunda ek değerlendirme gerekebileceği açıkça belirtilmelidir.

Yapay zekâ destekli sitolojik değerlendirme, dijitalleştirilmiş servikal sitoloji preparatlarında şüpheli hücrelerin belirlenmesi, negatif preparatların önceliklendirilmesi ve inceleme iş yükünün azaltılması amacıyla geliştirilmektedir. Çalışmalar bu sistemlerin servikal sitoloji ve kolposkopik görüntülerde yüksek tanısal performans gösterebildiğini bildirmektedir (38). Özellikle sitopatolog sayısının sınırlı olduğu bölgelerde yapay zekâ destekli sistemler tarama kapasitesini artırabilir. Bununla birlikte preparat hazırlama ve boyama farklılıkları, kullanılan tarayıcı sistemleri, eğitim verilerinin temsil gücü, algoritmik yanlılık ve farklı merkezlerde genellenebilirlik önemli sınırlılıklardır. Bu nedenle yapay zekâ sistemleri mevcut aşamada sitopatoloğun yerini alan bağımsız tanı araçları olarak değil, uzman değerlendirmesini destekleyen karar destek sistemleri olarak ele alınmalıdır.

Servikal kanser yükünün azaltılmasında teknolojik gelişmeler kadar sağlık hizmetine erişim ve izlem sürekliliği de belirleyicidir. HPV aşısı kapsayıcılığının artırılması, taramaya katılmayan gruplara kendi kendine örnek alma gibi yöntemlerle ulaşılması, HPV pozitif bireylerde doğrulanmış triyaj testlerinin kullanılması ve anormal sonuçların zamanında değerlendirilmesi birlikte sağlanmalıdır. Bu bütüncül yaklaşım, servikal kanserin önlenabilir bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırılması hedefine ulaşılmasının temelini oluşturmaktadır.

Kaynakça

1. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889-899.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265.
4. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(1):11-22.
5. 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(2):102-131.
6. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An introduction to the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):87-89.
7. Larish A, Long ME. Diagnosis and management of cervical squamous intraepithelial lesions in pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol*. 2024;144(3):328-338.
8. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(27):10516-10521.

9. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168(2):123-137.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(4):518-527.
11. de Sanjosé S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(14):1048-1056.
12. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol.* 2014;27(5):1559-1567.
13. Nayar R, Wilbur DC, editors. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes.* 3rd ed. Cham: Springer; 2015.
14. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115.
15. Snijders PJF, Steenbergen RDM, Heideman DAM, Meijer CJLM. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol.* 2006;208(2):152-164.

16. Münger K, Phelps WC, Bubb V, et al. The E6 and E7 genes of human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol.* 1989;63(13):4417-4421.
17. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128(2):265-270.
18. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003;14(9):805-814.
19. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA.* 2000;283(8):1031-1037.
20. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1763-1767.
21. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370(9599):1609-1621.
22. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524-532.

23. Perkins RB, Wolf AMD, Church TR, et al. Self-collected vaginal specimens for human papillomavirus testing and guidance on screening exit: an update to the American Cancer Society cervical cancer screening guideline. *CA Cancer J Clin.* 2026;76(1):e70041.
24. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320(7):674-686.
25. Clarke MA, Wentzensen N, Perkins RB, et al. Recommendations for use of p16/Ki67 dual stain for management of individuals testing positive for human papillomavirus. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(2):124-130. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(3):316.
26. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i3633.
27. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):83-89.
28. Massad LS, Perkins RB, Naresh A, et al. Colposcopy standards: guidelines for endocervical curettage at colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2023;27(1):97-101.
29. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: updates through 2023. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(1):3-6.
30. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia

- grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k499.
31. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
 32. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-723.
 33. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509.
 34. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(23):698-702.
 35. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, et al. Adjuvant HPV vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: a meta-analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):410.
 36. Sharpless KE, Marcus JZ, Kuroki LM, Wiser AL, Flowers L. ASCCP Committee Opinion: adjuvant human papillomavirus vaccine for patients undergoing treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2023;27(1):93-96.

37. Schreiberhuber L, Barrett JE, Wang J, et al. Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nat Med.* 2024;30(8):2251-2257.
38. Liu L, Liu J, Su Q, et al. Performance of artificial intelligence for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2025;80:102992.

