

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

NEGATİF KOLPOSKOPİK BULGULARI OLAN HASTALARDA RUTİN
SERVİKAL BİYOPSİNİN SERVİKAL
İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERİ TESBİT ETMEKTEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Çağlar ÇETİN

BOLU, 2017

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

NEGATİF KOLPOSKOPİK BULGULARI OLAN HASTALARDA RUTİN
SERVİKAL BİYOPSİNİN SERVİKAL
İNTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİLERİ TESBİT ETMEKTEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR.ÇAĞLAR ÇETİN
TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. MEHMET ATA TOPÇUOĞLU

BOLU, 2017

TEŞEKKÜR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmam süresince deneyim ve bilimsel katkılarıyla bana destek olan, her zaman örnek aldığım kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof Dr. M. Ata TOPÇUOĞLU'na teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Aynı duygularla üzerinde çok fazla emeği olan Sayın Prof. Dr. Bülent DURAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayhan EKİCİ'ye teşekkür ederim. Ayrıca çocukluğumdan beri bana bu mesleği sevdiren her daim yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen değerli amcam Sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN'e varlığından ötürü sonsuz teşekkür ederim

Samimiyetine her zaman inandığım tezimi hazırlama süresince hep yanımda olan bu zorlu süreçte bana moral ve güç veren her konuda desteğini esirgemeyen Dr. Sevinç Rabia SERİNDAG'a,

Eğitimime katkısı olan kıdemlim Op. Dr. Cihan EŞİTKEN ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik personeline teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çalışmam süresince sıkıntılarımı paylaşarak bana güç katan, hedeflediğim yolda beni destekleyen asistan arkadaşlarım Dr. Erhan HANLIGİL, Dr. Ömür ALBAYRAK, Dr. Batuhan KAYAR, Uzm . Dr. Umut GÜVEN ve Dr. Selçuk KÖKSAL'a sonsuz teşekkür ederim.

Ve ailem ... Hiç şüphesiz ki bugünlere gelmemde çok büyük payı olan hayatımın her anında olduğu gibi bu aşamada da varlıklarıyla beni yalnız bırakmayan, maddi ve manevi olarak beni her zaman sabırla destekleyen, büyük sevgilerini hep hissettiren çok kıymetli annem ve babam'a ve varlığını hiçbir zaman hiçbir şeye değişmeyeceğim canım ablama sonsuz teşekkürler...

DR.ÇAĞLAR ÇETİN

BOLU, 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
TEŞEKKÜR	iii
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
GRAFİKLER	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. TEMEL BİLGİLER	2
1. KISA TARİHÇE	2
2. SERVİKS	3
2.1. Serviksin Anatomik Özellikleri	3
2.2. Serviksin Anatomi ve Embriyoloji	5
2.2.1. Skuamoz epitel:	5
2.2.2. Kolumnar epitel:	6
2.2.3. Skuamokolumnar bileşke:	6
2.2.4. Servikal Metaplazi	7
2.3-Serviks Patolojileri	
2. 3.1-Serviksin Selim Lezyonları	
2.3.1.1-Servikal Enfeksiyonlar	8
2.3.1.2. Servikal polip ve Kistler	8
2.3.1.3 Servikal Papillomlaar	9
2.3.1.4. Servikal Leiomyomlar	10
2.4-Serviksin Preinvaziv Lezyonlarının Sınıflandırılması	10
2.4.1. Risk Faktörleri ve Patogeneze	13
2.5- HPV Tanımı ve Tiplendirme	13
2.6- Anormal Servikovaajinal Smear Değerlendirilmesi	21

2.7- Bethesta Sistemi	23
2.7.1.1 Serviks –Skuamoz Lezyonlar	24
2.7.1.2 ASCUS	24
2.7.1.3 Serviks-Glandüler Lezyonlar	25
2.8-Servikin Preinvasiv Lezyonlarının	
Patolojisi SİL Lokalizasyonu	25
2.9- Servikal İntraepitelyal Lezyonların	
Mikroskopik Özellikleri-Görünümleri	26
2.10- Atipik Endoservikal Hiperplazi ve	
Adenokarsinoma İnsitu Lezyonlarındaki	
Mikroskopik Görünüm	27
3-Kolposkopi	28
3.1. Skuamoz epitel:	28
3.2 Atrofik skuamoz epitel:	28
3.3. Kolumnar epitel:	28
3.4. Transformasyon zonu:	28
3.5. Vasküler yapılar	29
4-Anormal Kolposkopik İnceleme	29
4.1. Lökoplaki:	29
4.2. Anormal vasküler görünüm:	30
4.3. Atipik Transformasyon zonu:	32
4.4. Göze çarpmayan İodin sarı bölgeler:	33
4.5. Erken invaziv karsinom bulguları	33
4.6. İnvazif Karsinoma	33
4.7. Adenokarsinoma in situ ve mikroinvaziv adenokarsinoma	34
4.8. Kondilomatöz lezyonlar	34
5. Aletler	
5.1. Kolposkop	35
5.2. Spekulum	35
5.3. Endoservikal spekulum	35

5.4. Biyopsi forsepsleri	35
5.5. Diğerleri	35
6. KOLPOSKOPİK NASIL YAPILIR	
6.1. Pozisyon:	36
6.2. Smear alınması:	36
6.3. Direkt bakış:	36
6.4. Yeşil filtre ile bakış:	36
6.5. Asetik asit testi:	37
6.6. Schiller testi:	37
6.7. Kolposkopik bulguların dökümantasyonu:	38
6.8. Biyopsi:	38
6.9. Punch biyopsi:	38
6.10. Loop diathermy excision:	38
6.11. Endoservikal küretaj:	38
8. KOLPOSKOPİ ENDİKASYONLARI :	38
3- MATERYAL VE METOD	40
3.1- İstatistiksel Analiz	43
4- BULGULAR	44
5- TARTIŞMA	55
6- SONUÇLAR	64
7- KAYNAKLAR	67

TABLÖLAR

Tablo 1. Sitolojik Değerlendirmede Bethesda Sistemi	11
Tablo 2. Sitolojik Sınıflandırmanın Karşılaştırılması	12
Tablo 3. Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırılması	23
Tablo 4. Kolposkopik Bulgular	39
Tablo 5. Olguların Demografik Özellikleri 1	44
Tablo 6. Olguların Demografik Özellikleri 2	44
Tablo 7. Olguların Demografik Özellikleri 3	45
Tablo 8. Smear Sonuçlarının Değerlendirilmesi	46
Tablo 9. Yaş Gruplarına Göre Patolojik Tanılar	50
Tablo 10. Anormal Damarlanma Görülen Kadranlarda patoloji Sonuçları	51
Tablo 11. Lugol Negatif Görülen Kadranlarda patoloji Sonuçları	51
Tablo 12. Aseto-white Epitel Görülen Kadranlarda patoloji Sonuçları	52
Tablo 13: Kolposkopi Negatif Hastalarda Karşılaşılan Patolojik Tanılar	53

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Servix Anatomisi ve damarlanması	4
Şekil 1 : Skuamokolumnar bileşke	7
Şekil 3 : Servikal polip	9
Şekil 4 : İnsan Papilloma Virusun Genetik Yapısı	15
Şekil 5 : Karsinogeneizde E2 Gen Bölgesinde Kırılma	20
Şekil 6 : Tümör supressörlerin normal fonksiyonuna engel olan Rb ve P53 bağlanan HPV E6 ve E7	20
Şekil 7 : CIN’de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması	23
Şekil 8 : Adenokarsinoma in situ	28
Şekil 9 : Yeşil filtrede atipik vasküler yapıların görünümü	30
Şekil 10 : Puntuasyon	31
Şekil 11 : Mozaisizm	31
Şekil 12 : Kolposkop ve punch biyopsi aleti	36
Şekil 13 : Aseto-white epitel	37
Şekil 14 : Shiller Testi	37

GRAFİKLER

Grafik 1: Olguların Sitoloji Dağılımları	46
Grafik 2 : Gravida sayısına göre patolojik tanı dağılımı	48
Grafik 3:Olguların HPV DNA dağılımları	49



KISALTMALAR

HGCIN : Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi

LGCIN : Düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi

HGSIL : Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal neoplazi

ECC : Endoservikal küretaj

CIN : Servikal intraepitelyal neoplazi

GnRH : Gonadotropin releasing hormon

PNL : Polimorf nükleer lökosit

LEEP : Loop electrosurgical excision procedure

ASCUS : Önemi belirgin olmayan atipik skuamoz intraepitelyal lezyonlar

ASC-H : Ekarte edilemeyen HSIL

LGSIL : Düşük grade skuamoz intraepitelyal lezyonlar

AGUS : Önemi belirsiz atipik glandüler hücre

HPV : Human papilloma virus

TZ : Transformasyon zonu

OKS : Oral kontraseptif

AGC : Atipik glandüler hücre

AIS : Adenokarsinoma in situ

CIGN : Servikal intraepitelyal glandüler neoplazi

SF : Serum fizyolojik

ORF : Açık okuma bölgesi

ÖZET

Dr.Çağlar ÇETİN. Negatif kolposkopik bulguları olan hastalarda rutin servikal biyopsinin servikal intraepitelyal neoplazileri tespit etmekteki rolü araştırılması. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2017

Serviks kanseri; meme kanserinden sonra kadınlarda görülen en sık ikinci kanser türüdür. Serviks kanseri uzun bir latent faza sahiptir. Çeşitli tarama testlerinden Pap smear, HPV DNA testi, asetik asit ve lugol iyotu ile vizüel inspeksiyon gibi yöntemler kullanılarak erken dönemde kolayca tanı konulabilir. Serviks kanseri taraması kapsamında HPV DNA pozitifliği veya anormal sitoloji tespit edilen hastalara bir üst basamak inceleme olarak kolposkopi yapılmaktadır. Bu çalışmada normal kolposkopik bulguları olan hastalarda rutin servikal biyopsi yapılmasının servikal intraepitelyal lezyonların tespiti üzerindeki etkisinin bilimsel olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Anormal smear sonucu olan 120 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara kolposkopi yapıldı. Kolposkopik muayene de displazi derecesinin tahmini, LGCIN (Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia), HGCIN (High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia) ve invaziv hastalık şeklinde sınıflandırıldı. Kolposkopik muayenesi yetersiz olan ya da yeterli kolposkopik muayenesi olduğu halde lezyon izlenmeyen hastalardan ve smear sonucu HGSIL olan olgulardan ECC (Endocervical Canal Curettage) yapıldı. Histoloji sonuçları da negatif, LGCIN , HGCIN ve invaziv hastalık şeklinde bildirildi.

Çalışmamızda 4 kadran biyopsi almanın hastalarda atlanabilecek patolojileri saptamada anlamlı olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kolposkopi, Histoloji, HPV, ECC, LGCIN, HGCIN

ABSTRACT

Cervical cancer; Is the second most common cancer type seen in women after breast cancer. Cervical cancer has a long latent phase. Pap smear from various screening tests, HPV DNA test, visual inspection with acetic acid and guinea pig, etc., can be easily diagnosed at an early stage. Within the scope of cervical cancer screening, colposcopy is performed as a top-level examination of a patient with HPV DNA positivity or abnormal cytology. In this study, it is aimed to scientifically evaluate the effect of routine cervical biopsy on the detection of cervical intraepithelial lesions in patients with normal colposcopic findings.

A retrospective study of 120 patients with abnormal smear results. All patients underwent colposcopy. Estimation of colposcopic-specific dysplasia grade was classified as LGCIN (Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia), HGCIN (High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia) and invasive disease. ECC (Endocervical Canal Curettage) was performed in patients with inadequate colposcopic examination or in whom no lesion was observed when there was sufficient colposcopic examination and smear ending HGSIL. Histology results were negative, LGCIN, HGCIN and invasive disease.

In our study, pathology that could be missed in patients with 4 quadrant biopsies was found to be significant in detection.

Keywords: Colposcopy, Histology, HPV, ECC, LGCIN, HGCIN

1.GİRİŞ

Servikal kanser tüm dünyada jinekolojik kanserler içerisinde en sık görülen kanserdir. Gelişmiş ülkelerde ise jinekolojik kanserler içinde 3. sırayı almaktadır. Tarama amaçlı Pap smear'in servikal kanser tanısında rutin kullanıma girmesi ile invaziv serviks kanseri görülme sıklığı azalmıştır. 1940'lı yıllarda George Pappanicoeau Smear testini keşfetmiş ve bunun 60'lı yıllarda ABD de kullanımı ile invaziv servikal kanser 100.000 de 23' den 9' a, kansere bağlı ölümler 100.000'de 15' den 3' e düşmüştür.(1) Aynı zamanda, in situ serviks kanseri oranı 100.000'de 1'lerden 29'a yükselmiştir. Buda, tarama smear sonrası anormal epitel hücre varlığında kolposkopi ve kolposkopik biyopsi yapmayı zorunlu hale getirmiştir. Smear neticesi LGSIL ve HGSIL gelen hastalardan hemen kolposkopi ve kolposkopik biyopsi yapılması önerilmektedir. Takip gerektiren ASCUS olguları ve selim (inflamasyon) smear neticeleri olan olgulardaki displazi oranları hakkında ülkemizdeki veriler sınırlıdır.(2) Fakat servikal kanserin taramasında primer basamağı oluşturan Pap testinin sensitivitesi % 50' den daha az ve CIN (cervical intraepitelyal neoplazi) ya da invaziv kanseri atlama potansiyeli ise %35' in üstünde olması, kolposkopinin önemli bir tanı aracı olarak devreye girmesini sağlamıştır.(3)

Yalancı negatif smearlerin en önemli nedeni örnekleme yetersizliğidir. Epitelyal anormallik endoservikal hücrelerin bulunduğu smearlerde bu hücrelerin bulunmadığı smearlere oranla daha sık saptanmıştır.(4)

Anormal smear sonucuyla başvuran kadınlarda kolposkopinin hedefleri; (5)

- Transformasyon zonunun anatomik ve morfolojik görüntüsünü belirlemek
- Sitolojik şüphe varlığında CIN varlığını ya da aksini kanıtlamak.
- İnvaziv kanserin varlığının farkına varmak ya da dışlamak
- Glandüler hastalığın farkına varmak ya da dışlamak
- CIN tedavisini ve takibini kolaylaştırmak

Kolposkopi üç amaç için kullanılmaktadır.

- Anormal servikal sitolojili kadınları değerlendirmek
- Serviks inspeksiyonunda klinik şüphe varlığında değerlendirme yapmak
- Jinekolojik muayene esnasında temel muayene aracı olarak yer almak(3)

Kolposkopi Hinselmann tarafından nasıl kullanıldıysa Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde hala aynı şekilde kullanılmaktadır. Bu şekilde kullanılan kolposkopi servikal premalign hastalığı belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir, fakat spesifitesi yüksek değildir.(6-7-8-9) Bu nedenlerden dolayı kolposkopinin servikal hastalığın derecesini tahmin etmeye yardımcı bir yöntem olduğu ve anormal smear sonuçlarının değerlendirilmesinde anahtar role sahip olduğu belirtilmektedir.(9-10) Bununla beraber skuamokolumnar bilşeke ve transformasyon zonunun görülmediği olgularda yararı tartışmalıdır.(11) Servikal kanserlerin %60'dan fazlasının son beş yıl içerisinde hiç pap smear taraması yaptırmamış kadınlarda görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır.(12)

Bu çalışmada ; Lezyon üzerindeki spesifik bulguların displazi derecesi ile ilişkisi ve kolposkopik bulgusu olmayan hastalardan alınan biyopsilerde hastalarda 4 kadran biyopsinin atlanabilecek patolojileri tespit etmedeki önemi araştırıldı.

TEMEL BİLGİLER

1-KISA TARİHÇE:

Doğal veya artifisyel yolla dökülen servikovajinal hücrelerin incelenmesine dayanan sitolojik incelemelerin başlangıcı 19. yüzyılın ortalarına kadar dayanır. Bilindiği kadarıyla, klinik sitolojinin ilk uygulama alanlarından biri, vajinal hücrelerin incelenerek, kadın hastaların endokrinolojik durumlarının değerlendirilmesi olmuştur. (13) Kolposkopinin keşfi 1925 yılında Alman bilim adamı Hinselmann tarafından yapılmıştır. Hinselmann yalnızca optik aletlerle servikal kanserin erken tanısının konabileceğine inandı ve gözle muayene bulgularının temelini koydu.(15)

Hinselmann invaziv kanserin periferindeki preinvaziv geç değişimleri bile tanımladı. Ayrıca o dönemlerde çok ilgi gören lökoplaki lezyonunun tanımı da ortaya koydu.(15,16)

Hinselmann ayrıca l koplakinin histolojik muayenesinde küçük invaziv karsinomanın olduğunu da gösterdi.(17) Ardından Von Franque 1907 ‘de 8 l kopolaki olgusunu tedavi etmeden takip etti ve 4 olgunun invaziv karsinoma ilerlediğini gördü. (18) İlerleyen zamanlarda l koplakinin orijinal skuamoz epitelden de geli ebilece ini gösterdi. Ardından mozaizm denilen lezyonu tanımladı.(19)

Takip eden çalışmalarda Hinselmann; mozaizm, punktuasyon ve l koplakinin malign transformasyonun kolposkopik belirteçleri olduğunu bildirdi.(16,20)

1950 de Glatthaar kararsız epiteli atipik epitel ve yüzeyel karsinom şeklinde sınıflandırdı.(21) Bunlar ılımlı ve şiddetli displazinin o dönemlerdeki modern konu malarıydı. Hinselmann’ın   rencisi olan Dietel ilk tanısı Hinselmann ve ekibi tarafından konmuş 390 akantoik epitelin oldu  olgu serisini 23 yıl takip etti ve akantoik epitelin tek başına malign transformasyon g steremeyece ini kanıtladı.(22) Bu durum kolposkopi çalışmaları için bir buluş niteli indeydi. Punktuasyon, mozaizm ya da lökoplaki lezyonlarının çoğunun premalign anlam ta ıyamayaca ı gösterilmişti.

Şimdiki bilgilerimize göre; akantoik epitel matürasyon ve differansiyasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır ve orijinal skuamoz epitelin rejenerasyon sınırında da gelişebilir.(23) Diğer olgularda ise akantoik epitel atipik epitelin davranışına benzer davranış şekli gösterebilir.(24) Takip eden dönemlerde servikal karsinogenezisde metaplazinin rolünü Wespi ortaya koydu ve Wespi’nin konseptleri bugün hala geçerliliğini korumaktadır.(25) Wespi gibi yazarlar kolposkopinin sadece servikal karsinomun lokalizasyonunu belirlemede uygulanabileceğini savundular.(25) 1954 ile 1960 yılları arasında Graz’in çalışmaları; karsinogenezisi belirlemede en iyi sonuçların sitoloji ve kolposkopinin beraber uygulanması ile sa lanaca ını gösterdi.(26,27) En sonunda kolposkopinin servikal kanser taramasında rutin bir metod olmadığı ve anormal smear sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla uygulanması gerektiği vurgulandı.(23)

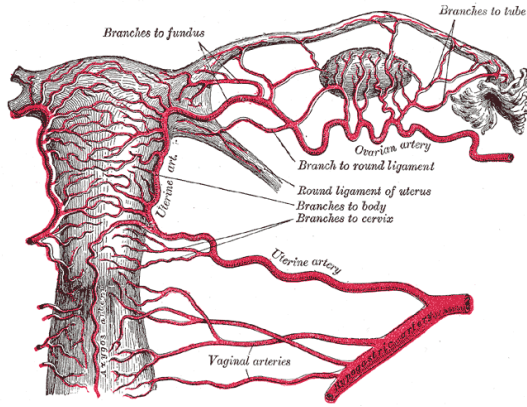
2-SERVİKS:

2-1-SERVİKSİN ANATOMİK ÖZELLİKLERİ

Erişkinde uterusun alt 1/3 kısmını oluşturan serviks uteri yaklaşık 2-4cm’dir. Serviks, uterusun endometriyum ile vajen arasındaki bağlantıyı sağlayan bir kısımdır.

Çapı apekte 2.5 cm, tabanda 3 cm'dir ve hemen hemen silindirik şeklindedir. Orifisyum eksternum denilen dış deliği ile vajina'ya, orifisyum internum denilen iç deliği ile uterus kavitesine açılan bir lümeni vardır. Os internum histolojikum ile os internum anatomikum arasında kalan bölgeye istmus denir ve pratik olarak uterus korpusundan ayrıldığı noktayı belirler.

Serviks önde mesaneden gözele yağlı bir doku ile ayrılır, yanda ise serviksin damar ve lenfatiklerinin bulunduğu ligamentum kardinale ve parametriumlar bulunur. Parametrim içinde seyreden üreterlerle yakın komşuluğu vardır.(11, 12) Saat 4 ve 8 hizasında, sakrouterin bağlar sakruma doğru uzanır.



Şekil1 :Servix

Serviks uterusün damarları a. uterinadan kaynaklanır ve serviks a. uterina descendens ile a. vaginalis tarafından beslenir. Terminal damarlar ise 4 bölgeye ayrılır: en dipte, stromada yer alan serbestçe anastomoz oluşturan damarlardan meydana gelmiş bir plexus bulunur. Dip bölgeden çıkan, epitel yüzeyine dik veya oblik olarak ilerleyen damarlar ikinci grubu oluşturur. Bu damarlar epitel yakınında yüzeye paralel olarak bazal damar ağında sonlanır ve dördüncü grubu bazal plexustan çıkan, subepitelyal dokunun terminal kapillerlerini oluşturur. Özellikle kolposkopik inceleme görülen son iki grup damarlardır. Servikal lenfatik drenaj primer ve sekonder grup lenf bezleri ile olur. Primer grup lenf bezleri; parametrial, paraservikal (üretal), obturator, hipogastrik, eksternal iliak ve sakral lenf bezlerinden, sekonder grup lenf bezleri ise inguinal, periaortik ve kominun iliak bezlerden oluşur. Lenfatik drenajın bu özelliği serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde önemlidir.(30)

2. 2-SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Kadında genital kanal, başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır.

-Çöломik mezodermden kaynaklanan Müller Kanalları (Paramezonefrik kanal)

-Ürogenital Sinus

Müller kanalları orta hatta birleşerek uterovajinal taslağı meydana getirirler. Tuba, uterus ve vajen 1/3 üst kısmı bu taslaktan gelişmiştir. Serviks epitel, uterovajinal taslağın alt kısmından oluşmuştur. Serviksin intravajinal kısmı (portio vaginalis, ektoserviks) çok katlı yassı epitel ile döşeli olup temelde vajen epitel ile özdeşir.

2.2.1. Skuamoz epitel:

Nonkeratinöz çok katlı yassı epitelidir. Bez içermez. Süperfisyel, intermediyer, parabazal ve bazal tabakalardan oluşmaktadır. Bazal tabaka epitel rejenerasyonunu sağlar ve tek kat küçük silindirik hücrelerden oluşur. Parabazal tabaka büyük polihedral görünümlü düzensiz dağılımlı hücrelerden oluşmaktadır. İntermediyer tabaka büyük oval hücrelerden oluşmaktadır. Yassılaştırmış, bol sitoplazmalı, küçük piknotik çekirdekli, keratinizasyon gösteren hücrelerden oluşmuş süperfisyel hücre tabakasının kalınlığı östrojen stimlasyonun derecesine bağlı olarak değişir. Skuamoz epitel hormonal uyarıya yanıt verir. Gelişimi östrojene bağımlıdır.(29,30) Epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar ve atrofik vajinitteki östrojenin tedavi edici etkisinden sorumludur. Portio vaginalisin normal epitelindeki glikojenin boyanması Schiller testinin temelini oluşturur.(30) Menopozdan sonra skuamoz gelişim parabazal tabakaya kadar olur. Bu durum gebeliğin son dönemleri, erken postpartum dönem, GnRH analogları kullananlarda görülebilmektedir.(29,30,31,32) Menstrüasyonu takiben siklus ortasına doğru süperfisyel hücrelerin intermediyer hücrelere oranı artar. Bu dönemde alınan smearda çoğunlukla süperfisyel hücrelere rastlanır.(30) Ovulasyondan sonra progesteron etkisiyle intermediyer hücre sayısı artar.

