

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020; 13(3):298-304

doi:10.26559/mersinsbd.723652

Servikal sitoloji tarama sonuçları anormal olan hastaların bir yıllık izlemleri

 Bülent Tekin¹,  Bulat Aytek Şık²

¹İstanbul GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Öz

Amaç: Anormal servikal smear sonucu olan hastaların 1 yıllık takiplerinden sonra smear sonuçlarının, regresyon ve progresyon oranlarının araştırılması amaçlanmıştır. **Metod:** Prospektif kohort niteliğinde olan çalışmamızın örneklemini, jinekoloji polikliniğine 6 aylık sürede başvuran, başvurudan sonra 1 yıllık düzenli takiplerine gelen servikal intraepitelyal anormalliği olan 69 hastadan oluşmaktadır. Gruplarda yaş, gravida, parite, ilk koitus yaşı, sigara kullanım durumu, partner sayısı, yüksek riskli HPVDNA pozitifliği ve patolojik kolposkopi bulguları karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya katılan anormal smear'e sahip kadınların yaşları 23 ile 53 arasındaydı. Ortalama yaş 40'tı. Demografik özelliklerden açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. HSIL grubundaki hastalarda ASCUS tanılı hastalara göre daha yüksek oranda patolojik kolposkopi bulgusu saptanmıştır (sırasıyla %90 ve %40, p<0.01). HSIL ve LSIL grupları arasında patolojik kolposkopi bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla %90 ve %56, p<0.05). **Sonuç:** Pap smear testinde ASCUS veya LSIL saptanan hastalarda smear testi ile takip, HSIL saptanan hastalarda ise kolposkopik biyopsi uygun yaklaşımlar olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASCUS, LSIL, HSIL, HPV DNA

One-year follow-up of patients with abnormal cervical smear results

Abstract

Aim: It is aimed to investigate smear results, regression and progression rates after 1-year follow-up of patients with abnormal cervical smears. **Material and method:** The sample of our study, which is a prospective cohort, consists of 69 patients with cervical intraepithelial abnormalities who applied to the gynecology outpatient clinic within 6 months and came to their regular follow-up for 1 year after the application. Age, gravida, parity, age of first coitus, smoking status, number of partners, high-risk HPVDNA positivity and pathological colposcopy findings were compared in the groups.

Yazının geliş tarihi: 20.04.2020

Yazının kabul tarihi: 06.10.2020

Sorumlu Yazar: Bulat Aytek Şık, Beşyol, İnönü Caddesi No:38, 34295 Küçükçekmece/İstanbul

Tel (iş):444 1 428, Tel (cep):0 532 596 69 90, E-posta:bulataytek@hotmail.com

Results: The ages of women with abnormal smears who participated in the study were between 23 and 53. The average age was 40. There was no difference between the groups in terms of demographic characteristics. Patients in the HSIL group had a higher rate of pathological colposcopy findings than patients diagnosed with ASCUS (90% and 40%, respectively, $p < 0.01$). There was a statistically significant difference between HSIL and LSIL groups in terms of pathological colposcopy findings (90% and 56%, respectively, $p < 0.05$). **Conclusion:** In the Pap smear test, follow up with smear test in patients with ASCUS or LSIL, in patients with HSIL, colposcopic biopsy seems to be the appropriate approach.

Keywords: ASCUS, LSIL, HSIL, HPV DNA

Giriş

Serviks kanseri, kadınlar arasında, tüm yaş gruplarında, dünya çapında en yaygın kanser türleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır.¹ Türkiye’de serviks kanseri yönünden 30-65 yaş arası kadınlar risk altında olmasıyla birlikte özellikle 40-55 yaş grubundaki kadınlar en riskli grubu temsil etmektedir.² Serviks kanseri kadınlarda Human Papilloma Virus (HPV) ile bağlantılı (özellikle HPV16 ve HPV18) en ciddi sağlık sorunudur. HPV dışında serviks kanserine yakalanma olasılığını artıran pek çok risk faktörü bulunmaktadır.² Türkiye’de özellikle 40-55 yaş arasında olma, beş yıldan uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, ailede serviks kanseri öyküsü, erken yaşta cinsel ilişki, birden fazla cinsel partner, 17 yaş öncesi gebelik, üç veya daha fazla doğum yapma, sigara içme, düşük sosyoekonomik düzey ve kötü hijyen koşulları ön plana çıkan risk faktörlerindedir.^{3,4} Serviks kanseri önlenemeyen ve erken dönemde tespit edildiğinde tedavi edilebilen bir kanser türüdür. Serviks kanseri uzun bir preklonik dönemine sahip olması nedeniyle erken tanı imkânı vardır.^{5,6} Primer servikal kanseri önleme için prekanseröz servikal lezyonların tarama yoluyla erken tespiti, özellikle gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri insidansını ve mortaliteyi azaltmak için kritik bir sağlık hizmeti müdahalesi olmaya devam etmektedir.⁷ Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) serviks kanseri tarama programlarının uygulanmasını önermektedir.⁸

Serviks kanserinin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi, erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir.⁹ Serviks kanseri taramasının geliştirilmesi ve toplum tabanlı

uygulanabilmesi için PAP (Papanicolaou) smear, HPV DNA taraması gibi yöntemler kullanılmaktadır.¹⁰ Bu yöntemlerden biri olan Pap smear testi; ucuz, uygulaması kolay, kabul edilebilir ve toplumsal taramalarda kullanılabilmesinden dolayı eşsiz bir testtir. Aynı zamanda Serviks kanserinden ölümleri yaklaşık %75 oranında azaltabilen bir tarama yöntemidir.¹¹ Yılda bir yapılacak Pap smear testi ile bir kadının serviks kanserinden ölme riskinin 10000’de 40’tan beşe düştüğü tahmin edilmektedir.¹² Bu sebeple Pap smear testi dünya genelinde etkili bir kitle tarama metodu olarak benimsenmiştir.¹³ Bir diğer yöntem de serviks tarama testleri içerisinde en objektif ve tekrarlanabilir yöntem olan HPV DNA testidir. Son yıllarda geliştirilen HPV DNA testinin sitolojik ya da diğer bilinen tarama yöntemlerine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Türkiye’de yenilenen ulusal kanser tarama standartlarına göre 30-65 yaş grubundaki her kadının 5 yılda bir HPV testiyle taranması, pozitif çıkan olguların smear ile tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır. Yapılan çalışmalarda asemptomatik kadınlarda HPV pozitifliği %3 olarak bulunmuştur.¹⁴

Bu çalışmanın amacı anormal servikal sitoloji sonucu olan hastalarda serviks kolposkopik olarak incelenmesinin, yüksek riskli HPV DNA testi yapılmasının ve histopatolojik değerlendirmenin klinik öneminin ortaya konması, preinvaziv ve invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta gruplarının belirlenebilmesidir.

Materyal ve Metod

Prospektif kohort niteliğinde dizayn edilen çalışmamızın örnekleme Taksim

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği jinekoloji polikliniğine 6 aylık sürede başvuran, başvurudan sonra 1 yıllık düzenli takiplerine gelen servikal intraepitelyal anormalliği olan ve 20-53 yaş aralığındaki 69 hastadan oluşmaktadır. Çalışma; hastane eğitim ve planlama kurulu ve etik kurulun onayını takiben, İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniğinde yürütüldü. Belirtilen tarihler arasında, çalışma kapsamında değerlendirilen hastalar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak, onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Hastalar, önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS), düşük dereceli intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL) şeklinde Pap smear test sonuçlarına göre sınıflandırılmışlardır.

Çalışmaya dahil edilen ve Pap smear testi sonucu patolojik olarak tespit edilen tüm hastaların yaş, gravida, parite, partner sayısı, ilk koitus yaşı ve sigara kullanımı gibi demografik özellikleri sorgulanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların tümüne kolposkopik inceleme yapılmış ve patolojik kolposkopi bulguları kaydedilmiştir. Kolposkopik muayeneler 40 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan Welch-Allyn video path VLX-10 marka kolposkopi cihazı ile yapılmıştır.