Bu dönemdeki hücreler büyük kümeler oluştururlar. Hücre sınırları net izlenmez. PNL oranı fazladır. Bu durum sitolojik incelemeyi zorlaştırır. (30) Mens döneminde ise bol eritrosit, endometrial hücreler görülür. Tüm bu açıklamalardan sonra sitolojik örnekleme için en uygun dönem siklus ortasıdır denebilir.(29)

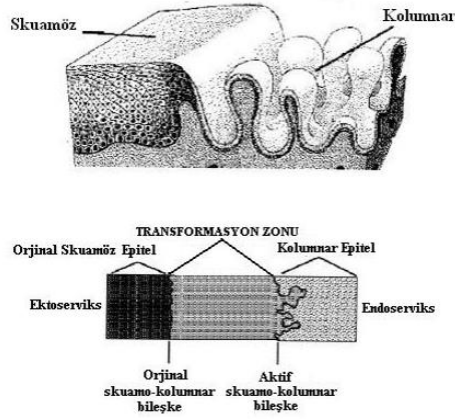
2.2.2. Kolumnar epitel:

Tek tabakalı uzun, mukus salgılayan hücrelerden oluşmaktadır. Hematoksileneozin ile açık pembe boyanır. Bu hücreler kleft oluştururlar. Arada az miktarda silialı hücreler de izlenmektedir.(23) Ovulasyon öncesi mukus salgısı maksimum düzeydedir.(28) Endoservikal mukoza dallanan katmanlar şeklinde düzenlenmiş olup (Plica palmatae) silindirik epitelle döşelidir. Tek sıralı olarak endoserviksi döşeyen bu epitelin ince, uzun, uniform yapıdaki hücreleri hem apokrin hem de merokrin sekresyon yaparlar. Endoservikal guddeleri döşeyen epitel yüzeyi döşeyen epitelle aynıdır ve bu nedenle endoservikal mukus yapan sistem glandüler bir yapı değil karmaşık bir şekilde kıvrılıp, katlanmış müsinöz bir zar olarak kabul edilir. Silindirik hücreler arasında yer yer salgı yapmayan titretilmiş tüylü (silyalı) hücreler görülür; bunların başlıca görevi endoservikal mukusun yayılması ve mobilizasyonu olarak görülmektedir. Endoservikal yüzey epiteli ile döşeli olan yarıklar metaplastik olay ile tıkanıp, kör tüneller oluşturabilirler. Lokalize mukus birikimi ile epitelyal kistik bir yapı ortaya çıkar: 'Naboth folikülü'. Serviksin stroması çok katlı kas lifleri ve elastik doku olan bağ dokusundan oluşur. (31)

2.2.3. Skuamokolumnar bileşke:

Skuamoz epitel ile kolumnar epitelin sınırıdır. Orjinal skuamokolumnar bileşke kadınların % 70' inde eksternal osdadır. Metaplazi sonrası oluşan yeni sınır ise yeni skuamokolumnar bileşke denmektedir. Endoservikse ait silindirik epitelin bitip çok katlı yassı epitelin başladığı yerdir. Hiç metaplastik değişiklikler geçirmemiş bir servikte Orjinal Yassı-Silindirik Epitel Sınırından ki bu doğum anındaki sınırdır; metaplazi sonucu yeri kaymışsa 'Yeni Yassı-Silindirik Epitel Sınırı'ndan söz edilir. Dolayısıyla birinci durumda keskin bir sınır söz konusuyken, ikinci durumda silindirik epitel ile yerli yassı epitel arasında metaplastik değişime uğramış bir geçiş alanı ayırdedilebilir. İşte metaplastik değişikliklerin gerçekleştiği bu geçiş alanına: 'TRANSFORMASYON ZONU' denir. Karsinognezisin en sık olduğu alan burasıdır. (30,31,32,33) Neonatal dönemde annedeki hormonların etkisi ile ektropion gözlenir. Annedeki bu yüksek düzeydeki hormonlar anne adayında da ektropiona yol açar. Gebelikten sonra ektropion geriler. Menopoz sonrası azalan seks steroidlerinden dolayı ektropin geriler ve bu bileşke endoservikal kanalın içine doğru çekilir. (34,35)

SKUAMO-KOLUMNAR BİLEŞKE



Şekil 2 : Skuamokolumnar bileşke

2.2.4. Servikal Metaplazi

Metaplazi teriminin karşılığı , patoloji sözlüğünde ‘bir tip matür dokunun yerini , eşit derecede matür diğer bir tip dokunun alması’ şeklinde geçer. Uterus serviksinde metaplaziden söz edildiği zaman ise yassı epitel metaplazisi yani silindirik müsinöz epitelin yerini çok katlı yassı epitelin alması anlaşılr. Bu olay fiziksel, kimyasal veya enflamatuar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen selim bir olaydır ve temelinde de endoserviks epitelinin eversiyonu yatar.(36)

Skuamoz metaplazi ile ilgili 2 ayrı teori öne sürülmüştür:

Subkolumnar rezerv hücrelerin metaplazisi sonrasında gelişmektedir. Rezerv hücreler andiferansiye, yuvarlak ya da poligonaldır. Bu hücrelerin orijini konusunda tartışmalar vardır. Rezerv hücreler ürogenital sinüs epitelinin kalıntısından ya da silindirik hücre metaplazisinden ya da stromal hücrelerden gelişir. Coppleson ve Reid endoservikal mukozanın düşük vajinal pH’ ya maruziyetinin metaplaziden sorumlu olduklarını öne sürmüşlerdir.

Helman ve arkadaşları postmenapozal kadınlara yüksek doz östrojen uygulamasından sonra rezerv hücre hiperplazisi ve metaplazide önemli artış olduğunu ortaya koydular.

Metaplazi başladıktan sonra epitel önce immatür tek katlı yassı epitele ardından matür çok katlı yassı epitele dönüşür. Skuamoz epitelizasyon distal endoserviksin patolojik erozyon olayını başlatır.

Skuamoz epitelizasyon Johnson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Ferenczy ve arkadaşları skuamoz epitelin kolumnar epitel altına doğru büyüdüğünü, ve yüzeyi kaplayan silindirik epitelin maturasyon kaybına ve skuamoz elementlerin çok katlı yassı hale dönüşmesine neden olduğunu göstermişleridir.

2.3-SERVİKS PATOLOJİLERİ

2. 3.1-Serviksin Selim Lezyonları

2.3.1.1-Servikal Enfeksiyonlar:

Akut ve kronik servikal enfeksiyonlar erişkin yaştaki kadınların %50' den daha fazlasını etkileyen en yaygın jinekolojik hastalıktır. (37) Akut servisit, gonokoklar, çeşitli piyojenik organizmalar , bir çok aerob ve anaerob organizmalar oluşturulur. Son yıllarda klamidy enfeksiyonu üzerinde de önemle durulmaktadır. Akut vajinitten sonra sekonder olarak candida, trichomanas ve gardnerella vaginalis'e bağlı olarak enfeksiyonlar gelişebilir. Histolojik olarak stromada yaygın ödem, PNL infiltrasyonu ve sıklıkla odaklar halinde mukoza kayıpları görülür.(38) Kronik servisit genellikle bir histolojik tanı olup, hemen bütün multiparlarda ve birçok nulliparda görülür. Mikroskopik olarak, dokuda plazmositler ve mononükleer hücrelerin yanı sıra, seyrek polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu yaygın bir subepitelyal iltihabi hücre infiltrasyonu görülür.(38) Servikal enfeksiyonların tanısında pürülan, kokulu akıntı, kırmızı, ödemli serviks ağırlı servikal hareketler, disparoni, kontakt kanama, serviks kültür örnekleri, servikal smear bulguları ve kolposkopi önemlidir.

2.3.1.2-Servikal Polip ve Kistler:

Endoservikal polipler serviksin en sık rastlanan tümoral gelişmeleridir. Gerçek neoplazmlardan çok, endoservikal mukozanın epitel ve substantia propriası ile birlikte fokal hiperplastik proliferasyonları olarak kabul edilirler. Gebelikte polip stroması desidual değişme gösterebilir. Nadiren endoservikal stromanın yoğun desidualizasyonu, endoserviksten polipimsi bir uzantı oluşturur, bunlar 'desidua polipleri' dir . Bu durum gebelikte kanamalara neden olarak hekimi yanıltır ve abortus başlangıcını düşündürülebilir. Endoservikal poliplerin genellikle çok ince pedikülü vardır, bu pedikülü döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilir.(38) Malign değişiklik insidansı %1'den daha az olup en sık skuamoz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir.(37) Servikal kistlerden en sık görüleni Naboth Kistleridir.

Bu kistler, servikal kripta ağızlarının travma, fibrozis ve dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanmasıyla ortaya çıkan küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, mukus içerirler.(38) Serviksin diğer kistleri arasında embriyolojik kalıntı kistleri (mesonefrik kanal) ve endometriotik kistler sayılabilir.(38, 39)

2. 3.1.3-Servikal Papillomlar:

Serviksin portio vajinalisinde bulunan lezyonlar olup, iki tipi vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikste tabandan yüksek skuamoz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdır ve nedeni bilinmez. Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikste hafifçe yükseklik yapan 'condylomata acuminata' olup, etyolojisinde Human Papilloma Virüs (HPV) rol oynar ve insidansı %1-2'dir. Papillomların tanısı, rutin pelvik muayene, servikal smear, kolposkopi ve en önemlisi virüsün izolasyonu ile konur.

Servikal smearde büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip skuamoz hücrelerin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV enfeksiyonu için tipiktir. Bu tipik hücrelere 'Koilosit'adı verilir. Servikste Condylomata Acuminata'nın bulunması, serviksin skuamoz hücreli kanser riskini önemli ölçüde arttırır. (37,38,39)



Şekil 3 : Servikal Polip

2.3.1.4-Servikal Leiomyomlar:

Uterusun bütün myomlarının yaklaşık %8'i servikal kaynaklıdır. Makroskopik ve mikroskopik olarak korpustakilere benzerler. Serviksin tek taraflı büyümesine neden olur veya kanaldan dışarı uzanırlar.(vajene doğmuş myom) Komşu organlara bası yaparak kabızlık, idrar sıklığı ve retansiyon gibi semptomlara neden olurlar, gebelikte distosi nedenidir.

2.4.Serviksin Preinvaziv Lezyonlarında Sınıflandırma

1988 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Bethesda, Maryland'da yaptığı toplantı sonucunda, preinvaziv lezyonların sitolojik sınıflandırılması için Bethesda sistemi getirilmiştir.(42,43,44) 2001 yılında bu sınıflama değiştirilerek Bethesda 3 sistemi getirilmiştir.(Tablo 1) ve bu sisteme göre premalign skuamoz lezyonlar 3 kategoriye ayrılmıştır: ASCUS, LGSIL ve HGSIL (Tablo 1)(40,41)

Daha önce kullanılan sitolojik sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması Tablo 2' de sunulmuştur. Serviksin preinvaziv lezyonlarının biyolojik olarak anlaşılması akıllara servikal kanser prekürsorleri için terminolojinin değişmesi gerekliliğini getirdi. İleri sürülen terminoloji bu 3 klasifikasyonu (CIN I,II,III) içerdi ve 2 klasifikasyon olarak belirlendi.(27,78,79,80) HGSIL ve LGSIL içeren sitolojik diagnoza dayalı 'BETHESDA' sistemi getirildi. Bu ileri sürülen klasifikasyon sisteminde, daha önceleri hafif displazi, koilositik atipi, koilositoz ,düz kondilom ve CIN I, LGSIL olarak adlandırıldı.

CIN II ve CIN III , HGSIL olarak ifade edildi. HGSIL olarak adlandırılan histolojik antitenin çoğu kanser ilişkili HPV tiplerini içerir.(81) 1994'de WHO (World Health Organization) CIN 1 , CIN 2 , CIN 3 ve Karsinoma İnsitu terminolojisini içeren 'DİSPLAZİ' terimini kullanmaya devam etti.(81)

BETHESDA SİSTEMİ 2001

SPESİMEN TÜRÜ: Konvansiyonel yayma (Pap smear) / sıvı hazlı materyal / diğer

SPESİMENİN YETERLİLİĞİ:

- Değerlendirme için yeterli (Endoservikal/ transformasyon zon komponentinin varlığı ya da yokluğuna, kalite etkileyen diğer faktörleri belirtiniz) .
- Değerlendirme için yetersiz
Spesimen incelemeye alınmadan reddedildi (Nedenini açıklayınız)
Spesimen incelemeye alındı ancak yetersiz (Nedenini açıklayınız)

GENEL KATEGORİZASYON

- İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından NEGATİF.
- Epitelyal hücre anomalisi (Bakınız Açıklama/Sonuç)
- Diğer (Bakınız Açıklama/Sonuç)

OTOMATİZE TARAMA: Olgu otomatize araçlardan biri ile incelenmiş ise belirtiniz

EK TESTLER: Kısaça testin tanımı ve sonucunu belirtiniz

AÇIKLAMA / SONUÇ

İNTRAEPİTELYAL LEZYON veya MALİGNİTE açısından NEGATİF

Organizmalar:

Trichomonas vaginalis

Morfolojik olarak Candida ile uyumlu fungal organizma

Bakteriyel vajinozis düşündürülen vajinal flora değişikliği

Morfolojik olarak Actinomyces ile uyumlu bakteri

Herpes Simplex virus ile uyumlu hücresel değişiklikler

Diğer non-neoplastik hücreler:

Reaktif hücresel değişiklikler

İnflamasyon (tipik reparasyon dahil)

Radyasyon etkisi

Intrauterin araç etkisi

Histerektomi sonrası glandüler hücreler

Atrofi

DİĞER

Endometrial hücreler (>40 yaş bir kadında)

EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ

Skuamöz hücre

- Atipik skuamöz hücreler
önemi belirsiz (ASC-US)
HSIL, yüphesi (ASC-H)
- Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
(HPV / hafif displazi/ CIN I)
- Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
(orta ve şiddetli displazi, CIS / CIN II, CIN III)
- Skuamöz hücreli karsinom

Glandüler hücre

- Atipik
endoservikal hücreler
endometrial hücreler
glandüler hücreler
- Atipik
endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine
glandüler hücreler, daha çok neoplazi lehine
- Endoservikal in situ adenokarsinom
- Adenokarsinom
endoservikal
endometrial
ekstrauterin
spesifiye edilemeyen (NOS)

DİĞER MALİGN NEOPLAZİLER (spesifiye ediniz)

ÖNERİLER : Öneriler kısa ve profesyonel kuruluşlar tarafından yayınlanan klinik izlem rehberleri ile uyumlu olmalı

Tablo1

Tablo1: Bethesda Sistemi

Hastaların hikayesi, HPV tiplerinin dağılımı ve bu lezyonların sitolojik özelliklerinin benzer olmasından dolayı HPV ile ilişkili hücresel değişiklikler (Koilositoz ve CIN I) LGSIL kategorisinde incelenirler.(23,27) Uzun dönem çalışmaların sonucunda koilositoz olarak tanımlanan lezyonların % 14'ünde HGSIL gelişirken, hafif displazi diye sınıflanan lezyonların %16'sında displazi veya karsinoma in situ gelişmiştir.(14,23,28) Başlangıçta koilositoza, HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli HPV tiplerinin, CIN I 'de içeren gerçek neoplazilerde ise HPV 16 ve 18 gibi yüksek riskli HPV tiplerinin neden olduğu düşünülüyordu. Fakat histopatolojik ve moleküler incelemeler sonucunda koilositoz ve CIN I'de HPV tiplerinin heterojen bir dağılım gösterdiği tespit edilmiştir.(23,29) Yapılan sınıflamadaki terminoloji, incelemeyi yapan kişiye göre hatta aynı kişi tarafından sitolojik inceleme tekrar edildiği takdirde değişebilmektedir.(23,30)

Koilositoz ve CIN I birbirleri ile karışabilmektedir. Klinik davranış, moleküler biyolojik bulgular ve morfolojik özelliklere göre HPV değişiklikleri ve CIN I aynı hastalıkmiş gibi görülmektedir. CIN II ve III'ü de HGSIL kategorisinde beraber sınıflamamızın nedeni de benzerdir, ayırımı bize klinik bir fayda sağlamaz. (23,30,31)

Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması			
Bethesda Sistemi	Displazi / CIN sistemi	Papanicolaou sistemi	
Normal sınırlarda	Normal	I	
İnfeksiyon (organizma tanımlanmalı)	İnflamatuvar atipi (organizma)	II	
Reaktif ve reperatif değişiklikler			
Skvamöz hücre anormallikleri			
Önemi belirsiz atipik skuamöz epitel hücreleri (ASCUS)	Skvamöz atipi	IIR	
Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LGSIL)	HPV atipi	IIR	
	Hafif displazi	CIN 1	III
Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL)	Orta derecede displazi	CIN 2	III
	Şiddetli displazi	CIN 3	III
	Karsinoma in situ		IV
Skvamöz hücreli karsinom	Skvamöz hücreli karsinom	V	

Tablo 2

Tablo 2:Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması

2.4.1-Risk Faktörleri ve Patogenez

Serviks kanserinde birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunların en önemlilerini şöyle sıralıyabiliriz;

- Erken yaşta cinsel ilişki
- Partner sayısının birden fazla olması
- Başta HPV olmak üzere seksüel yolla bulaşan hastalık anamnezi
- Yüksek riskli erkek partner (Daha önceki eşinde Servikal kanser olan veya

penil kondilom hikayesi olanlar)

- Düşük sosyoekonomik düzey
- İmmüsupresyon
- Sigara kullanımı
- NSD sayısı
- Kontraseptif metodlar ve OKS
- Vit C ve folik asit eksikliği(16,22,32,33,34,35)

Bilinen tüm seksüel geçiş gösteren hastalıkların servikal kanser için etyolojik faktör olduğu ileri sürülmüştür ve son zamanlarda servikal kanser prekürsörü olarak kabul görmüştür.

Bu listede;

- Trepanema Pallidum
- Trikomanas Vaginalis
- Candida Albicans
- Chlamydia Trachomatis
- HSV
- HPV bulunmaktadır.

2.5.HPV tanımı ve Tiplendirilmesi

Son 15 yıldır HPV enfeksiyonunun servikal kanser patogenezinde ve preinvaziv prekürsör lezyonlar için önemli bir rol oynadığı kabul görmüştür.(25) İnsan papilloma virüsü (HPV), papillomaviridae ailesinde bulunmaktadır. Papillomaviridae ailesinde 12 cins yer almaktadır. Bunlar alfa, beta, gamma, mu ve nu cinsleri ile bunların dışında kalan ve hayvan papilloma virüsleri oluşturan yedi cinsi içermektedir.(45)

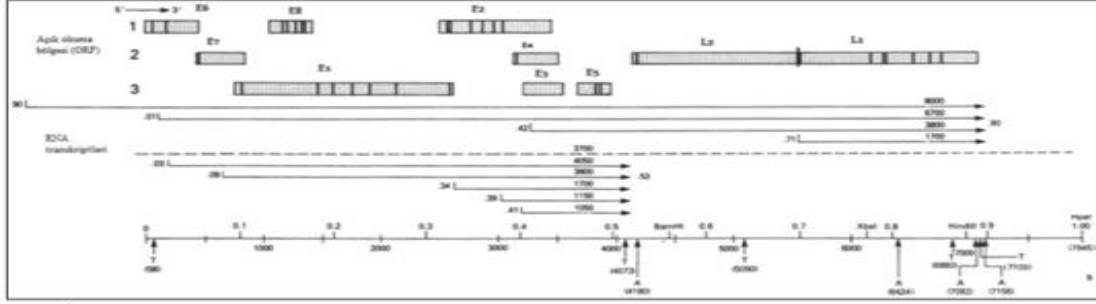
Alfa papilloma cinsi, en büyük grup olup, bu grupta mukozayı enfekte eden tipler ile deride yaygın siğillere sebep olan kutanöz tipler yer almaktadır. Bu virüsler 50–55 nm çapında zarfsız, çift sarmallı, ikozahedral nükleokapsitli ve proteinle çevrili DNA genomu içermektedirler.(46,47) Diğer birçok virüsün aksine HPV'ler, antijenik yapılarından çok DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılmaktadır.(46,48)

İnsan papilloma virüsü tipleri klinik olarak da üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; kanser açısından düşük riskli HPV'ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26,53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'ler (16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar .(50,51) HPV Genomu, ikozahedral simetrik ve genomu çevreleyen kapsomerli zarfsız DNA virüsleri olup, virüsün dış protein kılıfı, majör ve minör olmak üzere iki protein içermektedir. Virüsün genetik bilgisi ise yaklaşık 8.000 baz çifti içeren halkasal, çift zincirli bir DNA molekülünde kodlanmaktadır.(49,61) Papilloma virüsler küçük boyutlarına rağmen, moleküler yapıları oldukça karmaşık olan virüslerdir.(53) Bu yapı, fonksiyonel olarak erken bölge (early: E), geç bölge (late: L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region: LCR) olmak üzere üç bölgeye bölünür. Tüm papilloma virüslerde bu üç bölge iki poliadenilasyon (pA) bölgesi tarafından ayrılmaktadır: Erken pA ve geç pA. Erken bölgede altı ORF (Open reading frame-açık okuma bölgesi) ve geç bölgede iki ORF bulunur. Bütün HPV ORF'leri virüsün sadece bir sarmalı üzerinde yer almaktadır ve sekiz ORF viral hayat siklusundaki gen ekspresyon sırasına göre erken ve geç olarak isimlendirilir. Erken proteinler E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 viral replikasyon ve hücre transformasyonunda rol alır.

Geç gen bölgesinde ise L1 ve L2 kodlanmaktadır. (Şekil 4) L1 geni major kapsid proteini, L2 geni minör kapsid proteinini kodlar. Tüm bu proteinler transmembranın uyarılması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve transformasyon aktivitesinin denetlenmesi gibi pleotropik fonksiyonlara sahiptir.(55) Entegrasyon genom boyunca rastgele meydana gelebilir, ancak genel olarak viral entegrasyon tipik olarak viral E1 ve E2 bölgelerinde meydana gelmektedir.(53)

Bu genler viral gen ekspresyonu ve replikasyonunu düzenleyen proteinleri kodlamaktadır.

E1 proteini viral DNA replikasyonu için önemli olan helikaz aktivitesine sahiptir ve viral replikasyonun başlamasında önemli rol oynayan bir terapötiktir. E2 proteini aynı zamanda iki protein kodlamaktadır; bunlardan biri erken bölgenin transkripsiyonunu baskılar, diğeri ise artırır.(52)



Şekil 4: İnsan Papilloma Virusun Genetik Yapısı

Servikal kanserin gelişiminde E2 bölgesinde sıklıkla kırılma meydana geldiğinden, HPV DNA integrasyonu önemlidir. (Şekil 4) İntegrasyon esnasında E2’de meydana gelen kırılma, E2’nin E6 ve E7 üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırarak, virüsün onkoproteinleri olan E6 ve E7 gen ürünlerinin ekspresyonunda artışa, dolayısıyla da onkogeneze yol açabilir. Ancak integrasyon olmadan da E6/ E7 genlerinin ekspresyonu gerçekleşebilmektedir.(53,57) Bu nedenle E6 ve E7 onkoproteinleri kanser gelişimi için önemlidir. Bununla birlikte, HPV tiplerinin yüksek risk taşıması, tümör supressör proteini p53 ve retinoblastoma (Rb) ile ilişkili olan E6 ve E7 proteinlerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

E6 proteini, p53 ve hücrel ubiquitinasyon enzim E6-AP’yi kapsayan üçlü bir kompleksin oluşumuyla tümör supressör p53 proteininin parçalanmasını uyarak hücre proliferasyonuna teşvik eder.(Şekil 5) E6 ile aktive edilen parçalanma sonucunda hücre siklusunun ilerlemesi bozularak tümör hücre gelişiminde artma gerçekleşir.(58) E6 ve E7 genlerinin transformasyon aktivitesi onların hücre siklusunda görevli hücrel proteinler ile olan etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. E7 proteini HPV 16 ve HPV 18 gibi yüksek riskli HPV tipleri tarafından kodlanır ve Rb’ye yüksek affiniteyle bağlanır. E7 proteini RB’ye ‘cep domaini’ adı verilen bir bölgeden bağlanır. RB’nin cep domain dizisi tümör supressör fonksiyonu için önemlidir.

Rb'nin önemli biyokimyasal fonksiyonlarından biri de, E2F-transkripsiyon faktörlerine bağlanmak ve replikasyonda görevli olan enzim genlerinin ekspresyonunu inhibe etmektir. Replikasyonda görevli enzim genlerinin baskılanma yeteneği, Rb'nin tümör supresyon fonksiyonu ile ilişkilidir.(59) E5 proteini, enfeksiyonun başlangıcında oldukça önemlidir. Epidermal büyüme faktör reseptörü, trombositleri aktive edici büyüme faktör reseptörü ve koloni uyarıcı faktör-1 reseptörü ile bir kompleks oluşturarak hücre büyümesini uyarır. Aynı zamanda son yıllarda, E5 proteininin, apoptozisi izleyen DNA hasarında da rol oynadığı bilinmektedir.(60) Bundan başka, HPV enfeksiyonu ile gelişen servikal kanser lezyonlarında sıklıkla episomal viral DNA konak DNA'sına entegre olmakta ve E5 proteinini kodlayan diziyi de içeren genomun azımsanmayacak bir parçası delesyona uğramaktadır. Bu nedenle, HPV ile ilişkili karsinogenezin geç dönemlerinde E5 zorunlu değildir.(49,53) Geç gen bölgesinde yer alan L1 geni, viral protein kılıfının büyük bir kısmını meydana getiren majör kapsid proteinini oluştururken, L2 geni minör kapsid proteinini oluşturmaktadır.(63) L1 bölgesi yeni virüslerin tanımlanmasında kullanılmaktadır.

Yeni bir papilloma virüs izolatu, L1 bölgesindeki DNA dizisinde mevcut papilloma virüslerden %10'dan fazla farklılık taşıyorsa yeni bir papilloma virüs olarak tanımlanmaktadır. %2-10 arasındaki farklılık veya %2'den az çeşitlilik gösteriyorsa alt tip olarak adlandırılmaktadır.(49) Enfeksiyon ve vejetatif viral büyümenin tamamlanması keratinosit farklılaşmasına bağlıdır. Virüsler ilk olarak öncül bazal keratinositleri enfekte eder, ancak viral proteinlerin yüksek seviyede sentezi ve viral ürünlerin bir araya toplanması sadece skuamoz epitelin stratum spinosum ve granulosum tabakalarında meydana gelir.(64) Viral genlerin sentezi keratinositlerde meydana gelir ve keratinositlerden başka herhangi bir hücrede viral gen sentezinin meydana geldiği kanıtlanmamıştır. Bazal hücrelerde virüs enfeksiyonu ile başlangıçta düşük kopya sayısı görülür.

Daha sonra viral DNA replikasyonda hücre siklusuna bağlı olarak, viral yük yaklaşık 50-100 kopya/hücre sayısına ulaşır. Enfekte hücre öncül kök hücreden ayrılarak epitelin diğer tabakalarına girer.(65) Daha sonra viral gen ifadesi minimal düzeydedir ve özellikle E6 ve E7 onkogenlerinin ifadesi E6/E7 transkriptleri ile sıkı bir kontrol altındadır.(66)

Enfekte keratinosit farklılaşan tabakalara girdiğinde, hücre döngüsünden ayrılır. Burada viral gen ifadesinin etkili bir regülasyonu söz konusudur ve viral DNA replikasyonu gerçekleşir. Viral kopya sayısı en azından 1000 kopyaya/hücreye ulaşır. Erken genler E6 ve E7'nin çok sayıda ifadesi ve geç promotordan geç genlerin ifadesi görülür.(65,66) Hücre döngüsüyle farklılaşan hücrede meydana gelen bu olayların gerçekleşmesi oldukça önemlidir. Papilloma virüsler sadece bir DNA replikasyon enzimi, E1'i ve bundan başka viral E2 proteinini kodlar. Replikasyon tamamen hücresel DNA sentez mekanizmasına bağlıdır. Bu virüs için problem, hücresel DNA polimerazın ve replikasyon faktörlerinin mitotik olarak aktif hücrelerde üretilmesidir. Bu problemi çözmek için virüsler viral yaşam döngüsü kapsamında proteinler kodlar.(67) Viral DNA replikasyonuna izin veren bir çevre oluşturur. Gerçekleştirilen detaylar tam olarak anlaşılamamıştır ancak bu fonksiyonlar için viral genlerin merkezi E6 ve E7'dir. Yüksek riskli HPV replikasyonunda bu işlev sayesinde, enfekte hücrelerde büyüme kontrol edilemez ve kanser gelişimi görülür.(68)

İnsan papilloma virüsü birçok şekilde bulaşmaktadır; kontamine yüzeylerden, ciltteki lezyonlardan ve doğum kanalından olmak üzere direkt veya indirekt olarak bulaş görülmektedir.(66) Ancak, en önemli bulaş şekli cinsel yolla bulaştır.(67) Şiddetli enfeksiyonlar için, cinsel aktivite esnasında skuamoz ya da mukozal epiteldeki aşınmalar veya hasarlarla bazal hücrelere doğru HPV'nin ulaşması gerekmektedir.(66) Yapılan çalışmalarda seksüel aktif kadınların %75'inde HPV varlığı bildirilmektedir. Ayrıca genital HPV enfeksiyonu geçiren bireylerin eşlerinde de %60-66 oranında ortalama 3 ay gibi bir süre sonrasında genital HPV lezyonları görülmektedir.(67) Cinsel ilişki ile bulaşmada en önemli faktörler cinsel eş sayısı ve enfeksiyonun alındığı yaştır.

Özellikle ilk cinsel ilişki yaşının erken olması, HPV enfeksiyonu alınmasında ve daha sonra gelişecek malign lezyonlar açısından oldukça önemlidir.(69) Tüm bu bilgilerin yanı sıra, serviks enfeksiyonunda genellikle cinsel ilişkinin gerekli olduğu düşünülür, ancak HPV anogenital bölgeleri de enfekte edebilir. Ayrıca, HPV'nin cinsel ilişki olmaksızın indirekt bulaş ile kontamine yüzeylerden (havlu v.s.) ve deriden deriye temasla da bulaşabileceği bilinmektedir.

Nadir görülen bir durum olarak da, anneden bebeğe doğum kanalıyla fetal olabilen rekkürent solunum papillomatozis (recurrent respiratory papillomatosis, RRP) bulaşı olabileceği rapor edilmiştir.(66) Bazı çalışmalarda servikal HPV taşıyan kadınlardan doğan çocukların nazofarinks sekresyonlarında %4–87 oranında HPV DNA pozitifliği belirlenmiştir.(70) İnsan papilloma virüsü sadece serviks kanserlerinde değil aynı zamanda deri ve faringeal kanserler gibi diğer malignansilerle ilişkili olan vulvar, vajinal, penil ve anal kanserlerden de sorumludur.(71) Yaklaşık 40 HPV tipinin genital mukoza enfeksiyonuna sebep olduğu bilinmektedir ve kanserojen potansiyeline göre sınıflandırılmaktadır. Düşük riskli tipler genital siğiller ve düşük dereceli genital anormallikleri içeren benign lezyonlara sebep olur. Ancak genital kanserlerde bulunmazlar. Bu nedenle ‘düşük riskli’ olarak adlandırılırlar. Yüksek riskli tipler hem düşük hem de yüksek dereceli prekanseröz lezyonlara sebep olurlar. Bununla beraber, invaziv kanserlerde görülen tipler için ‘yüksek riskli’ tanımlaması yapılmaktadır.(61)

Yüksek riskli HPV replikasyonunda bu işlev sayesinde, enfekte hücrelerde büyüme kontrol edilemez ve kanser gelişimi görülür. İnsan papilloma virüsü enfeksiyonuna karşı immün yanıt, genellikle diğer viral enfeksiyonlara göre daha geç gelişir. Bunun nedeni, HPV konak immün cevabından kaçmaktadır. Bu kaçış esnasında bazı immün sistem fonksiyonlarını da baskılayabilir. Bu sebeple HPV enfeksiyonlarının iyileşmesi uzun zaman almaktadır. Yüksek riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için gerekli olan süre yaklaşık 16–18 ay iken düşük riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için 10 ay gibi kısa bir süre yeterlidir.(48) Virüs immün sistemden kaçabilmek için birçok mekanizma geliştirmiştir. Bunlardan en önemlisi replikasyon döngüsüdür. Viremi fazı içermez.

Enfeksiyonun epitel hücrelerinin lizisine yol açmaması ve farklılaşmaya bağımlı viral protein ekspresyonunun immün sistem hücrelerinden uzakta epitelin üst tabakalarında olması doğal immün cevabın uyarılmasını azaltmaktadır. İmmün cevaptan kaçıştaki diğer önemli faktör keratinositlerin iyi antijen sunamamasıdır. Böylece adaptif immün sistemin aktivasyonu da geciktirilmektedir. Ayrıca, HPV doğal immunitiyi de engelleyen bazı mekanizmaları da içermektedir. Yüksek riskli HPV’lerde bulunan E6 ve E7 proteinleri hücre yüzeyinde MHC I ekspresyonunu azaltır, Tip-1 interferon ekspresyonunu ve sinyal iletimini de bozmaktadır.

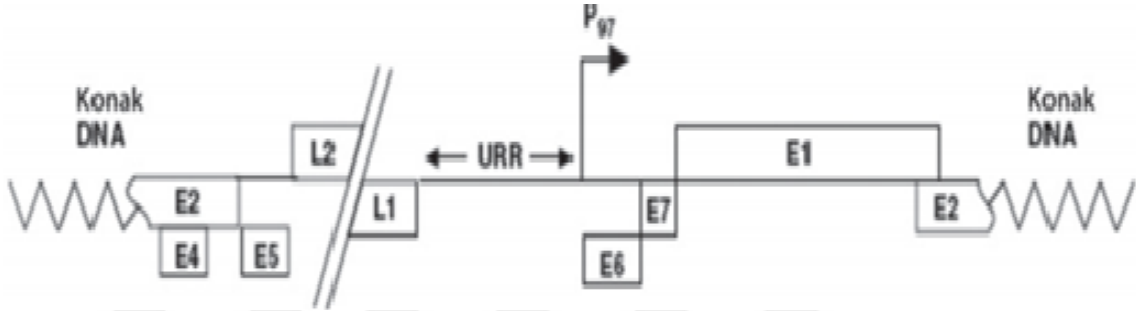
HPV enfeksiyonu tanısında moleküler teknikler dışında çıplak gözle muayene, kolposkopi, sitoloji ve histoloji gibi teknikler kullanılarak da HPV tanısına gidilebilir. Genital siğiller birkaç ayda gözlenirken, servikal kanser gelişimi yıllar alabilmektedir. Bununla birlikte, çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatiktir ve sadece HPV DNA testi uygulandığında tespit edilmektedir. Sağlıklı bireylerde, enfeksiyonun %75'inden fazlası otuzuncu ayda belli olur. Bu durum özellikle düşük riskli tiplerde doğrulanmıştır.(66)

Genital HPV enfeksiyonunun başlıca klinik aşamaları;

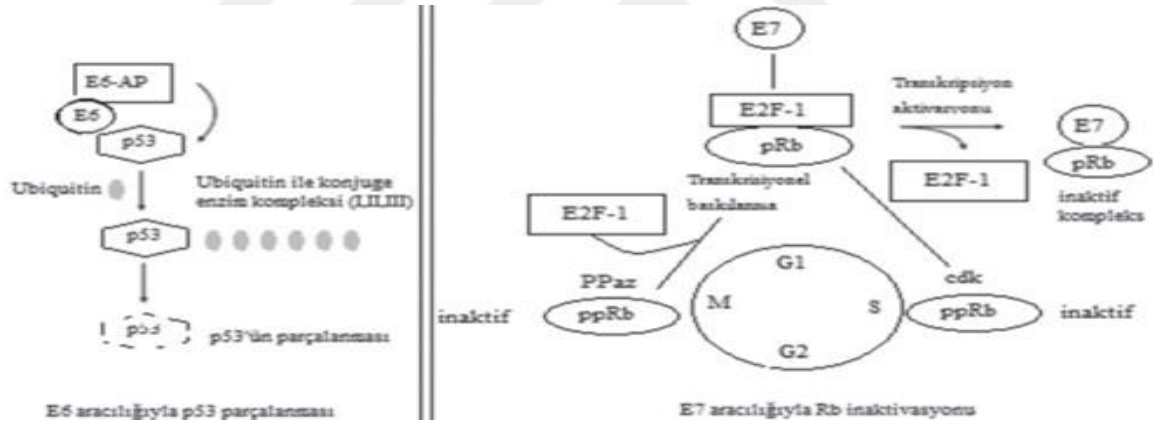
1. Latent,
2. Subklinik
3. Klinik dönemlerdir.

Virüs ilk olarak bazal laminaya yakın stratum germinativumdaki hücreleri enfekte eder, bu da en çok cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların olduğu bölgede oluşur. Latent dönemde hastalığın sitolojik ya da morfolojik hiçbir bulgusu yoktur, sadece ultrasensitif PCR teknikleri ile HPV DNA'sı gösterilebilir.(72,73) Subklinik dönemde HPV'ye bağlı sitolojik mikroskobik değişiklikler veya kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar söz konusudur. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve intraepitelyal neoplaziler genelde bu döneme oluşur. Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve belirtilerin bulunduğu dönem ise klinik dönemdir. İmmünolojik kontrolün kaybıyla virüs genomu replike olur ve buna bağlı olarak da ortaya çıkan büyüme faktörlerinin etkisiyle epitel proliferasyonu, intermediyer hücre hiperplazisi ve hiperkromazi oluşmaktadır.(74) Normalde CIN, subklinik bir enfeksiyon olup, kapiller ve stromal proliferasyon gözle görülebilecek bir kondilom yapacak düzeyde değildir. Ancak olguların %30'unda bu proliferasyon aşırı olup, servikste gözle görülebilir ekzofitik kondilom gelişebilir. HPV'nın tespit edildiği lezyonlarda hücreler irregular nükleer çizgilenme içeren genişleme (enlargement), hiperkromi ve perinükleer halo varlığı ile karakterizedir; bu özelliklerinden dolayı 'KOİLOSİTOZ' olarak adlandırılır.(25) Koilositler malign dönüşüm gösteremeyen, ölü ya da ölmekte olan stratum granulosum hücreleridir. Koilosit nükleusu düzensiz ve virüs partikülleri ile dolu olduğu için hiperkromatiktir.

Sitoplazmada çekirdeğin hemen üzerinde vakuol bulundurmaktadır. Bu koilositler aslında daha çok düşük risk grubundaki HPV enfeksiyonlarının belirtici olarak görülmektedir.(75,76) Amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir.



Şekil 5 : Karsinogeneizde E2 Gen Bölgesinde Kırılma



Şekil 6 : Tümör supressörlerin normal fonksiyonuna engel

HPV enfeksiyonunun patolojik ve klinik çeşitliliğinin araştırılmasına bağlı olarak alt genital traktüsün preinvaziv lezyonları artış göstermiştir.(25) Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda, HPV'nin kapsid antijeni için antiserum geliştirildi ve servikal lezyonlarda HPV tespiti için bu antiserum immunohistokimyasal method olarak kullanıldı. Zurhauzen'in Moleküler teknoloji kullanılarak HPV DNA hidridizasyon teknolojisi ile HPV nin neden olduğu lezyonlar araştırılmıştır. Bunun sonucunda HPV DNA high grade lezyonlar ve servikal kanserlerin büyük bir kısmında tespit edilmiş ve kadın anogenital traktüsün neoplazi patogenezinde önemli bir role sahip olduğu anlaşılmıştır.

Bu çalışmaların sonucunda HPV DNA spesifik tipleri ile servikal kanser prekürsör lezyonları ve invaziv servikal kanser arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular ; seksüel kontakt sonrası oluşan HPV enfeksiyonunun , hem SIL hemde invaziv servikal kanser gelişimi için gerekli olduğunu göstermiştir.(10)

Yapılan uluslararası bir çalışmada toplam 22 ülkeden alınan verilere göre, 1000 servikal kanser biyopsisinden % 93'ünde HPV DNA'sı bulunmuş, bunlarında yarısının HPV tip 16 olduğu gösterilmiştir. HPV tip 18 %10–15 oranında bulunurken, servikal adenokarsinomaların %40–50'sinde var olduğu gösterilmiştir. Tip 45 ve 59 bu vakalarda % 5 ile % 10 oranında bulunmuştur. Son dönemdeki HPV ve servikal kanser ilişkisi, biyomarkerler kullanılarak yapılmış ve çok sıkı ilişkiler gösterilmiştir.(39) HPV enfeksiyonu, servikal neoplazi oluşturma eğilimindedir. Erken dönemde şikayeti olmayan kadınlardan yapılan sitolojik incelemeler ile ilgili prospektif çalışmalarda, viral DNA tespiti sonucunda bu kişilerde birkaç yıl içinde CIN gelişme ve HPV ile ilgili kanser gelişme rölatif riskinin % 10'dan fazla, kesin riskin ise % 50'den fazla olduğu gösterilmiştir ve de HPV enfeksiyonunun, Servikal neoplazi için epidemiolojik risk faktörü olduğu kesinleşmiştir(40,41) Birçok HPV enfeksiyonunun geçici olmasına rağmen virüsün tamamen elimine olup olmadığı veya latent kaldığı bilinmemektedir. HPV enfeksiyonuna maruz kalmış kadınların az bir kısmında belki de immün cevabın yetersiz olması nedeniyle persistans izlenmektedir.

Yüksek riskli onkojenik HPV enfeksiyonunun persiste etmesi durumunda HGSIL oluşabilir ki bu da 25 ile 35 yaş arasında tespit edilir.

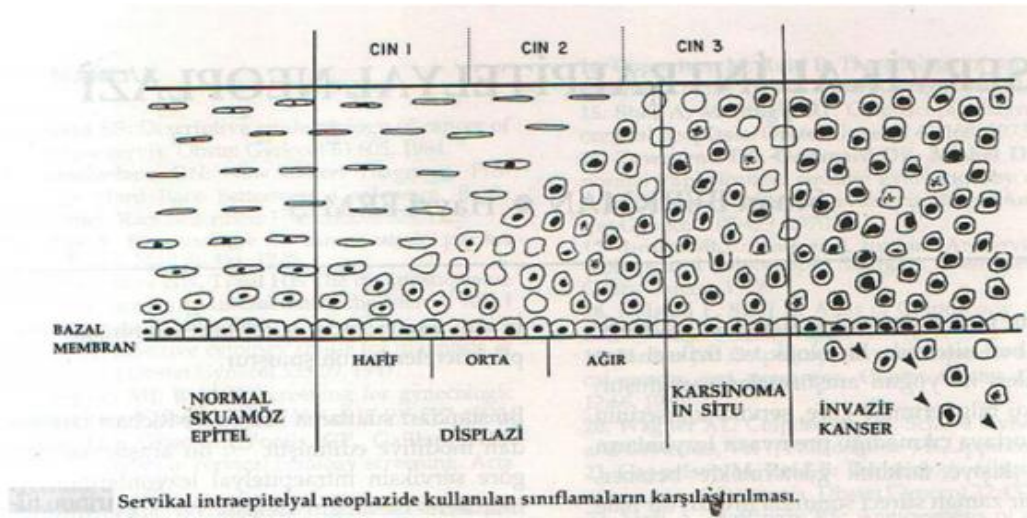
2.6.Anormal Smearın Değerlendirilmesi

Atipik skuamoz hücrelerin değerlendirilmesi üstesinden gelinmesi gereken zor bir konudur. Çünkü uygun tedavi ve değerlendirmeler konusunda çelişkili bilgiler vardır. ASCUS pap smearlar %3-10 oranında yüksek grade lezyon barındırırlar. Bu hastaların iki farklı şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir.

ASCUS ile birlikte bazı özel koşullar olabilir. Bu smear sonucuna sahip menapozdaki bir kadında atrofi var ise, sistemik östrojen alıyorsa dahi, intravajinal östrojen tedavisi verilmeli ve daha sonra smear tekrarı yapılmalıdır. İmmünsüpresif hastalarda doğrudan kolposkopi yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda yüksek grade lezyon ve hızlı ilerleme olasılığı daha fazladır.

ASC-H smear sonuçlu hastalarda fazla miktarda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyon olasılığı vardır. ASCUS'a göre daha ciddidir. Bu yüzden kolposkopik olarak değerlendirilmesi gerekir.