Kolposkopi sırasında serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3- 5 asetik asit uygulanmış ve 60 saniye beklendikten sonra küçük ve büyük büyütme serviks taranmıştır. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edilmiştir. Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlenmiştir. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan biyopsi alınmıştır. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon ve lökoplaki olmayan, atipik damarlanma görülmeyen alanlardan dört kadran biyopsi alınmış ve biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Ayrıca bütün hastaların servikal sürüntülerinde yüksek riskli HPV-DNA çalışılmıştır. HPV-DNA, ThinPrep (Hologic, Marlborough, Massachusetts, USA) ile elde edilen servikal örneklerden, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından Hybrid Capture 2 (Qiagen Corporation, Gaithersburg, Maryland, USA) yöntemiyle çalışılmıştır. Hybride Capture 2 testi yüksek riskli HPV kiti kullanılarak yapılmıştır. Bu şekilde 13 yüksek riskli HPV tipi (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, ve 68) çalışılmıştır. Sitoloji değerlendirmeleri bir jinekolojik sitopatolog tarafından yapılmıştır. Biyopsi sonuçları bir uzman jinekolojik patolog tarafından değerlendirilmiştir.

İstatiksel analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) programına girildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, standart sapma, yüzde) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında One Way Anova testi ve Independent Sample t testleri kullanıldı (Tüm parametreler normal dağılıma uygun). Sonuçlar %95 güven aralığında $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, $p>0,05$ istatistiksel anlamsız olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma anormal smear sonucuna sahip 69 hastadan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 50'si (%72.4) ASCUS, 12'si (%17.3) LSIL ve 7'si (%10.3) HSIL tanısı almıştır. Gruplar arasında yaş, gravida, parite, partner sayısı, yüksek riskli HPV pozitifliği, sigara kullanım öyküsü gibi demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın HSIL grubundaki hastalarda ASCUS tanılı hastalara göre daha yüksek oranda patolojik kolposkopi bulgusu saptanmıştır (sırasıyla %90 ve %40, $p<0.01$). HSIL ve LSIL grupları arasında patolojik kolposkopi bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla %90 ve %56, $p<0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arasında demografik parametreler açısından karşılaştırma

	ASCUS	LSIL	HSIL	P		
	n=50	n=12	n=7	P ¹	P ²	P ³
Yaş	37 ±9.6	34 ±8.9	36 ±7.6	AD	AD	AD
Gravida	2 ±1.4	1 ±1.2	2 ±0.6	AD	AD	AD
Parite	1 ±1.3	1 ±0.3	1.5 ±0.8	AD	AD	AD
Partner sayısı	1 ±1.3	1 ±0.5	1 ±0.1	AD	AD	AD
YP HPV pozitifliği %	11	5	32	AD	AD	AD
Sigara kullanımı %	36	38	33	AD	AD	AD
Patolojik kolposkopi bulgusu %	40	56	90	AD	<0.05	<0.01

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler; LSIL: Düşük dereceli intraepitelyal lezyon; HSIL: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon; HPV: Human Papilloma Virüs; AD: anlamlı değil, P1: HSIL ve ASCUS gruplarının karşılaştırılması P2: HSIL ve LSIL gruplarının karşılaştırılması P3: ASCUS ve LSIL gruplarının karşılaştırılması

Pap smear testi sonucunda ASCUS tanısı alan 50 hastanın patolojik değerlendirmesinde 32 hastada (%64) kronik servisit, 15 hastada (%30) CIN I, 3 hastada (%6) CIN II lezyonu tespit edilmiştir. Pap smear testi sonucu LSIL tanısı alan 12 hastanın patolojik değerlendirmesinde 3

hastada (%25) kronik servisit, 6 hastada (%50) CIN I, 3 hastada (%25) ≥CIN II tespit edilmiştir. Smear tanısı HSIL olan 7 hastanın patolojik değerlendirmesinde 1 hastada (%14) CIN I, 5 hastada ≥CIN II ve 1 hastada Skuamoz Hücreli Serviks Karsinomu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Anormal Pap smear test sonuçlarının biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması

	ASCUS	LSIL	HSIL
	n=50 (%)	n=12 (%)	n=7 (%)
Kronik servisit	32 (%64)	3 (%25)	0
CIN I	15 (%30)	6 (%50)	1 (%14.8)
CIN II	3 (%6)	1 (%8.33)	3 (%42)
CIN III	0	2 (%16.67)	2 (%28.4)
Serviks kanseri	0	0	1 (%14.8)

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler; LSIL: Düşük dereceli intraepitelyal lezyon; HSIL: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon

Araştırma bulgularına göre Pap smear testinde ASCUS tanısı alan hastaların patolojik olarak aslında %64'ü aynı seviyede bir lezyona sahipken %36'sının daha ileri bir tanıya sahip oldukları görülmüştür. LSIL tanısı hastaların ise aslında %50 'sinin aynı seviyede olduğu, %25'inin ise daha ileri bir tanıya sahip oldukları izlenmiştir. HSIL tanılı hastaların patolojik incelemesinde ise Pap smear testine göre %14.8 daha ileri seviyede

bir lezyona sahip olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Patolojik inceleme sonrasında Pap smear testi sonuçlarında görülen değişiklikler

	ASCUS	LSIL	HSIL
İlerleme (%)	36	25	14.8
Aynı (%)	64	50	70.4
Gerileme (%)	-	25	14.8

Pap smear testinin tanısal değeri nihai biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılarak değerlendirildiğinde; ASCUS tanısı için sensitivite %64.3 ve spesifisite %43.2, LSIL tanısı için sensitivite %25.3 ve spesifisite %78.4 ve HSIL tanısı için sensitivite %35.8 ve spesifisite %94.8 olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Servikal smear sonuçlarının histopatolojik sonuçlara göre yeterliliğinin değerlendirilmesi

	ASCUS n=50 (%)	LSIL n=12 (%)	HSIL n=7 (%)
Sensitivite (%)	64.3	25.3	35.8
Spesifisite (%)	43.2	78.4	94.8
PPD (%)	84.38	26.3	54.8
NPD (%)	19.35	79.1	87.6

ASCUS: Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamoz Hücreler; LSIL: Düşük dereceli intraepitelyal lezyon; HSIL: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon. PPD: pozitif prediktif değer; NP: negatif prediktif değer.

Tartışma

Çalışmanın sonuçlarına göre en sık rastlanan patolojik Pap smear test sonucu ASCUS olarak tespit edilmiştir (%72.4). İkinci sırada LSIL (%17.3) ve üçüncü sırada HSIL (%10.3) tespit edilmiştir. Kesin patoloji sonuçlarına göre ise hastaların %31.8'inde CIN I, %10.1'inde CIN II ve %5.7 'sinde CIN III saptanmıştır. Patolojik Pap smear test sonuçları gruplar arasında ayrı ayrı karşılaştırıldığında yaş, parite, sigara kullanımı ve HPV pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Patolojik değerlendirme ile Pap smear testinde ASCUS tanısı alan hastaların %64'ünde tanı kronik servisit olarak kalırken, %36'sı daha ileri tanılara yükselmiştir. Pap smear testinde LSIL tanısı alan hastaların ise %25'i daha ileri tanılara yükselirken, %25 i gerilemiş, %50 si aynı kalmıştır. HSIL tanılı hastaların ise ancak %14.8'i nihai patolojik inceleme ile daha alt seviyede bir tanıya gerileme olurken, %70.4'ünde CIN II ve CIN III

izlenmiş, %14.8'i kanser tanısına ilerlemiştir.