%25-75 gibi değişen oranlarda CIN II-CIN III ve daha ağır lezyon olasılığı bildirilmektedir. HSIL ve karsinom olarak adlandırılan skuamöz hücre lezyonların değerlendirilmesi LSIL ve ASCUS'a göre nispeten daha az tartışmalıdır. Bu hastalara kolposkopi ve direk biyopsi veya konizasyon, endoservikal örnekleme ve bazı vakalarda endometrial örnekleme yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda çok daha ciddi lezyon olasılığı vardır. Değerlendirmenin amacı, invaziv kanser veya preinvaziv yüksek grade lezyon varlığını tespit etmektir. Erken invazyon şüphesi varsa, invazyon derinliğini anlamak için konizasyon genellikle gereklidir. Konizasyonda invazyon olmadığı veya invazyonun 3 mm'nin altında olduğu gösterilmelidir. Çünkü invazyonun 3mm'den fazla olması durumunda invaziv kanser tedavisi gerekecektir.(96) Glandüler hücre anormallikleri %0.5 gibi bir orandadır ve epitelyal hücre anormalliklerine göre daha az görülür. Skuamöz ve glandüler prekürsör lezyonları ve kanserleri ile ilişkili olabileceğinden dolayı, bunların uygun bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Atipik glandüler hücreli tüm hastalara sınıflamasına bakılmaksızın, kolposkopi ve endoservikal örnekleme yapılmalıdır. Smear tekrarı bu hastalarda kabul edilemez. Öncelikle neoplazi, muhtemelen adenokarsinoma in situ veya adenokarsinoma in situ rapor edilen hastalara, kolposkopi ve endoservikal örnekleme takiben diagnostik eksizyonel işlem uygulanmalıdır. Ancak bulgular soğuk konizasyonun LEEP'e göre daha üstün olduğu yönündedir. Çünkü LEEP işlemi sırasında termal etkiden dolayı histoloji bozulabilir. Biyopsi ve endoservikal örneklemede invaziv karsinom teşhisi konmuşsa, konizasyon yapılmadan hasta jinekolojik onkoloğa gönderilmelidir. Bunların dışında bazı ilave özel durumlarda vardır. Atipik glandüler hücreleri olan açıklanamayan kanaması olan 35 yaşın üzerinde olan hastalara, postmenapozal dönemde östrojen tedavisi almayan hastalara endometriyal örnekleme yapılmalıdır. (81,96,97)



Şekil 7 :CIN’de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması

2.7. BETHESDA SİSTEM

Bethesda Sistemi’nde, potansiyel premalign skuamöz lezyonlar dört kategoriye ayrılmaktadır. Önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS), ekarte edilemeyen HSIL (ASC-H) düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL)

BETHESDA SİSTEMİ	DİSPAZİ/ CIN SİSTEMİ	PAPANİCOLAOU
Normal limitler içinde	Normal	I
İnfeksiyon	İnflamatuvar atipi	II
Reaktif ve tamire ait değişiklikler		
Skuamöz hücre anormallikler		
Önemi belirsiz atipik	Skuamöz atipi	
skuamöz hücreler(ASCUS)		
LSIL	HPV atipisi	III
	Hafif displazi (CIN 1)	
HSIL	Orta derecede dispazi (CIN 2)	IV
	Şiddetli displazi /Ca insitu (CIN 3)	
Skuamöz Hücre’li Ca	Skuamöz hücre’li Ca	V

Tablo 3 : Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırılması

2.7.1.1.SERVİKS – Skuamoz Lezyonlar

Karsinoma in situ , 1961’ de ilk kez yapılan Eksfoliyatif Sitoloji Konferansında serviksin tüm kalınlığı boyunca farklılaşma göstermeyen ve invazyon tesbit edilmeyen epitelyal lezyonlar olarak ifade edilmiştir.(74) Normal servikal epitel özelliği içeren lezyonlardan karsinoma in situ özelliği içeren hücreler arasında yer alan servikal lezyonlar Reagen ve Homonic tarafından 1956’larda ‘DİSPLAZİ’ olarak tanımlanmıştır. Epitel değişikliklerin derecesine ve kalınlığına bağlı olarak ‘Displazi’ hafif, orta ve ciddi forma ayrılır. Bu gruplandırma, lezyonun invaziv karsinomaya dönüşüm potansiyelini de gösterir. Histolojik olarak displazi epitelin tüm kalınlığı boyunca hücrelerin izlenmemesi veya bazal membranı aşmamasıdır. Displazi terimine ek olarak, bu sitolojik özellikteki hücreler Bazal-Cell hiperaktivitesi ve atipik hiperplazi olarak da adlandırıldı. Klinik açıdan displazinin önemi; normal yapıya dönüşebilen hücreleri içermesidir.(75) CIN terminolojisi servikal kanser lezyonlarını, 3 gruba ve dereceye ayırdı.

CIN I hafif displazi, CIN II orta displazi, patoloğların karsinoma in situ ve ağır displazi ayırımını net olarak yapmamaları nedeniyle CIN III, bu iki lezyonuda içerdi. CIN terminolojisi; tüm servikal kanser prekürsörlerinin devamlılık gösterdiğini ve tedavi edilmediği durumda tüm lezyonların invaziv kansere dönüşebildiğini savunur.(76) Bunun sonucunda tüm prekürsör lezyonların eradikasyonu ve tedavisinin invaziv servikal kanser gelişme riskini anlamlı bir şekilde düşüreceği belirtilmiştir.(76) Bu neoplazi veya gerçek prekürsörler istisna göstermeksizin monoklonaldır ve kanser ilişkili HPV tip 16-18-31-33-35-39-45-51-56’ yı içermektedir. Bu lezyonlar sıklıkla aneoploididir.(77)

2.7.1.2 ASCUS

Klinisyenler ve sitologlar için sorun teşkil eden hasta grubu , pap smear’de atipik hücre tespit edilen gruptur. Benign atipi veya inflamatuvar değişiklikler içeren pap smear sonuçları ‘Benign sellüler değişiklikler’ olarak klasifiye edilir, ASCUS ‘un önemi, belirgin oranda ASCUS tanısı alan hastaların SIL tanısı almış olması ve pek çoğunda HGSIL hatta bazılarında invaziv servikal kanser tespit edilmiş olmasıdır. Yapılan araştırmalar sonucunda ASCUS tespit edilen hastaların % 25’inde LGSIL, % 6’sında HGSIL izlenmiştir.(82)

2.7.1.3.SERVİKS – Glandüler Lezyonlar

İnvazif kanser teşhisi konan kadınlar ile yapılan araştırmalar sonucunda , son üç dekatta adenokarsinomanın skuamoz hücreli karsinomaya oranla artış gösterdiği tespit edilmiştir. Son 30 yılda endoserviks adenokarsinoma oranı % 5 ‘den %20’lere yükseldi. Bunun en önemli sebebi, HPV 16, HPV 18 virüsünün tespitindeki artıştır. Freidell ve Mc Kay, benzer histolojik bulgularla izlenen hastalara, iki hasta grubu daha ilave etti. Histolojik olarak yüksek oranda atipi içeren fakat invazyon göstermeyen AIS terimini gündeme getirdi.(87) Pek çok çalışmada; AGC sitolojisi tespit edilen hastalarda, yüksek oranda HGSIL tespit edildiği ve premenapoz kadınlarda tespit edilen AIS ile endometriyal hiperplazi ve postmenapozal kadınlarda tespit edilen AIS ile de endoservikal\endometriyal kanser oranında artışın izlendiği belirtilmiştir (83,84,85,86) Daha sonra AIS terimi invaziv adenokarsinoma prekürsörü olarak kabul gördü.

Adenokarsinoma in situya oranla daha az derecede histolojik bulgular gösteren glandüler lezyonlar da tespit edildi.

Bu düşük dereceli (low grade) glandüler hücreler endoservikal displazi ve atipik hiperplazi olarak ifade edildi. Servikal skuamoz lezyonlara benzer şekilde bazı otörler CIGN terimini tüm noninvasiv glandüler lezyonlar için önerdiler.

CIGN teriminin kullanılması ile birlikte sitolojik atipi derecesine ve mitotik aktivitesinin bulunmasına göre CIGN’ın grade 1 veya grade 2 olarak, adenokarsinoma in situ terimi de grade 3 CIGN olarak sınıflandırıldı.(88)

2.8.Serviksin Preinvaziv Lezyonlarının Patolojisi SIL Lokalizasyonu (CIN Lokalizasyonu)

Kolposkopi sayesinde ve histolojik düzeyde SIL lokalizasyonunun incelenmesi sonucunda; lezyonların büyük kısmının ‘TRANSFORMASYON ZON’undan’ kaynaklandığı anlaşılmıştır. Menarşla birlikte, pek çok kadında endoservikal tip kolumnar epitel, serviks porsioda görülmeye başlar.(Şekil 2) Endoservikal tip epitel çıplak göz ile kırmızı olarak izlenir ve servikal erezyon, servikal ektopi veya olgun kolumnar epitel olarak yorumlanır.(89,90,91) Düşük pH, travma, hormonal faktörler, servikovajinal enfeksiyonlar gibi pek çok uyarıya cevap olarak menarşdan hemen sonra kolumnar epitel çok katlı skuamoz epitel ile yer değiştirir.

Bu değişim iki farklı işlem sonucu oluşur;

1. Skuamoz metaplazi
2. Epidermidizasyon

Bu işlemler sonucunda çok katlı skuamoz epitel ile endoservikal tip kolumnar epitel arasındaki histolojik bileşke internal osa doğru yer değiştirir. Kırk yaş civarında ise tüm porsio pek çok kadında matur skuamoz epitel ile örtülüdür.(92) TZ ; yeni skuamokolumnar bileşke ile orjinal skuamokolumnar bileşke arasında yer alır.(Şekil 2) Transformasyon zonu, yüksek mitotik aktivitesinden dolayı CIN ve servikal karsinomların gelişmesi açısından kolposkopistler için çok öneme sahip bir bölgedir. SIL gelişimi için 3 potansiyel hücre mevcuttur.

1. Matur Skuamoz epitelin bazal hücreleri
2. Skuamoz metaplazik hücrelerin bazal tabakası
3. Endoservikal hücreler

SIL ların büyük kısmının TZ ile aktif skuamokolumnar bileşkeden gelişmesi nedeniyle , büyük kısmında hücre orijini skuamoz metaplazinin oluştuğu bazal hücrelerdir.(93)

2.9. SERVİKAL – İntraepitelyal Lezyonların Mikroskopik Özellikleri – Görünümleri

Dereceleri göz önüne alınmadan, SIL ‘ların 2 histolojik özelliği; nükleer atipi, belirgin sitoplazmik differensiasyon’ dur. Multinükleasyonlar sıklıkla oluşur. Servikte skuamoz epitel 3 tabakaya ayrılır; Bazal tabaka bazal membran ile bağlantı gösteren hücreler tabakasından oluşur. Parabazal tabaka proliferatif komponenttir. Bu bölge mitozun izlendiği normal serviks bölgesidir. Hücreler parabazal tabakadan uzaklaştıkça maturite oranları artar.(94) CIN I, undifferansiye hücreler epitelin sadece 1/3’ünü, CIN II’de 2/3’ünü , CIN III’de ise 2/3 ‘ünden fazlasını içermesi ile sınıflandırılır.(94) LGSIL (CIN I); HPV’nin sitopatik etkisi belirgin bir özelliğidir ve immatür bazaloit hücreler epitelin alt 1/3’üne sınırlıdır. HPV’nin sitopatik etkileri, perinükleer halo, vakuolizasyondur.(Şekil 8) Nükleer atipi ve perinükleer halo bulunduğu hücreler Kass ve Durfee tarafından , ‘KOİLOSİTOZ’ olarak isimlendirilmiştir.(95) Nükleer atipi olmaksızın perinükleer halo varlığı , HPV enfeksiyonu gibi nonneoplastik durumlarda da görülebilmektedir.

Bu durumlar:

- Trichomonas
- Gardnerella Vaginalis
- Candida

Buna ek olarak perinükleer halo nadiren:

- Postmenopozal kadınlarda
- İmmatur skuamöz metaplazi varlığında da atrofik epitelyal değişikliklerin göstergesi olarak bulunur.(96)

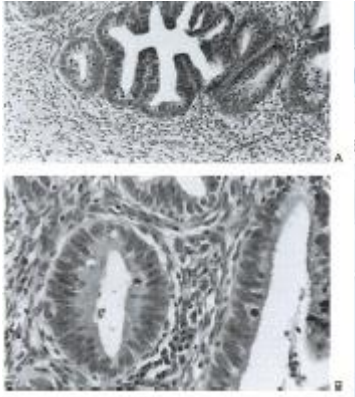
HGSIL (CIN II – CIN III) immatur bazaloit ve üst 1/3'üne kadar uzanan mitotik figürler ile karakterizedir. Sitoplazma, genellikle yüksek nükleer – stoplazmik oran nedeniyle minimaldir. Bir high-grade lezyon genellikle anormal mitotik figürler içerir.(97)

Anöploidi lezyonları için en iyi histolojik prediktör ; anormal mitotik figürlerin varlığıdır. Anoploidi DNA paterni içeren SIL'ların %85'inde anormal mitotik figürler bulunur.(98)

2.10.Atipik Endoservikal Hiperplazi ve Adenokarsinoma İn situ

Lezyonlarındaki Mikroskopik Görünüm

Endoserviksin atipik endoservikal hiperplazi ve adenokarsinoma in situ lezyonlarının her ikisi de, atipik glandüler hücrelerle çevrili endoservikal glandlar bulunması ve stromal invazyonun olmaması ile karakterizedir.(Şekil 5) Her iki lezyonda da endoservikal hücreler, invaziv adenokarsinomanın histolojik ve sitolojik özelliklerini içerir. Her iki atipik endoservikal hiperplazi ve adenokarsinoma in situnun karakteristik özelliği hücre kabalaşması ve pseudostratifikasyondur.(99)



Şekil 8:

(A)Adenokarsinoma in situ; atipik endoservikal hücrelerle çevrili glandlar ile karakterize.

(B)Yüksek büyütmede endoservikal hücrelerde pseudostratifikasyon izlenmektedir.

3-KOLPOSKOPİK İNCELEME:

Kolposkopik bulguların yorumlanmasının en yararlı yolu kolpofotograflardır. Bazen aynı görüntü farklı histolojilerde görülebilir, bu paradoksta ancak histolojinin bilinmesi sorunu çözer. (23)

3.1. Skuamoz epitel:

Skuamoz epitel yüzeyi düzgün olup gland açıklıkları ile kesintiye uğramaz.(23) Reprodüktif dönemde genelde mat kırmızı renktedir. Bu soluk kırmızıdan pembeye kadar değişebilir.(23) Skuamoz epitelde asetik asit uygulamasından sonra renk değişimi gözlenmezken içerdiği yüksek glikojenden dolayı Schiller testinde kuvvetli iyot tutar.

3.2 Atrofik skuamoz epitel:

Menopozdan sonra östrojen replasmanı yapılmadığı durumlarda epitel incelik, glikojen içeriği azalır ve stromal kan akımı azalır. Bu değişiklikler epitelin soluk görünmesine ve kapiller damar ağında incelmeye yol açar.

3.3. Kolumnar epitel:

Normal kolumnar epitel villöz görünümündedir. Tek katlı olduğu için altındaki vasküler yapılar daha belirgindir ve epitelin renginin daha kırmızı görünmesine neden olur. Asetik asit uygulamasından sonra villöz yapı belirgin beyaz görünür. (36)

3.4. Transformasyon zonu:

Nonspesifik kırmızı bir alan olarak görünür. Asetik asit uygulaması ile grimsi beyazımsı bir renk şeklinde görünür. Zon içinde gland ağızları ve küçük adacıklar şeklinde kolumnar epitel bulunur.(23)

Coppleason ve Reid metaplazinin kolposkopik olarak tanınabilecek üç aşamadan geçtiğini tanımlamıştır.

- **Stage 1:** Kolumnar epitel villuslarının ışık geçirgenliği azalmıştır ve villuslar buzlu cam gibi görünürler.
- **Stage 2:** Üzüm benzeri konfigürasyon kaybolmuş, komşu villuslar birleşmiş ve aralarındaki boşluk dolmuştur.
- **Stage 3:** Villöz yapı tamamen kaybolmuş, ışık geçirgenliği giderek azalan yeni bir yüzey teşekkül etmiştir. Villusların birleşimi sonucu artık normal yassı hücreli bir epitel görünümü oluşmuştur.

3.5. Vasküler yapılar:

Skuamoz epitelde ilk kez Koller ve Kolstad tarafından tanımlanan 4 kapiller tipi ayırtedilebilir. (37)

Saç tokası şeklinde kapillerler: Bu tipteki terminal vasküler yapılar, bir halka oluşturan, çekince kalibrasyondaki bir inen bir de çıkan daldan oluşurlar. Eğer yüzey epiteli çok ince ise kolposkopide tüm bir halkayı izlemek olasıdır. Ancak genellikle halkanın uç kısımları izlenir. Böylece kolposkopide yoğun ve düzenli olarak dizilmiş küçük noktacıklar olarak görülürler. (36)

Ağ kapillerleri: Bazen yassı hücreli epitelin terminal kapillerleri birbirleri ile ağ şeklinde bağlantı yapan çok ince, oldukça düzensiz bir yapı oluşturabilirler. (36)

Çift kapillerler: Saç tokası tipindeki terminal kapillerlerin, halkalarının ucunda iki ya da daha fazla çıkıntı olduğu zaman bu terim kullanılır. Şekilleri, çatal, geyik boynuzu ya da yonca yaprağına benzyebilir. Bu tip görünüm çoğunlukla Trichomonas vaginalis enfeksiyonlarında görülmektedir. (36)

Dallanma gösteren damarlar: Daha büyük yapıdaki terminal damarlar irregüler bir dallanma paterni gösterirler. Ancak düzenli şekilde dal verdikçe daha ince bir kalibrasyona ulaşp, ince bir ağ yapısı ile sonlanırlar. Sadece transformasyon zonunda izlenirler. Özellikle retansiyon duvarlarında ya da gland ve yarıkların ağızlarında izlenirler. Orijinal yassı hücreli epitel; tipik olarak düzgün pembe görünümü ile karakterizedir. Şayet yüzeyi temizleyip SF ile ıslatılırsa tipik saç tokası şeklindeki kapillerler kolaylıkla izlenebilir. (36)

4-ANORMAL KOLPOSKOPİK İNCELEME:

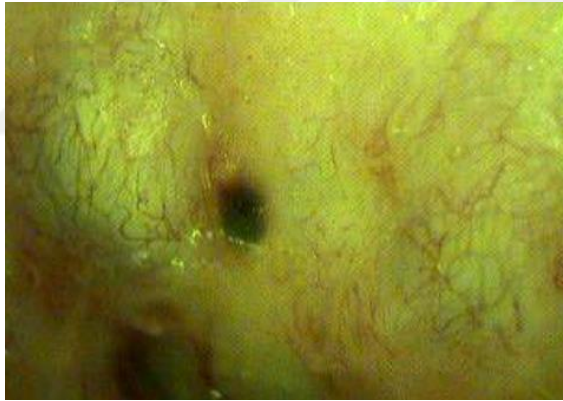
4.1. Lökoplaki:

Lökoplaki genellikle çıplak gözle görülebilir. Bazen kolposkopi gerekebilir. Histolojik olarak lökoplaki parakeratoz ve gerçek keratinizasyona karşılıktır, ama bu kolposkopik olarak saptanamaz. Kolposkopik olarak yama tarzı beyaz düzenli görünüm parakeratoza karşılık gelirken, hiperkeratoz kalın düzensiz yüzeyli plaklar şeklinde izlenir.(23) Eğer keratin tabakası tamamen ortadan kaldırılırsa alttaki epitelin sıklıkla punktuasyon gösterdiği görülür. Hinselmann bunu zemin lökoplakisi olarak tanımlamıştır.(15-38) Lökoplaki transformasyon zonu içinde ya da dışında olabilir. Dışında olduğunda; orijinal skuamoz epitelden köken almaktadır.

Lökoplaki ile ilgili önemli bir husus; alttaki epitelin kolposkopik olarak tahmin edilememesidir.(23) Topografik çalışmalar göstermiştir ki; tedavi gerektiren lökoplakiler transformasyon zonu dışındakilerdir ve bunların % 38 i CIN, % 62 si benign akantotik epiteldir.

4.2. Anormal vasküler görünüm:

Garip dağılımlı kaba dallanmalar yaparlar. Gelişimlerinden tümör anjiogenezis faktör sorumludur. Neoplastik dokuyu hızlı beslemek için hızlı proliferasyon olurlar. Sistemik olmayıp düzensiz dallanmalar gösterirler.(39) Kolposkopide değişik çaplarda asimetrik görünürler. Epiteli kaplayan birkaç hücre tabakası ile yüzeysel olarak doğarlar. Genellikle horizontal olarak seyrederler. Sıklıkla kısa dallanmalar yaparlar. İmmatür metaplazi ve karsinom bulgusu olabilirler. Görüldüğünde biyopsi yapılması zorunludur. (39) İnterkapiller mesafe ortalama 50 ile 200 mikrometre arasındadır. Displazi ağırlaştıkça mesafe artar. CIN I de ortalama 200 mikrometre iken, CIN II de 450-500 mikrometreye varabilir. (36,37,40)

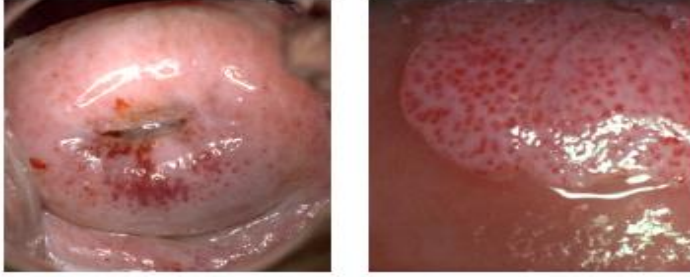


Şekil 9: Yeşil filtrede atipik vasküler yapıların görünümü

Puntuasyon: Puntuasyon, lökoplakinin keratin tabakası altında oluşabilir. Genellikle puntuasyon bez açıklıkları, naboti folikülleri ya da transformasyon zonunun diğer bulgularının olmadığı yüzeylerde görülür. Puntuasyon derecesi alttaki epitel anormalliğın derecesi ile paralel olarak değişir.(23) Puntuasyonun tipi kolposkopik değerlendirmede karar verdirici değere sahiptir.

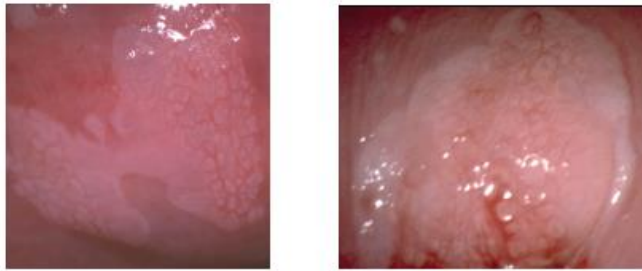
Pratikte tanısal değeri olan 2 tip puntuasyon vardır. İnce ve kaba puntuasyon. Her zaman mümkün olmasa da 2 tip arasında ayırım yapmayı sağlayan iyi tanısal kriterler vardır. Bu bulgular her zaman şüphe ile karşılanmalı ve biyopsi alınmalıdır. Genellikle ince puntuasyon eşit derecede ince mozaizm ile beraberdir.

İnce fokal punktuasyonlar enflamasyon nedeni ile olabilir, fakat iyodin testinden sonra bu alanlar iyodin tutarak sınırları kaybolur. Kaba punktuasyonda peteşiler daha belirgindir ve aynı zamanda geniş şekilde yayılmıştır. Asetik asit uygulamasından sonra kaba punktuasyonlar onu çevreleyen yüzey epitelinden belirgin farklı şekilde görülür.



Şekil 10: Punktuasyon

Mozaizm: İnce ve kaba olmak üzere ikiye ayrılır. İnce mozaizm keskin sınırlardan oluşmaktadır. Asetik asit uygulamadan önce görünüm nonspesifik olabilir ama bez açıklıkları ve retansiyon kistleri yoktur. Asetik asit uygulamadan sonra gri beyaz renk değişikliği belirgin görülür ve sınırlar netleşerek kan damarları daha az şüpheli olur. (23) Mozaizim soluk kırmızı çizgilerden oluşan bir ağ tarafından belirlenir. Genellikle mozaizmin ince ya da kaba olduğunu sınıflamak zor olup bu lezyonlar genellikle LGSIL tarafından oluşur.



Şekil 11: Mozaizm

Kaba mozaizm; mozaik paternin oldukça belirgin şekilde irregüler formu ile karakterizedir ve fissürler oldukça belirgindir. İzole bölgelerde de görülüp diğer lezyonlarla beraberlik gösterebilirler. Diğer lezyonlarla beraber olduğunda daha periferde yerleşik olan lezyonlar genelde LGSIL ya da sadece akantotik epiteldir.

Topografik çalışmalarda mozaizm ya da punktuasyon % 84 oranında transformasyon zonu dışında görülmüştür.

Transformasyon zonu dışındakilerde % 70 benign akantotik epitele % 30 CIN' a karşılık gelir . Transformasyon zonu içinde ise %80 CIN görülür. (41)

4.3. Atipik Transformasyon Zonu:

Atipik transformasyon zonu terimini; lökoplaki, punktuasyon ve mozaizm gibi tüm anormal kolposkopik bulguları pratik olarak gösteren kapsayıcı bir terim olarak kullanmak yanlıştır. Çünkü bu lezyonlar transformasyon zonu dışında da yer alırlar. Transformasyon zonu terimini kolumnar epitelin skuamoz epitele dönüşüğü alanlar olarak anlamak gerekir.(23) Bu alan ektopinin varlığı ile karakterizedir. Aksine skuamoz epitel içinde gerçekleşen potansiyel değişimler tahmin edilemez. Bu nedenle servikal kanserin bir atipik transformasyon zonundan kaynaklandığı terimi yanlıştır. Herhangi bir yanlış anlamadan kaçınmak için 'beyaz epitelle' eş anlamlı 'atipik transformasyon zonu' terimi kullanılmaya devam edilmektedir. (21,42,43)

Beyaz epitel genellikle normal transformasyon zonu gibi olmasına rağmen bir çok önemli farklılıklar gösterir. Bu nedenle transformasyonun belirteçleri (örneğin bez ağzları, retansiyon kistleri, rezidüel kolumnar epitel adaları) açısından skuamokolumar bileşke ile benzerdir fakat aşağıdaki özelliklerden bir ya da daha fazlası ile normalden ayrılır. (42)

- Asetik asit uygulaması öncesindeki sarı-kırmızı donuklaşan renk değişimi vardır.
- Asetik asit uygulaması ile kırmızıdan beyaza olan renk değişimi daha belirgindir.
- Bez açıklıklarının daralması
- Ara sıra zengin vaskülarite ile birlikte nadiren atipik damarların gözükmesi
- İyodin uygulamasından sonra çevresinin sınırlarını belirginleştirecek kadar hafif sarı renkte boyanma

Bu kriterler daima atipik epitel gelişimini göstermez. Transformasyon sadece hafif keratinizasyon ve uzamış stromal papilla olmadan akantotik epitele dönüşebilir ve bu nedenle kolposkopik olarak keratoz, mozaizm ya da punktuasyon gözlenmeyebilir. Normal ile karşılaştırıldığında akantotik epitel daha belirgin renk değişikliği gösterir ve orijinal skuamoz epitel ile olan sınırı daha belirgindir. Bu farklılıklara rağmen her zaman kolposkopik olarak akantotik epitel ve CIN ayırımını yapmak mümkün değildir.

4.4. Göze Çarpmayan İyodin Sarı Bölgeler:

Kolposkopik muayenede iyodin test kullanılırsa ve eklenirse iyi sınırlanmış iyot sarı alanlar görülecektir. Bu iyodin sarı alanlar diğer lezyonlarla beraber olabilir. Kolposkopik olarak göze çarpmayan iyoin sarı alanlar genellikle benign akantoik epitelden oluşmaktadır. Bu alanlarda neoplazi riski düşüktür. (23)

4.5. Erken İnvaziv Karsinom Bulguları:

Stroma içine yalnızca milimetrik boyutta ulaşmış karsinom koloskop ile görünmeyebilir. Bu alanlar daha çok CIN içerirler. Erken invaziv karinomun kolposkopik bulguları indirektir. Erken invaziv karsinom ihtimali lezyonun genişliği ile paralel olarak artar. Bununla beraber değişik tipte lezyonlar bir arada olduğu zaman erken invaziv karsinom riski de artmaktadır. Atipik vasküler yapılar olduğunda invazyon şüphesi vardır. Tamamı küçük olup kötü vaskülarite gösteren lezyonlar invaziv olabilir. Şaşırtıcı olarak; kolposkopik bulguların çok az olduğu erken invaziv karsinom vakaları da vardır. Mikroinvaziv karsinomanın belirlenmesi lezyonun genişliği ve lokalizasyonuna bağlıdır. Erken mikroinvaziv karsinom tamamen endoservikal kanal içinde ise herhangi bir bulguya rastlanmayabilir. Atipik damarların fokal toplanmasıyla karakterize ektoservikal lezyonlar yüksek derecede mikroinvaziv karsinom riski taşırlar. Atipik damarlar daima irregüler özelliktedirler ve kanamaya yatkındırlar. Bir miktar geniş vasküler yapılar lezyon dışında önemsiz çaprazlanmalar yapabilir ya da polipoid yapılar oluşturabilir. Eğer lezyon endoservikal kanala doğru gelişim gösteriyorsa kolposkopik olarak tanısı güçtür ama imkansız değildir. İnvazyonu tahmin edebilme ancak olgulardan alınan konizasyon mataryellerindeki histolojik ile kolposkopik bulguların dikkatli retrospektif analizi ile mümkündür. (23)

4.6. İnvazif Karsinoma:

Ektoserviksteki invaziv karsinoma çıplak gözle görülebilir. Tümör tamamen endoservikal kanal içinde olsa dahi kolposkopla görülebilir. Büyük tümörlere bağlı olarak ektoserviks görünümü bozulur. Ekzofitik lezyonlar geniş mantarsı tümörler gibi vajinaya sarkabilirler. Tersine endofitik lezyonlar sadece kırmızı ya da beyaz aşınmış alanlar olarak görülebilirler. Bunlar yüzeysel papiller yapıları ve atipik damarları sayesinde tanınabilirler. Yüzeyi ülser ve düz endofitik karsinomanın çıplak göz ya da kolposkopla tanısı güç olabilir.

Bu tip olgularda palpasyon ve Chrobak's saund'un kullanılması ayırmada değerli bilgiler verir. İnvazif karsinoma kısmen endofitik kısmen ekzofitik görülür. Çoğu eksternal osa yakın yerleşmeye eğilimlidirler. Yüzeyel invaziv karsinomlar sıklıkla karnibahar gibi düzensiz yarıkların olduğu yüzeyel görünüme sahiptirler. Eğer papilla bir dereceye kadar düzenli görünüme sahip ise ektopi ile karıştırılabilir.

Ülserasyon ve doku harabiyetinin derecesi çoğu büyümüş tümörlerde daha belirgindir. Bazen tümör sapsız ya da düz papilla şeklinde görülebilir.

Chrobak's saund'un kullanılması ve vasküler yapısı sayesinde benign papilladan ayırt edilebilir. Bir keratotik yüzey ile endofitik tümör daha ileri bir tanısal problem gösterebilir. Keratotik lezyonlardan biyopsi alınması ile hatalardan kaçınılabilir. Keratotik lezyonun histolojik doğasının kolposkop ile tahmini daha zordur, çünkü epitel keratin tarafından maskelenmiştir.

İnvaziv karsinom olguları atipik vasküler yapıların tanınması için iyi bir fırsattır. Bu asetik asit uygulamadan önce kuru bir gaz ile serviksin dikkatli bir şekilde temizlenmesiyle olur. İnvaziv lezyonlar asetik asit uygulaması ile daha belirgin olurlar.(23)

4.7. Adenokarsinoma İn situ ve Mikroinvaziv Adenokarsinoma:

Adenokarsinoma in situ ya da mikoinvaziv adenokarsinom düşündürecek kolposkopik bulgu yoktur. (44) Çünkü bu lezyonlar genellikle CIN la beraber görülür ve CIN' ın içerdiği kolposkopik değişimler izlenir. Ayrıca atipik glandüler epitel genellikle glandin kriptalarına lokalizedir. Yüzeyel olduğunda sıklıkla frajildir. Bir dereceye kadar geniş olan mikroyinvaziv adenokarsinoma nadiren kolposkop ile görülebilir fakat bu durumda skuamoz hücreli karsinomdan ayırt edilmesi güç olabilir. (23)

4.8. Kondilomatöz lezyonlar:

Serviksdeki düz kondilomatöz lezyonların tanımı kolposkopi için kritiktir.(46,47) Kondiloma accuminata genellikle kolposkopik olarak kolayca tanınır. Eksternal osdan izoledir, bununla beraber ekzofitik karsinomla karışabilir. Bu ikisini ayırmada 'Chrobak's saund' yararlı olabilir. Yüzeyel kondiomatöz lezyon klasik olarak papiller yapıdadır . Yapısal detayları keratin tarafından maskelenebilir.

Kondilomların renkleri keratinizasyonun derecesine göre değişir ve açık kırmızıdan beyaza kadar değişen renklerde görülebilir.

Daha yüksek büyütmelelerde kondilom içindeki damarlar virgül, tırbüşon ya da boynuzsu şekilde görülebilir ve bunlar göreceli olarak geniş çaplarından dolayı malignite şüphesi uyandırabilirler. Düz ve pürüzsüz olanlar hiperkeratozisin bir sonucu olarak tipik inci gibi görünme eğilimindedirler. Tipik ve atipik kondilomlar arasında şüpheli kriterler ortaya konmamıştır.(47)

Kaba mozaizm ve punktuasyon hem CIN hem de akantoik epitelde görülebilir. Schiller testinde; kondilomatöz lezyonlar ve aynı lezyonun yüzeyi farklı iyot tutma eğilimindedirler. Bu durum fokal keratin üretiminden kaynaklanabilir. Bu nedenle iyot tutulumu noktasaldır. Benzer görünümlü kondilomatöz ve nonkondilomatöz lezyonları anlayabilmek için Reid ve arkadaşları subklinik HPV enfeksiyonunu destekleyen bir sınıflama önerdiler.(45) İyodin pozitif lezyonlar; iyot uygulamasından önce inci benzeri yüzeylerinden başka nonspesifik bir şekilde de görülebilirler.

5. ALETLER:

5.1. Kolposkop:

Modern kolposkoplar 6 ile 40 kat büyütmeye izin verebilen mercek sistemi ile ışık sisteminden oluşmaktadırlar.(15) Modern ışık kaynakları tungsten ya da halojen ışıklardır. (36,37) Yeşil filtre kırmızı ışığı emerek vasküler yapıların siyah görünmesini sağlar. Kolposkopideki en önemli aksesuar yapı fotoğraflama ya da video ünitesidir.

5.2. Spekulum:

Vajina boyutlarına göre değişik boyutlarda seçilebilirler. Uygun bir servikal ve vajinal görüş sağlanmalıdır. Bu amaçla vajinal retraktörlerde seçilebilir.

5.3. Endoservikal spekulum:

Bu enstürman yalnızca endoservikal kanalın görüntülenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle multipar hastalarda en yararlı enstürmanlardandır.

5.4. Biyopsi forsepsleri:

Kevorkian, Tischler-Morgan, Mini-Townsend gibi forsepsler bulunmaktadır. Ayrıca endoservikal kanal küretajı için değişik çap ve uzunlukta keskin küretler de bulundurulmalıdır.

5.5. Diğerleri

- Sitoloji için ayre spatulası ve endoservikal fırça
- Pamuk ya da kare gaz

- Schiller solüsyonu
- Asetik asit solüsyonu
- Monsel solüsyonu

6. KOLPOSKOPİ NASIL YAPILIR :

İşlem esnasında tıpkı normal jinekolojik muayenede olduğu gibi vajina ve rahim ağzını görmeye yarayan spekulum kullanılır. İncelemede temel olarak değerlendirilen bölge rahim ağzının dış kısmını oluşturan hücre tabakası ile rahimin içine doğru uzanan kanalı oluşturan hücre tabakasının birleştiği bölgedir. Bu alana skuamokolumnar bileşke ya da transformasyon zonu denir. Rahim ağzı kanserleri bu bölgeden başlar. Tam olarak değerlendirilememesi yetersiz kolposkopidir.



Şekil 12 :Kolposkop ve punch biyopsi aleti

6.1. Pozisyon:

Hasta litotomi pozisyonunda yatırılır. Spekulumlarla serviks ve forniksler açığa çıkarılır.(20)

6.2. Direkt bakış:

Serum fizyolojik ile ıslatılmış bir gaz ile serviks nazikçe mukustan temizlenir. Önce çıplak gözle sonra kolposkop ile serviks vizüalize edilir. Multipar serviksin dudakları ters çevrilemeli bu sayede endoservikal kanalın aşağı kısmı görülmelidir. (23) Direkt bakışta renk değişiklikleri, normal doku ile lezyonlar arasındaki yüzeyel kontur ya da marjinler dikkatlice kaydedilmelidir.

6.3. Yeşil filtre ile bakış:

Vasküler yapıların daha net incelenmesini sağlar. Atipik damarlanmanın olup olmadığı araştırılır. Yöntem daha zor olmasına karşın, tecrübeli bir kolposkopist asetik asit testine göre daha yüksek oranla histolojik değişimi tahmin edebilir. Bu yöntem Kolstad tarafından geliştirilmiştir. (37)

6.4. Asetik asit testi:

Hinselmann servikal mukustan kurtulmak için % 3 lük asetik asit kullanmıştır. (48-49) Asetik asit mukus aglütinasyonuna neden olarak ortamdan uzaklaştırır. Serviksin temizliği kolposkopik muayenenin kalitesini artırdığı söylenmiştir. (23) Asetik asit kolumnar epitelin şişmesine neden olarak beyaz üzüm benzeri şekle dönüşmesine yol açar. Ayrıca anormal transfomasyon zonu lezyonlarının da tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. (50) Asetik asitin etkisi hücrenin içerdiği nükleer protein miktarına bağlı olduğundan ve anormal beyaz epitelde daha yüksek oranda protein olduğundan bu epitelde maksimum oranda asetik asit tutulumu olacaktır. Böylece ışığın geçişi engellenmiş olacaktır.

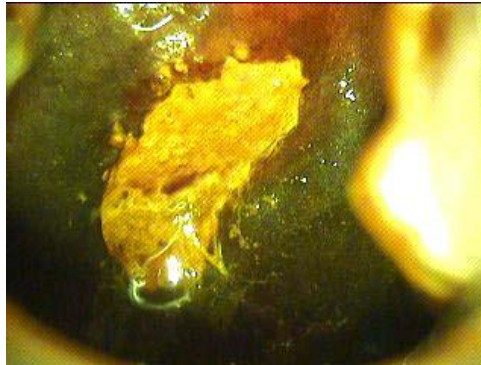


Şekil 13: Aseto-white epitel

6.5. Schiller testi:

İyodin testi ilk kez 1929 'da Schiller tarafından tanımlanmış ve kullanılmıştır. (49,51,52) O zamandan beri hala kullanılmaktadır.

Testin önemi hala tartışmalı olup bazı tecrübeli kolposkopistler tarafından kullanılmamaktadır. Glukojeni yoğun miktarda içeren normal skuamoz epitel tarafından tutulur, fakat kolumnar epitel ile anormal epitel tarafından tutulmamaktadır. (36,37,53)



Şekil 14: Schiller testi

6.6. Kolposkopik bulguların dökümantasyonu:

Kolposkopta bulunan bir fotoğraf makinesi ya da videokolposkop ile bulgular arşivlenmelidir.

6.7. Biyopsi:

Yalnızca kolposkopik muayene sonrasında biyopsi alınmalıdır. Bu lezyonun genişliğine göre punch biyopsi, LEEP ya da endoservikal küretaj şeklinde olabilir.

6.8. Punch biyopsi:

Kolposkopik kontrol altında biyopsi yapılacak alana doğru biyopsi forsepsi yönlendirilir. Kolposkopik muayenenin hedefi biyopsi alınacak hedefi belirlemedir.(23)

6.9. Loop diathermy excision:

Bu teknik sayesinde tanımlanan lezyonun tam eksizyonu ile tedavisi mümkün olabilmektedir. Hekime tek seferde gör ve tedavi et şansı tanımaktadır. Kesme ve koagülasyon aynı anda sağlanmaktadır. (54,55,56)

6.10.Endoservikal küretaj:

Daha çok skuamokolumnar bileşkenin yukarısındaki şüpheli edilen anormallikleri yakalamak için uygulanmaktadır.(57,58) İşlem ağrılıdır, hasta bu konuda uyarılmalıdır.

7.KOLPOSKOPİ ENDİKASYONLARI

- İnvaziv kanser şüphesi olan smearler
- Altı ay arayla 2 kez LSIL yada hafif diskaryoz/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear · HSIL , orta veya şiddetli diskaryoz
- Sürekli yetersiz smear
- Smealde glandüler lezyonların varlığı özellikle şiddetli glandüler atipi/adenocarcinoma in situ
- Menstrüasyon arası ve cinsel ilişki sırasında olan kanamalar
- Önceden cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak amaçlı
- Servikal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertilite tanısında
- Sitolojik değerlendirme imkanı olmayan merkezlerde tanı koymak amaçlı

KOLPOSKOPİ	KOLPOSKOPİK TERİM	KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜM
NORMAL BULGULAR	Orijinal çok katlı yassı epitel (OÇKYE)	-Pembe yüzeyli alan -Asetik asit uygulamasından sonra değişiklik yok
	Orijinal silindirik epitel (OSE)	-Asetik asit uygulamasından sonra üzüme benzer yapılar
	Fizyolojik transformasyon zonu	-Nobothi kistleri -Regüler damarlar
	Asetik asit beyazı**	-Yüzeyden kabarık olmayan -Yüzeyden kabarık
ANORMAL BULGULAR*	Punktasyon** (Noktalanma/Grund)	-kırmızı beneklenme -asetik asit uygulamasından sonra keskin sınırlı lezyon, iyot negatif alanlar vardır.
	Mozaizm** (Felderung)	-Mozaik görünümü, düzensiz damarlanma -Asetik asit uygulamasından sonra belirginleşir, iyot negatif alanlar vardır.
	Lökoplaki**	-Asetik asit uygulamasından sonra beyaz, keskin sınırlı lezyon, iyot negatif alanlar vardır.
	İyot negatif epitel	-İyot negatif alanlar bulunur.
	Atipik damarlanma	-Asetik asit uygulamasından sonra beyazlaşma -Spiral, düzensiz damarlanma
ŞÜPHELİ İNVAZİV KANSER		-Damar atipileri -Ekzofitik veya endofitik görünüm -Chrobak bulgusu
DİĞER BULGULAR	Beyaz olmayan mikropapiller yüzey	
	Ekzofitik kondilom	
	İnflamasyon	-Diffüz veya lokal ödemli ve kızamık epitel -Damarlanmanın artması, iyot negatif alanlar
	Atrofi	Lokal veya diffüz kanama odakları, subepitelyal damarlar görülebilir.
	Ülser (Erozyon)	
YETERSİZ BULGULAR	Görülemeyen transformasyon zonu	Yaşlılarda, kriyocerrahi stumdorf operasyonunda ve konizasyondan sonra görülür.
	Görülemeyen serviks	Histerektomiden sonra ve yaşlılarda görülür.

Tablo 4:Kolposkopik Bulgular

3.MATERYAL VE METOD

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı' na Ocak 2015 – Mart 2017 tarihleri arasında kolposkopik muayene için jinekoloji polikliniğine başvuran hastalardan kolposkopi ünitesine yönlendirilen olgular çalışmaya dahil edildi. Anormal servikal kanser tarama sonuçları ile kliniğimize başvuran hastalar içerisinde seçilen 120 kadın hastanın dosyası incelendi ve bu hasta grubundan kayıtları tam olan 119 hasta çalışmaya alındı. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' ndan Haziran 2017 tarihli, etik komite onayı alınarak çalışma yapıldı. Bu çalışma etik kurul onaylı, retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışma için seçilen hastalar randomize olarak seçildi. Kolposkopi endikasyonları smear sonucundan bağımsız olarak HPV 16 ya da 18 pozitifliği, herhangi bir tip HPV pozitifliği olan ASCUS, ASCUS'tan ileri her çeşit epitelyal hücre anormallığı, tekrarlayan yetersiz sitoloji ve servikte gross lezyon izlenmesini içermektedir. Kolposkopik incelemenin yeterli olabilmesi için transformasyon zonunun ve skuamokolumnar bileşkenin inceleme sırasında net olarak izlenmesi, eğer bir lezyon varsa lezyonun da tamamının görülebilmesi gerekmektedir.

Geçirilmiş servikal cerrahisi ve servikal preinvaziv/invaziv lezyon öyküsü olan, gebe olan ve histerektomili olgular çalışmaya dahil edilmedi. Smearler servibrush ile alındı ve lam üzerine yayılarak 25-30 cm. uzaklıktan püskürtülen sprej ile fiske edildi ve incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Smearler üniversitemiz patoloji bölümünde çalışmakta olan 3 uzman patoloj tarafından tarafından Bethesda derecelendirme sistemiyle değerlendirildi.

Kolposkopik muayeneler 40 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Carl Zeiss marka kolposkopi aleti ile yapıldı. Kolposkopi tüm olgulara kliniğimizde çalışmakta olan 9 farklı asistan doktor tarafından %3-5 lik asetik asit uygulanarak beyaz ışık ve yeşil filtre kullanılarak yapıldı. İnceleme sırasında hasta jinekolojik muayene masasına alınarak muayene pozisyonunda spekulum ile ilk olarak serviks değerlendirildi. Servikal mukus temizlendikten sonra serviks 15 kat büyütmede öncelikle incelendi. Gross lezyon varlığı açısından değerlendirildi. Ardından yeşil filtre ile anormal damarlanma olup olmadığı değerlendirildi.

Ardından servikse sırasıyla önce asetik asit tatbik edilip ardından lugol tatbik edilerek incelendi. Aseto-white alan, lugol negatif alan, anormal damarlanma, gross lezyon, lökoplaki, mozaik patern, punktuasyon gibi bir anormallik izlenirse bu lezyonların izlendiği yerlerden biyopsi yapıldı. Eğer kolposkopik inceleme yeterli ise ve görünür bir şüpheli alan yoksa biyopsi yapılmasına gerek olmadığı düşünülse de her hastadan 4 kadrant biyopsi alındı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara smear sonuçları ile bu sonuçların araştırılması için smear sonucuna göre mevcut seçenekler, konulan histolojik tanı, tedavisi ile takibi ve bu araştırma konusunda gerekli bilgiler verildi. Tüm hastalardan onam alındı.

Fakat kolposkopik inceleme subjektif bir değerlendirme şekli olup bahsedilen şüpheli bulguların fark edilebilmesi deneyim gerektirmektedir, özellikle kolposkopi deneyiminin sınırlı olduğu ve kısıtlı sayıda kolposkopi yapılan yerlerde inceleme esnasında bu anormallikler gözden kaçabilir ve böylece servikal patolojiler tanınamayabilir. Bu nedenle bazı büyük cemiyetler kolposkopik inceleme normal bile olsa 4 kadrant rutin servikal biyopsi alınmasını önermektedir. Bizim kliniğimizde de bu protokol uygulanmakta, kolposkopi sırasında lezyon izlenirse bu bölgelerden, izlenmezse de birkaç yerden rutin servikal biyopsi yapılmaktadır. Bu çalışmada kolposkopide lezyon izlenmediği halde servikal biyopsi alınan hastalarda servikal intraepitelyal neoplazilerin sıklığının değerlendirilmesi amaçlandı. Bulgular kaydedilerek şüpheli alanlardan biyopsi alındı. Transformasyon hattının tamamı ya da bir bölümünün izlenmediği olgularda endoservikal küretaj uygulandı. Aseto-white epitel, mozaik patern, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan kevorkeyan servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde laboratuvara gönderildi. Biyopsi sonuçlarına göre hastalara takip veya tedavi kararı verildi.