Serviks kanserinin genellikle yavaş olan doğal seyri, displastik lezyonların erken tanınması ve invaziv kansere progresyonunun önlenmesinde tarama programlarının önemini artırmaktadır. CIN lezyonlarının doğru takip ve tedavileriyle invaziv kanseri günümüzde olduğundan çok daha az oranlara düşürmek mümkündür.¹⁵ Owens ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 690 LSIL'li hastanın %52.6'sında patoloji saptamamışlardır. %29.6 vakada CIN I , %10.8 vakada CIN II tespit etmişlerdir. HSIL'li 131 hastanın %58.2'sinde CIN II/III tespit etmişler, CIN I 'i %10 vakada saptamışlardır. %16.4 oranında patoloji görülmemiştir.¹⁶ Auger ve arkadaşlarının çalışmasında ASCUS grubunda vakaların %54'ünde histolojik olarak patoloji tespit edilmemiş, %27 LSIL ve %10 HSIL tespit edilmiştir.¹⁷

Branca ve ark. yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre smear testi tekrarında en sık rastlanan anormallik ASCUS (%37) iken, ikinci sırada LSIL (%26) ve üçüncü sırada HSIL (%4.9) gelmektedir.¹⁷ Punch biyopsi sonuçlarına göre hastaların %49'da CIN I, %5.6'da CIN II, % 17'de CIN III saptanmıştır. Yüksek dereceli kolposkopi sonuçları smear testinde HSIL saptanması ve HPV pozitifliği ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. CIN III öngörmede en etkin tanımlar Pap smear testinde HSIL, HPV pozitifliği ve yüksek dereceli kolposkopik bulguların varlığı olarak tanımlanmıştır.¹⁷ Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek riskli HPV pozitifliği ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde patolojik kolposkopik bulgu saptanma oranı HSIL hastalarında düşük dereceli lezyonu olan hastalara göre daha fazladır. Ancak, yüksek oranda yüksek riskli HPV pozitifliği (her üç hastadan biri) HSIL hastalarının yönetiminde ayırt edici görünmemektedir. Bu nedenle, HSIL saptanan hastalarda hem patolojik kolposkopi bulgu saptanma ihtimalinin yüksek olması hem de HSIL hastalarında patoloji ile daha basit bir tanı elde edilme şansının düşük olması kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmasının daha uygun olacağını akla getirmektedir.

HSIL ve kanser gibi yüksek dereceli lezyonların tedavisinde bir standardizasyon sağlanabilmiş olsa da ASCUS ve LSIL gibi düşük dereceli lezyonların yönetimi ile ilgili değişik seçenekler sunulmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre Pap smear testinde LSIL tespit edilen hastaların yönetiminde kolposkopi en uygun yöntemdir.¹⁸ Bu çalışmanın sonuçlarına göre sitolojinin tek başına CIN ve kanser tespit etme oranı %84.5 iken buna kolposkopinin eklenmesiyle bu oran %96.4'e çıkmaktadır. ASCUS saptanan hastalarda ise smear testi ile takip etmenin uygun olacağı ve bu şekilde CIN III ve daha yüksek dereceli lezyonların tespitinde aynı derecede başarılı olunacağı tespit edilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamızda sitoloji ve kolposkopi veya kolposkopi ve HPV-DNA kombinasyonlarının sensitivitesi değerlendirilmese de ASCUS ve LSIL olgularında pozitif sonuç elde etme ihtimalinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu durumda ASCUS ve LSIL gibi büyük ihtimalle patolojik tanıda gerileme elde edilecek düşük dereceli lezyonlar için düşük olasılıkla pozitif sonuç elde edilecek yüksek maliyetli ve/veya invaziv testler yerine Pap smear testi ile takip daha uygun olacaktır. Ancak yine bu çalışmanın sonuçlarına göre, ASCUS tanılı hastaların yaklaşık 1/3'i aslında daha ileri bir tanıya sahiptir. Bu nedenle de hastanın takibe uyumundan emin olunmalı, eğer takibe uyumundan şüphe duyuluyorsa HPV-DNA testi veya kolposkopik inceleme yapılmalıdır.

Serviks kanserini azaltmak için yapılması gereken iki önemli parametreye çalışmamızda yer verdik. Birincisi HPV DNA tipleme yapılması bazı hastaları daha sık takip etmemiz gerektiğini göstermektedir. İkincisi de intraepitelyel lezyonları tedavi ederek serviks kanseri gelişimini ciddi oranda azaltmasıdır. Pap smear testinde ASCUS veya LSIL saptanan hastalarda smear testi ile takip, HSIL saptanan hastalarda ise kolposkopik biyopsi uygun yaklaşımlar olarak görünmektedir.