Elde edilen sitolojik bulgular normal, inflamatuvar, düşük dereceli sitolojik anormallikler (ASCUS/LSIL), yüksek dereceli lezyonların dışlanmadığı atipik skuamöz hücreler (ASC-H) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlar (HSIL) olarak 4 grupta sınıflandırıldı.

Kolposkopik bulgular normal kolposkopik bulgular, yetersiz kolposkopi, premalign/malign lezyonlar için negatif bulgular (tipik kolposkopik bulgular, servisit, metaplazi, polip, ektropi) ve anormal (atipik) kolposkopik bulgular (CIN1, CIN2/3ve invaziv kanser şüphesi) olarak sınıflandırıldı.

Patolojik raporlar, anormal (CIN 1, CIN2/3, invazivkarsinom) ve normal (servisit, metaplazi, servikal polip ve diğerleri) olarak gruplandırıldı.

Çalışmamız da anormal servikal smear sonucu ile başvuran hastalardan kolposkopik muayene sırasında lezyon görülme bile 4 kadran biyopsi alındı. Her zaman servikal patolojilerin kendini lezyon olarak göstermeyebileceğini tespit etmek amaçlandı. Lezyon olmasa bile kolposkopi sonucu yapılan biyopsi sonuçlarında atlanabilecek patolojik sonuçlar olduğu bilgisine ulaşıldı. Servikal kanserlere sebep olabilecek patolojileri atlamamak için 4 kadran biyopsinin yararlı olduğu sonucuna ulaşıldı.

3.1. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences), çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart sapma, Frekans, Mod) kullanıldı.

Ayrıca parametrik test koşulları incelenerek verilerin dağılımı kontrol edilmiştir. Verilerin normalliğinin belirlenmesinde Shapiro-Milk ve Kolmogorov-Smirnov testlerinden yararlanıldı. Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda Logistic Regression, normal dağılım göstermemesi durumunda ise Chi-Square testi kullanıldı. Veriler incelenirken karşılaştırma amacı ile Çapraz Tablo kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza alınan 119 hastanın öncelikle demografik bilgileri incelendi. Yaş ortalamaları ,medeni halleri,doğum sayıları ve hangi yolla doğum yaptıkları bilgileri değerlendirildi. Olguların yaşları 26-67 arasında değişmekte olup 23 tanesi 25- 35 yaşları arasında (19,3),41 tanesi 36-45 yaşları arasında (34,5) ,35 tanesi 46-55 yaşları arasında (29,4), 20 tanesi 56 yaş ve üzerinde(16,8) olmak üzere 119 hasta değerlendirmeye alındı. Olguların medeni halleri değerlendirildiğinde %90,4 (n=104) tanesi evli ,%5 (n=6) bekar ve %7,6 (n=9) tanesi duldu.

YAS	SAYI	YÜZDELİK
25-35 yas arası	23	19,3
36-45 yas arası	41	34,5
46-55 yas arası	35	29,4
56 ve yukarısı	20	16,8
Total	119	100,0

Tablo 5: Olguların Demografik Özellikleri 1

Olguların demografik özelliklerinden medeni halleri değerlendirildiğinde %90,4 (n=104) tanesi evli ,%5 (n=6) bekar ve %7,6 (n=9) tanesi duldu.

MEDENİ HAL	SAYI	YÜZDELİK
BEKAR	6	5,0
EVLI	103	86,6
DUL	9	7,6
2 DEN FAZLA EVLI	1	0,8
Total	119	100,0

Tablo 6: Olguların Demografik Özellikleri 2

Gravida sayıları da 0 ile 7 arsında değişmekte olup ortalaması 2.28 ± 1.45 , medyanı 2 idi. Olguların %13,4 (n=16) gravida 0 olanlar, %15 (n=12,6) gravida 1 olanlar, %27,7 (n=33) gravida 2 olanlar, %21,8 (n=26) gravida 3 olanlar ve %24,4 (n=29) gravida 4 ve üzeri olanlar oluşturmaktadır. Doğum şekillerinden sadece sezaryen ile doğum yapanlar kendi içinde değerlendirildiğinde sezaryen ile doğum yapan 20 hastanın %50 sinde en az 1 normal doğum sonrası sezaryen olduğu verisine ulaşıldı. Sezaryen ve normal doğum yapan hastalarla sadece sezaryen ile doğum yapan hastalar karşılaştırıldığında histopatolojik tanı açısından fark saptanmadı. Her iki hasta grubunda karşımıza en sık çıkan patolojik tanı kronik servisit ve LSİL oldu. Yalnızca sezaryen ile doğum yapan 1 hastada karsinoma in situ saptandı. Nullipar hastalar değerlendirildiğinde ise bu 20 hastanın patolojik tanıları 11 LSİL, 3 kronik servisit, 3 normal 2 CIN 2, 1 karsinoma in situ olarak raporlandı.

GRAVIDA	SAYI	YÜZDELİK
GEBE KALMAMIS	16	13,4
1 DEFA GEBE KALMIŞ	15	12,6
2 DEFA GEBE KALMIŞ	33	27,7
3 DEFA GEBE KALMIS	26	21,8
4 VE UZERI	29	24,4
Total	119	100,0

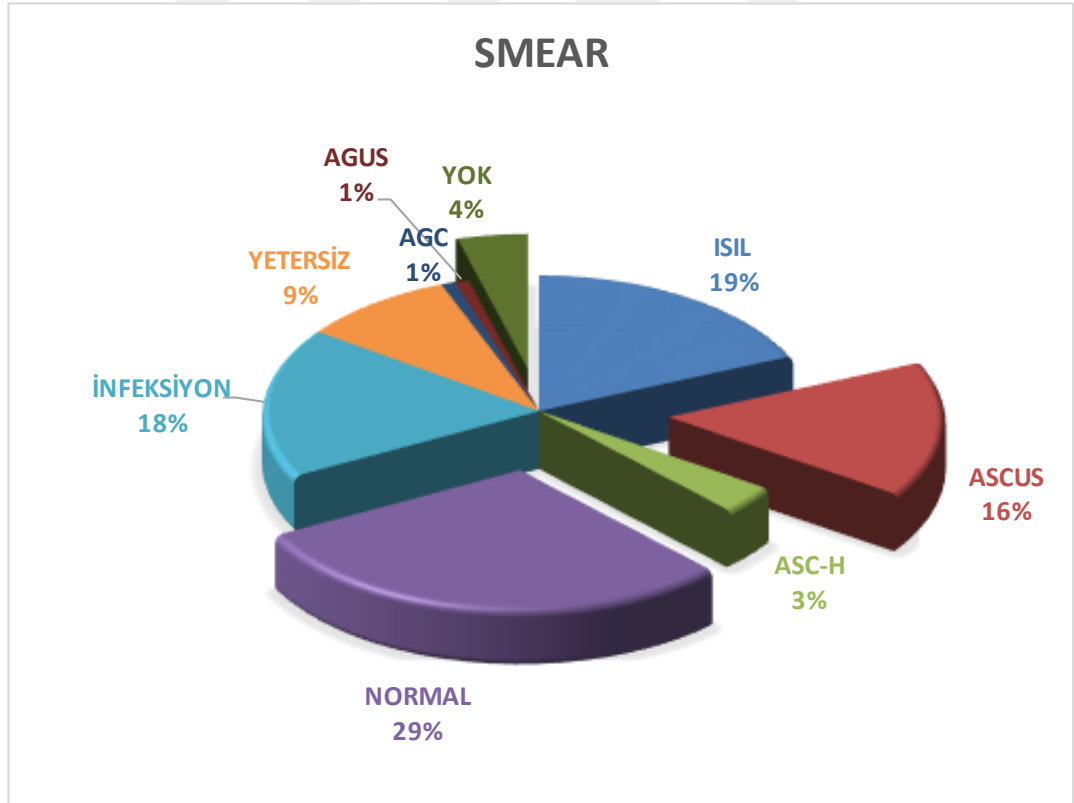
Tablo 7: Olguların Demografik Özellikleri 3

Çalışma grubumuz küçük olmasına rağmen smear sonuçları çeşitlilik gösterdi ve en yüksek dereceli histopatolojik tanıları alan hastaları smear sonucu ASCUS gelen grup oluşturdu. Olguların smear sonuçları incelendiğinde %18,5 (n=22) LSİL, %16 (n=19) ASCUS, %3,4 (n=4) ASC-H, %29,4 (n=35) normal, %17,6 (n=21) enfeksiyon, %9,2 (n=11) yetersiz smear, %0,8 (n=1) AGC, %0,8 (n=1) AGUS, %4,2 (n=5) ise smear sonucu yoktu.

SMEAR	SAYI	YÜZDELİK
ISIL	22	18,5
ASCUS	19	16,0
ASC-H	4	3,4
NORMAL	35	29,4
ENFEKSİYON	21	17,6
YETERSİZ	11	9,2
AGC	1	0,8
AGUS	1	0,8
YOK	5	4,2
Total	119	100,0

Tablo 8: Smear Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Olguların hiçbirinde kondilom izlenmedi.

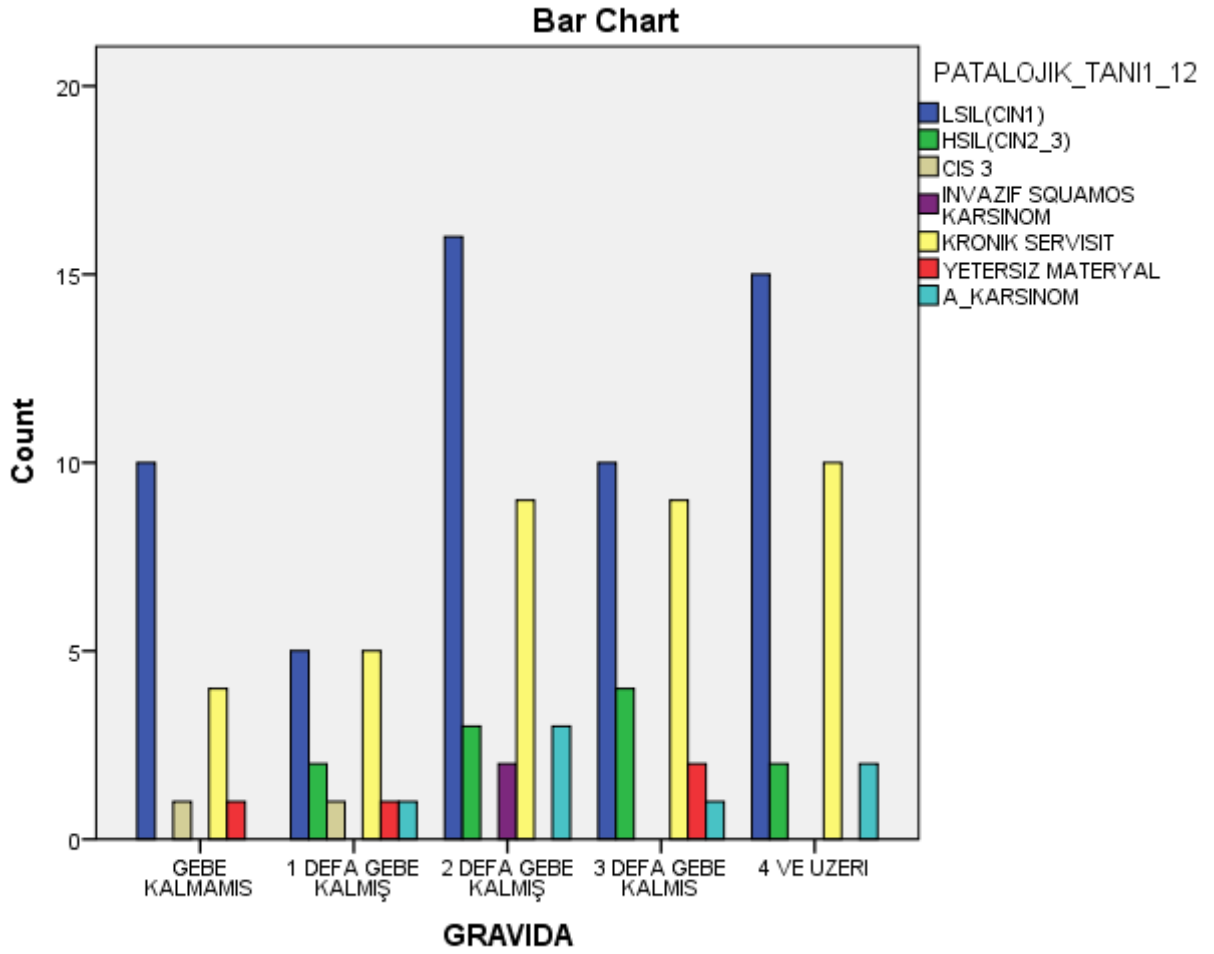


Grafik 1: Olguların Sitoloji Dağılımları

Olgulara yapılan kolposkopik muayenelerden 115 tanesi yeterli olarak değerlendirildi. Yapılan kolposkopilerin hiçbirinde gross lezyon, mozaik paten ve punktuasyon izlenmedi. Olguların % 15,1 (n=18) 'inde saat 12 yönünde aseto-white alan izlendi.%2,5 (n=3) anormal damarlanma ,% 7,6 sı (n=9) lugol negatif alan izlendi. Çalışmamızda gravida sayısı arttıkça kronik servisit olgu sayısının artmış olduğunu saptadık.

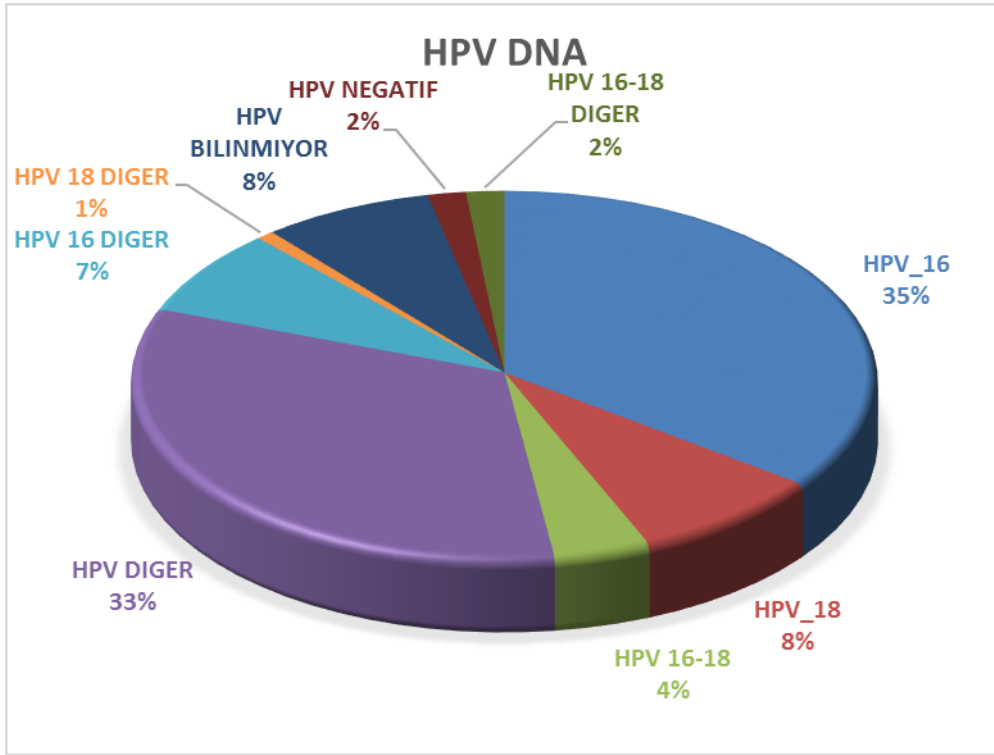
Olgularımızın %16 (n=19)'nı smear sonucu ASCUS olan hastalar oluşturmaktadır. Sitoloji sonucu ASCUS gelen ve kolposkopi için uygun olan hastaların hiç birinde kolposkoik bulgu saptanmamış olup kolposkopi negatif olarak değerlendirilmişlerdir. Kontrol amaçlı 4 kadran biyopsi alınmıştır. Patolojik tanılar incelendiğinde %4.2 (n=5) kronik servisit, %5.9 (n=7) LSİL ve %4.2 (n=5) CIN 3 %0.8 adenoskuamoz karsinom,%0.8 (n=1) skuamoz hücreli karsinoma in situ olarak değerlendirilmiştir.

Smear sonuçlarına bakıldığında sonuçları normal ve enfeksiyon gelenler patolojik olmayan smear sonucu olarak değerlendirildi. Smear sonuçlarından 35 tanesi normal ve 21 tanesi enfeksiyondur. Smear sonucu selim gelen 56 (%47.1) hastadan 30 tanesi (%25) CIN I ,5 tanesi (%4,2) CIN II-III olarak raporlanmıştır. CINII ve III gelen 5 hastayı daha çok smear sonuçları enfeksiyon gelen hastalar oluşturmuştur. Bu hastaların HPV DNA sonuçları karşılaştırıldığında ise %1.7 (n=2) HPV 16 pozitif ,%2.4 (n=3) HPV 16 ve 18 pozitif olarak gelmiştir.



Grafik 2 : Gravida sayısına göre patolojik tanı dağılımı

HPV 16 ve 18 olguların smear sonucuna bakılmaksızın hepsine kolposkopi yapıldı. Olguların %35,3(n=42) HPV 16 pozitif, %32,8(n=39) HPV diğer, %8,4 (n=10) HPV 18, %7,6 (n=9) HPV bilinmiyor, %7,6(n=9) HPV 16 ve diğer, %4,2 (n=5) HPV 16-18, %1,7(n=2) HPV negatif, %1,7(n=2) HPV 16/18 ve diğer, %0,8(n=1) HPV 18 ve diğer pozitif olarak değerlendirildi. Tanılar geriye dönük incelendiğinde ise HPV 16 pozitif hastalardan alınan biyopsi sonuçlarının daha yüksek dereceli patolojik tanılar olduğu saptandı.



Grafik 3:Olguların HPV DNA dağılımları

Çalışmamızda elde edilen verilere göre %47,1(n=56) LSİL, %31,1 (n=37) kronik servisit ,%9,2 (n=11) HSİL ,%5,9 (n=7) adenokarsinom ,%3,4 (n=4) yetersiz materyal ,%1,7(n=2) karsinoma in situ ve %1,7 (n=2) skuamoz karsinom olarak raporlandı.

Yaş gruplarına göre patolojik tanılar değerlendirildiğinde en sık 46-55 yaş grubu arası olgularda rastlanmıştır. Bu yaş grubunda karşımıza çıkan en sık patoloji LSİL ve kronik servisittir.46-55 yaş grubu popülasyonda LSİL %13,4 (n=16) ,kronik servisit %9.2 (n=11) olarak değerlendirilmiştir.

25-35 yaş grubunda %5,9 (n=7) kişiden kronik servisit ,%9,2 (n=11) LSİL ,%1,7 (n=2)HSİL ve %1,7 (n=2) karsinoma in situ ve ,%0.8 (n=1) adenokarsinom olgusuna rastlanmıştır.

36-45 yaş grubunda %1,7 (n=2) yetersiz materyel ,%11,8 (n=14) kronik servisit ,%15,1 (n=18) LSİL,%1,7(n=2) HSİL,%1,7 (n=2) invaziv skuamoz karsinom ,%2,5 (n=3) adenokarsinom tespit edilmiştir.

46-54 yaş grubunda %0,8 (n=1) yetersiz materyal ,%4,2 (n=5) kronik servisit ,%13,4 (n=16) LSİL ,%3,4(4) HSİL ,%2,5 (n=3) adenokarsinom tespit edilmiştir.

56 yaş ve üzerinde %0,8 (n=1) yetersiz materyal ,%4,2 (n=5) kronik servisit ,%9,2 (n=11) LSİL ,%1,7 (n=2) ,%2,5 (n=3) HSİL saptanmıştır.

Karsinom tanıları yaşı artışına göre artış göstermemiştir ve anlamlı farklılık bulunmamıştır.

	Yetersiz materyal	Kronik servisit	LSİL	HSİL	KARSİNOMA İNSİTU	İNVAZİF SKUAMUZ KARSİNOM	ADENOKARSİNOM
25-35	0	7	11	2	2	0	1
34-45	2	14	18	2	0	2	3
46-54	1	11	16	4	0	0	3
56 ve üzeri	1	5	11	3	0	0	0

Tablo 9:Yaş Gruplarına Göre Patolojik Tanılar

Her hastadan 4 kadran biyopsi alındı.Saat 9 hizasında anormal damarlanma olanlardan alınan biyopsi sonucunda %1,7 (n=2) LSİL ve 0,8 (n=1) kronik servisit gelmiştir.

Anormal Damarlanma	Yetersiz materyel	Kronik servisit	LSİL	HSİL	KARSİNOMA İNSİTU	İNVASİF SKUAMAZ KARSİNOM	ADENOKARSİNOM
Saat 9	0	1	2	0	0	0	0
Saat 3	0	0	1	0	0	0	0
Saat 6	0	0	1	0	0	0	0
Saat 12	0	0	2	0	0	1	0

Tablo 10: Anormal Damarlanma Görülen Kadranlarda patoloji Sonuçları

Çalışma içinde kolposkopik muayene yapılan hastalardan 3 tanesinde belirli kadranlarda anormal damarlanma görülmüştür. Bu hastalardan lezyon izlenmeyen diğer kadranlardan da biyopsi alınarak karşılaştırma yapılmıştır. Saat 3 hizasından görülen anormal damarlanmadan alınan biyopside %0,8 (n=1) LSİL, aynı hastadan alınan diğer kadranlardan ise kronik servisit tanısı olarak karşımıza çıkmıştır. Saat 6 hizasında alınan biyopside %0,8 (n=1) LSİL, aynı hastanın servikal biyopsisinde diğer kadranlarda lezyon görülmemesine rağmen tüm kadranlar LSİL'dir. Saat 12 hizasında anormal damarlanma olanlardan alınan biyopsi sonucunda %1,7 (n=2) LSİL ve 0,8 (n=1) invaziv skuamöz karsinom diğer kadranlarda lezyon olmamasına rağmen saat 6 hizasında aynı servikteki biyopsiden CIN 3 gelmiştir.

LUGOL NEGATİF ALAN	Yetersiz materyel	Kronik servisit	LSİL	HSİL	KARSİNOMA İNSİTU	İNVASİF SKUAMAZ KARSİNOM	ADENOKARSİNOM
Saat 3	0	4	5	1	0	0	0
Saat 6	0	1	6	0	0	0	0
Saat 9	0	0	2	0	0	0	0
Saat 12	0	3	9	1	0	0	0

Tablo 11: Lugol Negatif Görülen Kadranlarda patoloji Sonuçları

Elde edilen patolojik tanıları kadranlara göre incelendiğinde her kadrardan alınan lugol negatif alanlarda LSİL tanısı olarak karşımıza çıkmıştır.

Lugol negatif alan izlenen 10 hastanın farklı kadrانlarından alınan patolojik tanıları incelendiğinde ise %4,2 (n=5) LSİL, %3,4 (n=4) kronik servisit, %0,8 (n=1) HSİL saat 3 hizasında lugol negatif alanlardan alınan biyopsi sonucunda karşımıza çıkmıştır. Saat 6 hizasında %5 (n=6) LSİL, %0,8 (n=1) kronik servisit, Saat 9 hizasında %1,7 (n=2) LSİL ve Saat 12 hizasında %2,5 (n=5) kronik servisit, %7,5 (n=9) LSİL, %0,8 (n=1) HSİL tespit edilmiştir. Saat 3 ve 12 hizasında HSİL görülen hastanın lezyon izlenmeyen kadrانlardan alınan biyopsi sonucu kronik servisit gelmiştir.