Yazar Katkıları: Bulat AYTEK Şık: Çalışmanın planlanması, bulguların değerlendirilmesi ve düzenlenmesi, Bülent Tekin: Veri toplanması ve değerlendirilmesi ve analizi, Bulat AYTEK

Şık: Literatür tarama, Bülent Tekin: Çalışma planının, performansının ve yazımının değerlendirilmesi

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynakça

1. Stewart B, Wild CP. *World Cancer Report 2014*.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Serviks Kanseri, Erişim tarihi 15 Haziran 2017. Erişim adresi: <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/56-serviks-kanseri.html>.
3. Bodur S, Eryılmaz MA, Cevcik S, Durduran Y. Kanselerin toplumdaki dağılımının belirlenmesi ve insidansın tahmininde KETEM kayıtlarının katkısı: Konya örneği. *Genel Tıp Dergisi 2011; 21,4*.
4. Kurt A, Canbulat N, Savaşer S. Adolesan Dönem Cinselliğiyle Öne Çıkan Serviks Kanseri ve Risk Faktörleri. *Medical Journal of Bakırköy 2013; 9(2):59-63*.
5. Kösebay D, Demirkıran F. İnvaziv Serviks Kanseri, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara, Güneş Tıp Kitap Evleri 2008; p. 1193-219.
6. Kaya M, Akın A. Serviks Kanseri Tarama Programları, Halk Sağlığı Yaklaşımı ile Servikal Kanseri, Ankara, Hacettepe Üniversitesi Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezi Yayınları, s.6,15. Erişim: [http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/Sayfa/Dosya/Serviks Kitabi.pdf](http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/Sayfa/Dosya/Serviks%20Kitabi.pdf)
7. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J, Mvundura M, Kim JJ. Evidence-based policy choices for efficient and equitable cervical cancer screening programs in low-resource settings. *Cancer medicine 2017; 6, 8, 2008-14*.
8. Wright TC, Jr., Kuhn L. Alternative approaches to cervical cancer screening for developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012; 26, 2, 197-208*.
9. Pınar G, Topuz Ş, An Ş, Doğan N, Kaya N, Algier L. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Polikliniğine Başvuran Kadınların HPV Aşısı ve Serviks Kanseri ile İlgili Bilgi Düzeyleri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2010;1:11-8

10. Aydoğdu SGM, Özsoy Ü. Serviks Kanseri ve HPV. *Androl Bul* 2018;20:25-9.

11. Nazlıcan E, Akbaba M, Koyuncu H, Savaş N, Karaca B. Hatay İli Kisecik Bölgesinde 35-40 Yaş Arası Kadınlarda Serviks Kanseri Taraması. *TAF Prev Med Bull* 2010;9(5):471-4.

12. Işık O, Çelik M, Keten HS, Dalgacı AF, Yıldırım F. Kadın Doktorların Pap Smear Testi Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Belirlenmesi. *Cukurova Med J* 2016;41(2):291-8.

13. Ersöz Ş, Reis A, Baki N. Trabzon İlinde Servikal Tarama Programı. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2010;7(1):35-9.

14. Türkiye Kanser Kontrol Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Erişim Tarihi:28.09.2019https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/raporlar/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf

15. Hatch KD. Diagnosis and treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. Handbook of colposcopy. Boston: Litle, Brown and Co 1989;7-19.

16. Owens C, Moats RD, Burroughs FH, Gustafson KS. "Low grade squamous lesion, cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion" Is a distinct cytologic category. *Am J Clin Pathol.* 2007;128:398-403.

17. Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Giorgi C, Benedetto A, Paba P, Favalli C, Costa S, Agarossi Alderisio M, Syrjänen K. p16 (INK4A) expression is related to grade of CIN and high-risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23 (4): 354- 65.

18. ALTS Group. A randomized trial on the management of lowgrade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (6): 1393- 400.