ASETO-WHITE ALAN	Yetersiz materyel	Kronik servisit	LSİL	HSİL	KARSİNOMA İNSİTU	İNVAZİF SKUAMOZ KARSİNOM	ADENOKARSİNOM
Saat 3	0	6	10	2	1	0	0
Saat 6	0	3	8	1	0	0	0
Saat 9	0	3	3	1	0	0	0
Saat 12	0	3	1	1	0	0	0

Tablo 12: Aseto-White Epitel Görülen Kadranlarda Patoloji Sonuçları

Aseto-white alan görülen 19 hastadan yapılan 4 kadrان biyopside ise saat 3 hizasında aseto-white görülen hastalardan gelen histopatolojik tanıları %2,5 (n=3) kronik servisit, %8,4 (n=10) LSİL, %1,7 (n=2) HSİL, %0,8 (n=1) karsinoma in situ, Saat 6 hizasında %2,5 (n=3) kronik servisit, %6,8 (n=8) LSİL, %0,8 (1) HSİL, Saat 9 hizasında %2,5 (n=3) kronik servisit, %2,5 (n=3) LSİL, %0,8 (1) HSİL, Saat 12 hizasında %2,5 (n=3) kronik servisit, %0,8 (n=1) LSİL, %0,8 (1) HSİL tespit edilmiştir.

Saat 6 hizasında HSİL gelen hastada kolposkopi sırasında saat 9 hizında da aseto-white epitel izlenmiştir ve patolojik tanı HSİL olarak raporlanmıştır fakat saat 3 ve 12 hizasında tutulum olmamış olup yapılan servikal biyopsi sonucunda her iki kadrandan LSİL gelmiştir.

Saat 3 hizasında aseto-white epitel izlenen hastalardan histopatoloji karsinoma in situ gelen hastanın lezyon izlenmeyen diğer kadrانlarından yapılan biyopsi sonucu ise HSİL'dir.

Saat 12 hizasında aseto-white epitel görülen ve histopatolojisi HSİL gelen hastanın diğer kadrانlardan yapılan biyopsisinde saat 3 ve 6 kronik servisit 9 ise LSİL gelmiştir.

Yapılan biyopsilerden 4 kadranda hiçbir patoloji saptanmayan hastaların %38.7 (n=46) LSİL,%9.2 (n=11) HSİL,%27,8 (n=33) kronik servisit,%4,2 (n=5) adenokarsinom,%2,5 (n=3) invaziv skuamoz karsinom ve %1,7 (n=2) karsinoma in situ rastlanmıştır.

	LSİL	HSİL	KRONİK SERVİSİT	İNVAZİF SKUAMUZ KARSİNOM	KARSİNOMA İN SİTU	ADENO KARSİNOM
Kolposkop Negatif Hastalar	46	11	33	3	2	5
Toplam	46	11	33	3	2	5

Tablo 13: Kolposkopi Negatif Hastalarda Karşılaşılan Patolojik Tanılar

119 hastanın 19 tanesi ASCUS , 22 tanesi LSİL gelmiştir. ASCUS'lu olguların %5.9(n=7) CIN I ve %4.2 (n=5) CIN 3 %0.8 adenoskuamoz karsinom , %0.8 (n=1) skuamoz hücreli karsinoma in situ olarak değerlendirilmiştir. LSİL gelen vakaların %8.4(n=10) CIN I,%3.4(n=4) CIN II,%0.8(n=1) karsinoma in situ gelmiştir.

Kolposkopi sonucu LSIL gelen hastaların 10 tanesinde sitoloji sonucuda LSİL gelen hastalar oluşturmaktadır. Sitoloji LSİL olan hastaların kalan kısmının patolojik tanısı ise kronik servisit gelmiştir. Patolojik tanıları HSİL gelen hastaların çoğunluğunu ise sitoloji sonucu ASCUS gelen hastalar oluşturmaktadır. 3 hastanın ise smear sonucu normal olmasına rağmen histopatolojik tanısı HSIL gelmiştir.

HSIL ve daha yüksek dereceli patolojik tanı alan ve kolposkopik muayene sırasında hiçbir lezyon görülmemesine rağmen biyopsi alınan hastalarda ağırlıklı olarak HPV 16 pozitifliği dikkat çekmiştir. Bu 21 hastanın 15 tanesinde HPV 16 pozitifliği 1 tansine buna ek olarak 18 pozitifliği eşlik ettiği, kalanları ise HPV diğer dediğimiz servikal neoplazilere daha az sıklıkla sebep olan hpv türleri olduğunu saptandı.

HPV pozitifliği bilinmediği halde kolposkopi için uygun olan ve kolposkopi yapılan hastalarda kolposkopi bulguları negatif gelmesine rağmen 1 adenokarsinom, 1 tane invaziv skuamöz karsinom tanısı alan olgumuz vardır.

Kolposkopik incelenme için aday olan hastalarda servikal patolojilerin atlanmaması adına 4 kadran biyopsi yaptığımız çalışmamız da gösteriyor ki muayene sırasında hiçbir lezyon izlenmemesine rağmen 21 hasta HSİL ve üzerinde tanı almıştır. Bu da incelenen hastaların %17,6 'sını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda lezyon üzerinden aldığımız biyopsilerin patolojik tanılarını lezyon olmayan alanlardan aldığımız biyopsi sonuçlarımızla karşılaştırdık. Bu karşılaştırmada lezyon olmayan hastalardan aldığımız 4 kadran biyopsi sonuçlarında malign sonuçlara lezyon izlenmeyen olgularda daha sık karşılaştığımızı tespit ettik. Bu durum her hastadan 4 kadran biyopsi almanın atlanabilecek maligniteler açısından anlamlı olduğunu gösterdi.

5. TARTIŞMA

Servikse ait patolojileri tespit etmek için kullanılan tarama testleri ile servikal kanserin ve preinvaziv epitelyal neoplazilerin erken tanı ve tedavisi mümkün olmuş serviks kanserine ait ölüm oranları önemli ölçülerde azalmıştır. Smear sonuçlarının değişen oranlarda (% 6-50) yalancı negatiflik göstermesi yeni tanı yöntemlerinin aranmasını sağlamıştır. Kolposkopi ve pap smear, servikse ait patolojileri göstermede birbirini tamamlamaktadır ve kolposkopi, iyi bir göz tarafından yapıldığı takdirde servikal histopatoloji kadar değerlidir. Histopatolojik tanı, kolposkopik bulguları doğrulamak için yapılır. LGSIL ve HGSIL smear sonucu olan bütün olgulara acil kolposkopi ve kolposkopik görünüme göre biyopsi yapmak gereklidir. (103,104) Sınırdaki değişimi olan olgularda ise güncel yaklaşım, 6 ay sonra kontrol smear tekrarıdır. (105)

Kolposkopi tanı testi olarak kullanılamaz, aynı kolposkopistin farklı muayenelerinde farklı bulgular olabileceği gibi farklı kolposkopistlerin muayeneleri arasında da çeşitlilik görülmesi şaşırtıcı bir durum değildir. Sıklıkla yetersiz kolposkopik muayene, basit HPV enfeksiyonları gibi kolposkopide çözümü zor olan durumlar ya da normal bir kolposkopik muayene sağlandığı zaman bile histolojik değerlendirmeyi gerektirecek durumlar ile karşılaşılabilir. (106)

119 hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda Ocak 2015 Mart 2017 tarihleri arasında kliniğimizde 9 asistan doktor çalışmaktaydı. Kliniğimiz 3. basamak bir sağlık kuruluşu olgu için ve Bolu ili genelinde kolposkopi cihazı sadece hastanemizde bulunduğundan dolayı kolposkopik muayene hastanemizde yapılmaktadır. Ocak 2015 itibarıyla HPV DNA taramasının ASM'lerde yapılmaya başlamasını takiben rutin olarak kolposkopik inceleme uygulanma başlanmıştır. Kolposkopi kullanımı öncesinde asistan eğitimi sunum şeklinde yapıldı. Asistan eğitiminde kolposkopinin endikasyonları anlatıldı. Lezyon olan alanların görünümleri ile ilgili örnek resimler incelendi. Biyopsi alınış şekli ile ilgili bilgiler verildi. Anormal Smear sonucu ve Hpv DNA sonuçlarına göre başvuran hastalardan kolposkopi için uygun olanlar ASCP klavuzuna göre belirlendi.

Kolposkopik muayene sırasında tıpkı normal jinekolojik muayenede olduğu gibi vajina ve rahim ağzını görmeye yarayan spekulum kullanıldı. Kolposkop ile rahim ağzı ve vajina gözlemlendi. Temel olarak değerlendirilen bölge rahim ağzının dış kısmını oluşturan hücre tabakası ile rahimin içine doğru uzanan kanalı oluşturan hücre tabakasının birleştiği transformasyon zonu olarak adlandırılan bölge incelendi.

Bu bölgenin tam olarak değerlendirilememesi durumu yetersiz kolposkopi olarak değerlendirildi. İlk olarak rahim ağzı serum fizyolojik ile temizlendikten sonra kolposkopta yeşil ışıkla yapıldı. Düzensiz (atipik) damarlanma izlenen bölgelerden biyopsi alındı. İleriki değerlendirmeler için rahim ağzına %3-5 lik asetik asit tatbik edildi. Uygulama alanında anormal hücreler barındıran bölgeler varsa bu bölgeler beyaz renge dönüştüğü görüldü. Bu bölgelere aseto-white bölge olarak değerlendirildi. Bu bölgelerden biyopsi alındı. İnceleme alanındaki ülser lezyonlardan da biyopsi alındı. Lugol solüsyonu adı verilen bir iyot solüsyonu ile incelemeye devam edildi. (Schiller testi) Lugol solüsyonu ile boyanmayan alanlar anormal alanlar olduğu için biyopsi alındı. Alınacak biyopsi sayısı kolposkopi de sağlanan bulgulara bağlı olarak değerlendirildi. Kliniğimizde kolposkopi son yıllarda yapılan bir uygulama olması nedeniyle anormal smear sonucu ile gelen kolposkopiye uygun hastalar seçilerek her hangi bir patoloji atlanmaması ve klinik deneyimin artması amacıyla her hastadan rutin 4 kadran biyopsi alınması kararlaştırıldı. Hastalara rahim ağzı biyopsisinin fazla ağrılı bir işlem olmadığı , biyopsi esnasında rahim kasılması olabileceğinden adet ağrısına benzer hafif bir ağrı hissedilebileceği , biyopsi sonrasında hafif kanama olmasının normal bir durum olduğu bilgisi verildi. İşlem sonrası biyopsi alanlarına bir süre bastırılarak veya özel solüsyonlar sürülerek kanama durduruldu. Servikal kanser tarama programlarının ülkemiz genelinde yeni kullanıma girmiştir. Bu program kapsamında kolposkopi için uygun hastalardan klinik olarak yeterli deneyimimiz olmaması sebebiyle ve patolojik tanıların atlanmaması açısından her hastadan rutin 4 kadran biyopsi alındı. Kolposkopi yapılacak hastalardan medeni halleri , sigara kullanımları ,gravida , parite sayıları doğum şekilleri lezyon varlığı ile ilgili bilgiler alındı. İncelenen hastaların % 56 sının sigara kullandığı bilgisine ulaşıldı.

Çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışma olduğu için geriye dönük eksik bilgiler hastaların hastane bilgi sistemi üzerindeki kayıtlarından tamamlandı.

Olguların 20 tanesinde hiç gebelik izlenmedi. Bu nullipar hastaların histopatolojik tanıları incelendiğinde 15 tane LSİL , 3 tanesi kronik servisit ,1 tanesi CIN 2 ve 1 tane karsinoma in situ gelmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar bize hiç doğum yapmamış olmanın servikal kanser riskini önlemediği sonucuna ulaşmamızı sağladı.

Parite sayıları ve doğum şekillerini incelediğimizde ise 10 hastanın sadece sezaryen ile doğum yaptığı 77 hastanın ise sadece normal doğum ile doğum yaptığı tespit edilmiştir. Normal vajinal doğum ile doğum yapan hastalardan 2 ve üzeri doğum yapan hastalarda kronik servisit oranlarının patolojik tanı olarak daha sıklıkla karşımıza çıkmış olduğu sonucuna ulaştık. Parite sayılarını tek başına incelendi. Elde edilen verilere göre parite sayısı 0 ile 7 arasında değişmekteydi. Parite sayısı 4 ‘ün üstünde olanlar hastaların %24 ünü oluşturdu. Çalışmamızda parite sayısındaki artış ile servikal neoplazi görülme sıklığı arasında bir bağlantı bulamadık bunun vaka sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Doğum şekillerinden sadece sezaryen ile doğum yapanlar kendi içinde değerlendirildiğinde sezaryen ile doğum yapan 20 hastanın % 50 sinde en az 1 normal doğum sonrası sezaryen olduğu verisine ulaşıldı sezaryen ve normal doğum yapan hastalarla sadece sezaryen ile doğum yapan hastalar karşılaştırıldığında histopatolojik tanı açısından fark saptanmadı. Her iki hasta grubunda karşımıza en sık çıkan patolojik tanı kronik servisit ve LSİL oldu. Yalnızca sezaryen ile doğum yapan 1 hastada karsinoma in situ saptandı. Bunu sezaryen ile doğum yapmanın servikal neoplazilerde olabilecek ilerlemeyi etkilemeyeceğine bağladık. Nullipar hastaların patolojik tanıları değerlendirildiğinde ise 20 hastanın 10 LSİL,3 kronik servisit,3 normal 1, CIN 2, 1 karsinoma in situ ‘dur.

Mitchell ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde kolposkopinin preinvaziv ya da invaziv lezyonu saptamada sensitivitesi % 95, spesifitesi % 45, yine Mitchell ve arkadaşları kolposkopinin LGCIN’i HGCIN’den ayırmada % 79 sensitivite, %67 spesifiteye sahip olduğunu bildiler. (108)

Naisell ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada bütün hastalar ilk başvuruda kolposkopik olarak incelenmiş ve 3-12 ay ara ile smear tekrarı yapılmıştır, %62'sinde ortalama 39 aylık takipten sonra lezyon gerilemiş, %22'sinde aynı kalmış ve %16'sında ilerleme görülmüştür. (107) Bizim çalışmamız uzun dönemli olmadığı için hastalarda bu takip yapılamadı.

Mineapolis Hennepin County Medical Center'da yapılan bir çalışma, smear sonucu selim olan olguların yapılan incelenmesinde, olguların % 20'sinde CIN I, % 2'sinde CIN II-III olduğu verisi saptanmıştır. (105) Bizim çalışmamızda ise smear sonucu selim gelen 56(%47.1) hastadan 30 tanesi (%25) CIN I ,5 tanesi (%4,2) CIN II-III olarak raporlanmıştır.

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından multisentrik olarak yapılan 2252 ASCUS smear sonucu olan olguda yapılan bir çalışmada, smear sonuçlarına bakılmış ve % 13.8 oranında atipik görünüm, % 21.5 oranında LGSIL, % 1.7 oranında HGSIL saptanmıştır. (109) Buradaki atipiden kasıt TZ'nun dışında bulunan veya içinde olup önemli değerlendirilmeyen lezyonlardır. Bu metaplaziyi de kapsamaktadır. Bizim çalışmamızda olgularımızın %16'nı smear sonucu ASCUS olan hastalar oluşturmaktadır. Patolojik tanımlar incelendiğinde %4.2 kronik servisit, %5.9 LSİL ve %4.2 CIN 3 %0.8 adenoskuamoz karsinom , %0.8 skuamoz hücreli karsinoma in situ olarak değerlendirilmiştir ve bu çalışma ASCUS' lu hasta sayısının az olmasına rağmen bizim çalışmamızla korelasyon göstermektedir.

Adenokanser görülme sıklığının artmış olmasından dolayı endoservikal kanal patolojilerinin değerlendirilmesi kolposkopistler tarafından oldukça önemlidir. (110) Bizim çalışmamızda adenokarsinom patolojik tanısı hastalardan 3 tanesinde TZ net değerlendirilmediği için endodervikal küretaj işlemi uygulanmış fakat küretaj sonuçları normal değerlendirilmiştir.

Endoservikal kanal lokalizasyonu nedeniyle değerlendirilmesi zor olan bir bölgedir. Serviks kanserlerinin % 4-5'inin adenokanser olduğu düşünüldüğünde kolposkopi sırasında endoservikal örnekleme yapılması yararlıdır. (111,112) Fakat, kolposkopik inceleme yeterli ise endoservikal küretajın yapılmasına gerek duymayan kişilerde vardır.(113)

Çalışmamızda TZ izlenmeyen hastalara rutin endoservikal küretaj uygulandı fakat alınan endoservikal küretaj materyellerinin patolojik tanıları incelendiğinde hiçbirinde anormal sonuç izlenmedi.

MD Anderson kanser merkezinde yapılan çalışma kolposkopinin servikal preinvaziv ve invaziv hastalıklarda tanı aracı olarak yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir.(114) Çalışmamız bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermemektedir. Bu çalışmada sadece 7 HGSIL ; HGSIL olgularında HGCIN ve invaziv kanseri tahmin etmedeki sensitivite yüksek görünmektedir.

Histolojide 3 olguda invaziv ca, 3 olguda da CIN 3 saptandı. Sitoloji sonucu HGSIL olan olgularda invaziv kanser olasılığı yüksektir. Bu hastalarda kolposkopide lezyon izlenmemesi nadir görülen bir durumdur.

Bizim hastalarımız içinde sitoloji HGSİL olmamasına rağmen sitoloji sonucu ASCUS gelen vakalar arasından 5 tane CIN 3 ,1 adenoskuamoz karsinom ve 1 tane skuamoz hücreli karsinoma in situ gelmiştir.

Çalışmamızda 4 hastanın sitoloji sonucu ASC-H gelmesine rağmen kolposkopi sonuçları 2 kronik servisit ve 2 LSİL gelmiştir.

ASC-H ASCUS'tan daha ciddi bir smaer sonucu olmasına rağmen bizim ASC-H sitoloji sonucu olan hasta sayımız az olmasından dolayı kolposkopik incelemede alınan biyopsi materyallerinin patolojik tanısı paralelelik göstermemiştir.

Son yıllarda uygulanan tarama testleri ile servikal preinvaziv lezyonların erken tanı ve tedavisinin mümkün olması, jinekolojinin bu alanında büyük başarı sağlanmıştır.

Hastalarımızı yaş gruplarına göre sınıflandırdığımızda ise en fazla hasta grubunun 46-55 yaş grubunda olduğu verisine ulaştık. Bunu servikovajinal smearin 30 yaş üstü hastalarda son 10 yıldır rutin uygulanmasından kaynaklandığı sonucuna bağladık.

Ancak tarama testlerinin pozitif prediktif değerinin düşüklüğü sonucu gereksiz müdahalelerde gündeme gelebilmektedir. Ayrıca tarama testlerinin yalancı negatiflik oranlarının yüksek olması bu testlerin güvenilirliklerini de olumsuz olarak etkilemekte ise de geniş kitlelerde uygulanabilecek en basit ve yaygın test olmaları nedeniyle çok değerlidir.

İran’da yapılan geniş bir çalışmada 353 hasta genel kolposkopik görüntüye göre değerlendirildi. Lezyon görünmediği zaman dört kadrandan randomize biyopsi yapıldı. Genel kolposkopik bulgulara göre değerlendirilen grupta sensitivite % 63.8, spesifite % 88.8 idi. Bu prospektif değerlendirmede bu çalışmadan farklı olarak kolposkopi endikasyonları arasında anormal smear sonuçlarına ek olarak yukarıda belirtilmiş olan endikasyonlar da katılmıştı. Bu çalışma bizim çalışmamızı destekler durumda genel kolposkopi ile yapılan incelemede histoloji ile biyopsi sonuçları arasında çoğu zaman korelasyon görülmeyebilir.(115) Bizim çalışmamızda olduğu gibi 4 hastanın sitoloji sonucu ASC-H gelmesine rağmen kolposkopi sonuçları 2 kronik servisit ve 2 LSİL gelmiştir. Çalışmamız bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Talebian ve arkadaşları’nın çalışmasında 1580 hasta değerlendirildi. Bu hastalar incelendiğinde; 186 hasta gebe olup anormal smear sonuçlarına sahipti. 150 hasta intrauterin dönemde dietilstilbestrole maruz kalmışlardı, kalan 1244 hastanın lezyon şüphesi veya anormal smear sonucu vardı. 1184 hastada kolposkopik muayene yeterli idi. Bu hastalarda direkt biyopsi yapıldı.

10 olguda invaziv servikal kanser, 9 olguda mikroinvaziv karsinom, 118 olguda karsinoma in situ, 110 hastada ciddi displazi ve 424 hastada ise hafif ya da orta derecede displazi görüldü, son histolojik değerlendirme kolposkopi ile yüksek derecede uyum gösterdi. Bizim çalışmamızda ise anormal smear sonucu ile başvuran hastalara yapılan kolposkopide 46 hastada LSİL, 11 hastada HSİL, 5 hastada adenokarsinom ,3 invaziv skuamöz karsinom ve 2 karsinoma in situ’ya rastlanmıştır. Talebian ve arkadaşlarının çalışması da yeterli kolposkopik inceleme rehberliğinde yapılan biyopsilerin anormal smear sonucu olan olgularda yüksek derecede doğruluk oranına sahip olduğunu göstermiştir.(116) Bu çalışmada olgu sayımız az olmasına rağmen bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Journal of Lower Genital Tract Disease’de 2002’de yapılan bir çalışmanın bildirilen sonuçlara göre ABD’deki en yaygın servikal sitoloji anomalisi atipik skuamöz hücre anomalisi olarak tespit edilmiştir. ASCUS tanımlanmış sitolojilerin %55’i gerçekten ASCUS olarak bulunmuştur.

ASCUS sitolojik tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN 2-3 bulunma riski %5-17 invaziv kanser bulunma riski %0.1-0.2 olarak bulunmuştur. ASC-H sitolojik tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN 2-3 bulunma riski %24-94 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızla korelasyon göstermektedir.

Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASCUS tanısı pap smear sonuçlarının %5'inden fazla olmamalıdır. Bizim çalışma grubumuzda ASCUS tanısı alan olgu sayısı n=19 (%16) olarak tespit edilmiştir. Şüpheli smear sonucu olan hastalara lezyonun ağırlığı düşük de olsa, gereken önem verilmelidir. Smear sonucu ASCUS hastalarda %15-20 oranında displazi saptanmaktadır.

Partner sayısı incelendiğinde olgularımızın %13.8 'i birden çok partnere sahipti. Bu grubu çoğunlukla bekarlar ve ikinci evliliği olanlar oluşturdu. OKS kullanımı da risk faktörleri arasında olmasına rağmen retrospektif kesitsel bir çalışma yaptığımız için bu bilgilere ulaşamadı. OKS kullanımı devre dışı bırakıldı.

Olgularımızdan 69 tanesinin smear sonuçları normal veya enfeksiyon gelenler karşılaştırıldı. Bu hastaların HPV DNA sonuçları değerlendirildi. Serviks kanserine neden olan HPV türleri arasında yüksek riske sahip HPV 16 ve / veya 18 olanlar incelendi. HPV DNA sonuçları HPV 16/18 olan 57 hasta tespit edildi. Bu hastalara yapılan kolposkopik muayenede herhangi bir patolojik kolposkopik bulgu izlenmedi. Hastalardan 4 kadran biyopsi alındı. Biyopsi sonuçları incelendiğinde bunlardan 5 tanesi HSİL ,1 tane Karsinoma İnsitu, 1 tane invaziv skuamoz karsinom saptandı.

Elde ettiğimiz bu veriler bize serviks kanserlerinde yüksek risk taşıyan hpv tipleri patoloji ile korelasyon göstermiştir.

Japonya'da (Fukushima Medical University) yapılan 1593 gebenin servikal sitoloji açısında değerlendirildiği bir çalışmada anormal sonuçları olan olgular kolposkopik biyopsi ve sitolojik incelemeye alınmışlar. Anormal servikal sitoloji ve servikal neoplasm sırasıyla %1.63 (26 olgu) ve %0.82 (13 olgu) olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda anormal servikal sitoloji ve servikal neoplasm sırasıyla %44 (55 olgu) ve % 5,9 (7 olgu) tesbit edilmiştir.

Almanya Friedrich Schiller Üniversitesinden benzer bir çalışma yayınlandı. Çalışmada 3 jinekolog tarafından yapılmış 592 olgunun kolposkopi fotoğrafları retrospektif olarak incelendi.

Kolposkopik bulgular benign, CIN 1,2,3 ve kanser şeklinde sınıflandırılmıştı. Araştırmada öncelikle lezyon üzerindeki bulunan çıkıntıların servikal preinvaiv lezyonları saptamadaki duyarlılığı araştırıldı. En uzman kolposkopistin bulgularında; sadece yükselti bulgusuna bakarak CIN 2 saptamadaki duyarlılık % 33.1, spesifite % 92.5 idi. (117). Çalışma sonunda araştırmacılar lezyondaki yükselti bulgusunun lezyonun histolojik tanımlamasını hızlı ve doğru yapabileceğine ve görünen en anormal alandan biyopsi yapamaya yardımcı olabileceğine inandıklarını ortaya koydular. (117) Bu çalışmada CIN tanısından ziyade, spesifik lezyonların HGCIN ile ilişkisini tahmin etmeye yönelik araştırma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da lezyon üzerinden alınan biyopsiler incelendiğinde 20 hastada lezyon görülmesine rağmen 2 HSİL, 1 karsinoma in situ gelmiştir. Çalışmamız bu çalışma ile benzerlik göstermemektedir.

Fallani ve arkadaşları ASCUS ve SIL sitolojik tanıli hastaların kolposkopi altında yapılan biyopsi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. 584 kadının 358'i ASCUS, 226'sı LSIL tanısı almıştır. ASCUS'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN I, %15.7 CIN II-III ve İn situ Ca, 1 olguda İnvaziv Ca tespit etmişlerdir.

LSIL'li olguların %67.7'si CIN I, %20.8 CIN II-III ve İn situ Ca, 2 olguda da İnvaziv Ca olarak tespit etmişlerdir. Elde edilen verilere göre ASCUS ve LSIL sitolojik tanısı alan hastaların hepsine kolposkopik inceleme önerilmiştir.(109) Çalışmamızda bu çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bizim Çalışmamızdaki 119 hastanın çalışma grubu küçük olmasına rağmen hastaların %16' sında sitoloji sonucu ASCUS'tur. 19 tanesi ASCUS , 22 tanesi LSİL gelmiştir. ASCUS'lu olguların %5.9 CIN I ve %4.2 CIN 3 %0.8 adenoskuamoz karsinom , %0.8 skuamoz hücreli karsinoma in situ olarak değerlendirilmiştir.

Sitoloji sonucu LSIL gelen vakaların %8.4 CIN I,%3.4 CIN II,%0.8 karsinoma in situ gelmiştir.

Servikal intraepitelyal neoplaziler ile en sık karşılaşıldığı zaman dilimi 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında görülmekte, invaziv kanser ise 55-60 yaşlarında görülür. Bu yüzden, invaziv kanser aşamasına gelmeden lezyonları yakalamak amacıyla taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır.

Cantor gibi bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapması nedeniyle tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler. (114)

Belki de birçok otorün önerdiği gibi doğru olan taramayı ilk cinsel ilişkinin olduğu yıldan itibaren yapmaktır. Bizim çalışmamızda ilk ilişki yaşı değerlendirme kriterlerine katılmadı. Bundan dolayı ilk ilişki yaşı ile patolojik sonuçlarımız arasında bir benzerlik olup olmadığı değerlendirilemedi. Araştırmacılara göre, negatif smeardan sonra bir yıl içinde kanser görülme oranı sıfırdır. Taramadan sonra geçen zamanın uzunluğuna bağlı olarak kanser görülme oranı artar ve 5 yıl sonra taranmayan hastalarla eşitlenir. Beşten az negatif smeari olan kadınlarda, son negatif smeardan sonraki 2 yıl içinde kanser görülme sıklığı neredeyse denecek kadar azdır. Beş veya daha fazla negatif smeari olan 7716 kadında hiç servikal kanser görülmemiştir.(117)

Pap smear taraması sadece genç kadınlarla sınırlandırılmamalıdır. Bir araştırmada servikal kanserin %25'i ve servikal kansere bağlı ölümlerin %41'i 65 yaşın üstündeki kadınlarda görülmektedir. Bundan dolayı bazı araştırmacılar taramanın ömür boyu sürmesini önermektedir. Hiç smear alınmamış 65 yaş üstü kadınlardan da mutlaka smear alınmalıdır. (118)

Yapılan çalışmaların yapıldığı zaman dilimine göre elde edilen sonuçlar farklı sebeplere bağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda, patolojik pap smear sonucu ile başvuran hastalar incelendiğinde çoğunluğu 25-35 yaş grubunda bulunmuştur. Bunu yaygınlaşan tarama testlerine bağlayabiliriz. Baki Şentürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 46 bulunmuş olup bunun nedeni, hastaların smear taramasının bilincinde olmaması ve daha çok menopoz kontrolleri sırasında smear alınması olduğuna bağlanmıştır.(119)

Yapılan bu çalışma ise 8 yıl önce olduğu için ve smear taramasının 30 yaş üzerindeki hastalarda yeterince yaygın olmasından dolayı kaynaklanmış olduğu sonucuna varılmıştır. Elde edilen veriler gösteriyor ki; tarama testleri yaygınlaştırılıp erken yaşlara da yapılması sağlandıkça servikal kansere sebep olabilecek patolojik tanılara daha erken dekadlarda ve ilerlemede tanı konulmuş olacaktır.

6.SONUÇLAR

Serviks kanser taramasında servikovajinal smear testi kullanılması ile dünya çapında erken tanı açısından olumlu sonuçlar vermektedir. Pap smear testi maliyeti ucuz bir testtir. Kolposkopi Smear testine alternaif bir test değildir. Değerlendirmede korelasyon açısından önemlidir, birbirini tamamlayıcı testlerdir. Kolposopi histolojik teşhise olanak sağlar, fakat maliyeti fazladır. Smear tekrarı ile takip daha az maliyetlidir; ancak teşhisi geciktirebilir. Buna ek olarak da kolposkopi altında biyopsi servikal lezyonların uygun yönetimi için gereklidir. Kolposkopinin smear sonucu ile birleştirilmesi sayesinde gereksiz müdahalelerden kaçınılabilir.

Çalışmamızda da rastladığımız gibi negatif kolposkopi ile karşılaştığımız durumlarda bile 4 kadran biyopsi almak çoğu zaman atlanabilecek tanıları saptamak açısından önemlidir. Her ne kadar kolposkopi subjektif olarak değerlendirilip deneyimli gözlerde sonuçlara daha doğru rastlansa da farklı kolposkopistler aynı serviksi farklı değerlendirebilir. Bazen aynı kolposkopist bile farklı kolposkopik incelemelerinde farklı görünümeler elde edebilir.

Fakat unutulmamalıdır ki, pap smear sadece bir sitolojik tanıdır ve kesin tanı histolojik tanı ile konulabilir. Hasta gebe bile olsa, kolposkopi endikasyonlarının geniş tutulup, şüpheli lezyonlardan doku biyopsisi ile kesin tanıya gitmek şu an en mantıklı yol olarak görülmektedir.

Smear testi yanlış pozitiflik ve negatiflik değerinin yüksek olduğu bir test olsada tarama testlerinin yaygınlaşması sayesinde servikal patolojilerle daha erken yaş gruplarında karşılaşılmakta ve ilerleyişinin önüne geçilebilmektedir.

Anormal smear sonucu ile başvuran hastalara, bu sonuçlarına göre uygun protokole göre doğru yaklaşımda bulunulmalıdır. Smear sonucu ASCUS olan hastalar içerisinde displazi derecesi normalden ağıra kadar değişim gösterebileceği için, bu hastaların değerlendirilmesinde özellikle takip sorunu yaşanacağı düşünülen hastalarda, daha radikal davranılmalı ve doğrudan kolposkopik inceleme ve şüpheli alanlardan yönlendirilmiş biyopsi yapılmalıdır.

Sitoloji ile LSIL tanısı konan hastalarda daha ağır lezyonlar karşımıza çıkabileceği için bu hastalar da kolposkopik incelemeye alınmalıdır. HSIL olguları mutlaka kolposkopik incelemeye alınmalı ve biyopsi sonuçlarına göre uygun tedavi planlanmalıdır. Bizim Çalışmamızdaki 119 hastanın 19 tanesi ASCUS , 22 tanesi LSİL gelmiştir. ASCUS’lu olguların %5.9 CIN I ve %4.2 CIN 3 %0.8 adenoskuamoz karsinom , %0.8 skuamoz hücreli karsinoma in situ olarak değerlendirilmiştir. LSİL gelen vakaların %8.4 CIN I,%3.4 CIN II,%0.8 karsinoma in situ gelmiştir.

Sonuçlarımızda 12 tanesinde HSİL , 5 tanesinde adenokarsinom, 3 tane invaziv skuamoz karsinom , 2 tane karsinoma in situ tanı olarak karşımıza çıkmıştır.

HPV pozitifliği bilinmediği halde kolposkopi için uygun olan ve kolposkopi yapılan hastalarda kolposkopi bulguları negatif gelmesine rağmen 1 adenokarsinom, 1 tane invaziv skuamoz karsinom tanısı alan olgu karşımıza çıkmıştır.

Tek başına servikovajinal smear taramasının da hpv taraması kadar değerli olduğu sonucuna ulaştık. Smear sonucu ASCUS gelenlere yapılan kolposkopik incelemelerde elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında malign sonuçlarımızın çoğunluğunu bu hasta grubunun oluşturduğu izlendi.

Çalışmamız gösteriyor ki deneyimli gözlerde kolposkopi histopatoloji kadar değerli bir testtir. Bizim kliniğimiz gibi kolposkopik incelemenin son yıllarda yapıldığı merkezlerde 4 kadran biyopsi almak atlanabilecek patolojileri yakalamakta ve deneyim kazanmakta önemlidir. Kliniğimiz gibi çok sayıda kolposkopist tarafından kolposkopik muayene yapılan merkezlerde değerlendirilen hastalardan kolposkopistler hiçbir patolojik bulgu görmemesine rağmen 4 kadran biyopsi alınması yararlıdır. Her kolposkopist aynı deneyim ve tecrübeye sahip olmadığı için ve standardizasyon açısından biz 4 kadran biyopsi almanın yararlı olduğu sonucuna ulaştık. Bu çalışmanın sonuçları kolposkopik incelemenin histoloji sonucunu tahmin etmede uyumlu olduğunu göstermiştir. Sitoloji sonucu anormal olan tüm gruplarda lezyonu tahmin etmedeki sensitivitesi, spesifite bulunmuştur. Bu çalışma yalnızca anormal smear sonucu olan olgular kolposkopik olarak incelenmişlerdir.

Yani kolposkopi sekonder bir tanı aracı olarak kullanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada kolposkopi anormal sitoloji sonucu olan ve kolposkopik muayene esnasında lezyon izlenmeyen hastalardan alınan 4 kadran biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Kolposkopik muayene sırasında hiçbir patolojik görünüm izlenmemesine rağmen hastaların yaklaşık olarak %20'sinde malign transformasyon gösteren HSİL ve karsinoma in situ, adenoskuamöz karsinom ve invazif skuamöz karsinom patolojik tanıları tespit edilmiştir.



7.KAYNAKLAR

1. Disaia P. Creasman W. Clinical Gynecologic Oncology. Mosby Year Book. St. Louis, Baltimore, Fourth edition 1993
2. Şahin S. İnflamasyon ve Ascus Smear Sonuçları Olan Olguların Kolposkopi ve Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Göztepe Tıp Dergisi 18: 213-216, 2003
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal cervical cytology and hystology. ACOG practice bulletin no. 99. Obstet Gynecol 2008;112:1419-44.
4. Sherman ME, Weinstein M, Sughayer M, Cappallari Jo, Orr J, Erozan YS, Schiffmann ME, Kurman RJ The Bethesda System İmpact on reporting cerviko vaginal specimens and reproducibility of criteria or asesing endocervical sampling, Acta Cytol :37;55;60
5. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch, Schenck U. , Baldauf J.J., Nieminen P. and Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1 Accepted for publication 10 September 2008
6. Wright TC, Massad JT. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalites. JAMA 2002;287:2120-9
7. Burghardt E. Histopathologic basis of colposcopy. İn: Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas, 2nd edition. New York, NY: Georg Thieme Verlag, 1991:61.
8. Anderson M, Jordan J, Morse A, et al. Colposcopic appearances of cervical intraepithelial neoplasia. İn: A Text and Atlas of İntegrated Colposcopy, 2nd edition. London. UK: Chapman and Hall Medical, 1996:87.
9. David Luesley, MA, MD, FRCOG and Gabrielle Downey, MD, FRCOG Pan Birmingham Gynaecological Cancer Centre, City Hospital, Birmingham, UK. Value of Normal Colposcopy after an abnormal Cervical Smear Report. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 13, Number 1, 2009, 33-37

10. Mario Sideri, Noemi Spolti, Laura Spinaci, Francesca Sanvito, Raffaella Ribaldone, Nicola Surico and Lauro Bucci. Interobserver Variability of Colposcopic Interpretations and Consistency with Final Histologic Results. European Institute of Oncology, Milano, Italy; Clinic of Obstetric and Gynecology, University of Novara, Novara, Italy; and the Romagna Cancer Registry, Forli, Italy. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 8, Number 3, 2004, 212-216
11. Tremont-Lukats IW, Teixeira GM, Vasquez J, Hernandez D. Validity of Colposcopy to identify and grade squamous intraepithelial lesions among Venezuelan women. Eur J Gynecol Oncol 1997;18:57-60
12. Zemheri E, Koyuncuer A. Servikal kanserlerin erken tanısında pap testinin önemi. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2005 ;14:4
13. Bozkurt S. Jinekolojik onkolojide servikovajinal sitoloji. In Atasü T, Aydınli K editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. İstanbul:Logos, 1999:191-219
14. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D, The Role of colposcopy in modern gynecology. Eur J Gynecol Oncol 2002;23:269-77
15. Reid R, Scalzi P, Genital warts and cervical cancer VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papilloma viral infections from high grade cervical intraepithelial neoplasia. AM J Obstet Gynecol 1985;153:611-8.
16. Carriero C, Di Gesu A, Conte R, Ferreri R, Loizzi P. Grading colposcopic appearance: paired comparison between two methods for differentiating benign papilloma viral infection from high grade dysplasia of the uterine cervix Int J Gynecol Obstet 1990;34:139-44
17. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. Gynecol Oncol 2003;89:424-8
18. Cristoforoni PM, Gerbaldo D, Perino A, Piccoli R, Montz FJ, Capitanio GL. Computerized colposcopy results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. Obstet Gynecol 1995;85:1011-6

19. Hinselmann H. Die Atiologie Sympomatologie und Diagnostic des uterus carcinoms. İn: Veit S, Stöckel W, eds. Handbuch der gynakologie vol.6:1. Munich:Bergmann 1930:854
20. Hinselmann H. Ausgewahlte Gesichtspunkte zur Beurfeilung des Zusammenhanges der "Matrixbezirke" und des Karzinoms der sichtbaren Abschnitte des weiblichen genitaltraktes Z. Geuburtshilfe 1933:104:228
21. Hinselmann H. Zur Kenntnis der pracancerösen Verönderungen der Portio. Zentralbl Gynöcol 1927;51:901
22. Von Franque O. Leukoplakia und carcinoma Vaginae et uteri. Z.Genburtshilfe 1907;60:207
23. Hinselmann H. Die Kolposkopie İn:Klinische Fortbidung. Neue Deutsche Klinik 1936;suppl.4:717
24. Hinselmann H. Die Klinische und mikroskopische Frühdiagnose des Portiokarzinoms. Arch Gynocol 1934;156:239
25. Glatthaar E. Studen über die Morphogenese des Plattenepithelkarzinoms des Portio vaginalis uteri Basle:Karger , 1950
26. Dietel H, Focken A. Das Schicksal des atypischen Epithels an der portio. Geburtshilfe Frauenheilkd 1995;15:593
27. Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas.
28. Berkman S, Ermiş H. Servikal intraepitelyal neoplazi. In Atasü T, Aydınln K, editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. İstanbul:Logos, 1999:239-260. 66
29. Atasü T, Şahmay Ş. Serviksin malign hastalıkları. Jinekoloji. 2nd ed. İstanbul:Logos, 2001:11-34.
30. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. invaziv serviks kanseri. In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 6th ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:53-111
31. Atasü T, Aydınln K. Serviks embriyolojisi ve histolojisi. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed İstanbul:Logos, 1999:178-259
32. Ryan: Kistner's Gynecol and Women's Healt. 7th ed. 1999 Mosby, Inc
33. Berek JS. İntraepithelial disease of cervix, vagina and vulva. Novak's Gynecology Twelfth ed. 16:470, 1996

34. Fluhmann CF. The cervix uteri and its diseases. W.B. Saunders, Philadelphia; 1961
35. Anderson MC. Female Reproductive system. In: Symmers W st C (ed) Systemic Pathology, 3rd. Ed. Vol.6 Churchill Livinstone, Edinburg; 1991
36. Atasü T., Aydın K. Jinekolojik Onkoloji 1999 2. Baskı sayfa : (178-259)
37. Hill E.C., Pernoll M.L. Benign disorders of the uterine cervix. in: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. Eds. Decherney A.H., Pernoll M.L. Connecticut, Appelton & Lange, 8th edit. 1994, 731-43
38. Atasü T., Şahmay S.; Jinekoloji; 2001; ikinci baskı (sayfa ; 249-254)
39. Burke L., Antonioli D. A., Ducatman B.S. Colposcopy and Pregnancy & Colposcopy and HPV. in: Colposcopy Text and Atlas. Eds, Burke L., Antonioli D.A., Ducatman B.S. California, Appleton & Lange, 1991, 153-75
40. APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. In Beckman CRB et al, editors. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 547-565.
41. Banks E. Highlights in gynecology from the annual meeting of the American College and Obstetricians and Gynecologists. Medscape General Medicine (serial online) 2002 June; 1(1):
42. Kişnişçi H., Gökşin E., Durukan T.; Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; 1996; birinci baskı (sayfa; 885-887)
43. Reid R. Preinvasive disease. In Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. 2nd ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1994. p. 201-241.
44. Atasü T, Aydın K. Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi. Jinekolojik Onkoloji, 12:182, 1996.
45. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-27.
46. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002; 2:342-50.

47. Ramael M, Gudleviciene Z, Didziapetriene J. Natural history and biological behaviour of human papillomavirus: implications for cervical cancer screening. *ACTA Med Lituanica* 2004; 11: 1-7.
48. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
49. Münger K, Baldwin A, Edwards KM et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78: 11451-60.
50. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer* 2007; 111: 1-12.
51. Motoyama S, Ladines-Llave, Luis Villanueva S et al. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci* 2004; 50: 9
52. Alp Avcı G. İnsan Papillomavirusunun Genomik Yapısı ve Proteinleri. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 507-15.
53. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci* 2006; 11: 2286–302.
54. Howley PM. The molecular biology of papillomavirus transformation. Warner-Lambert Parke-Davis Award Lecture. *Am J Pathol* 1983; 113: 414-21.
55. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, et al. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLOS Pathog* 2009; 5: e1000397.
56. Fehrman F, Laimonis LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22: 5201–7. 13. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV- associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005; 37: 319-24.
57. Kubbutat MH, Vousden KH. Role of E6 and E7 oncoproteins in HPV- induced anogenital malignancies. *Sem Virol* 1996; 7: 295-304. 15. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110: 525-41.
58. Fertey J, Ammermann I, Winkler M, et al. Interaction of the papillomavirus E8-E2C protein with the cellular CHD6 protein contributes to transcriptional repression. *J Virol* 2010; 84: 9505-15.

59. Stubenrauch F, Zobel T, Iftner T. The E8 domain confers a novel long-distance transcriptional repression activity on the E8E2C protein of high-risk human papillomavirus type
60. J Virol 2001; 75: 4139–49. 18. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. Hum Pathol 2008; 39: 154-66.
61. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4: 415-28
62. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol 2005; 32: 7–15.
63. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. Virchows Arch 2000; 437: 227-33.
64. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. Biochem Soc Trans 2007; 35: 1456-60.
65. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. J Adolesc Health 2005; 37: S3–9.
66. Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. Understanding the origin of cervical cancer. In: Prediville W, Davies P. editors. The Health Professional's HPV Handbook. UK: Taylor and Francis Group; 2004: 41-54.
67. Cruickshank ME. The role of human papillomavirus in risk management. RevGynecol Pract 2003; 3: 229-33.
68. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001; 285, 2995–3002.
69. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244–65.
70. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. Front Biosci 2002; 7: d641–9.
71. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, et al. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1066–71.

72. Khan M J, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(10): 1072–9.
73. Gichangi P, Estambale B, Bwayo J, et al. Knowledge and practice about cervical cancer and pap smear testing among patients at Ketyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *Int J Gynaecol Cancer* 2003;13: 827–33.
74. Zarakolu IP. Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 24–25.
75. Scott M, Nakagawa M, Moscicki B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:209–20.
76. İyibozkurt AC, Berkman S. HPV testleri ve HPV tespitinde yeni yöntemler. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik dergisi* 2009; 2: 38-41.
77. Bradley J, Barone TM, Mahe C, et al. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource setting. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 21-29.
78. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.
79. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 16- 28.
80. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papilloma virus based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008; 26: 29-41.
81. Castro W, Gage J, Gaffikin L, et al. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy: a systematic literature review. *Cervical cancer prevention issues in depth* 1. Alliance for Cervical Cancer Prevention 2003; 16-30.
82. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, et al. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 172–7.
83. Ortaç UF, Ozpak E. Serviksin preinvaziv hastalığı. In: Ayhan A. editör. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*. 6. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003:p.1-33.
84. Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi. URL: http://www.ketem.org/hangi_tarama.php. May 15.2011.

85. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, et al. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: S13-20.
86. Andersen ES, Thorup K, Larsen G. The results of cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 21 –5.
87. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, et al. Functional attributes of mucosal immunity in cervical intra epithelial neoplasia and effect of HIV infection. *Cancer* 2004; 64: 6766- 74.
88. Varnai AD, Bollmann B, Bankfalvi A, et al. Predictive testing of early cervical pre-cancer by detecting human papillomavirus E6/E7 mRNA in cervical cytologies up to high-grade skumous intraepithelial lesions: diagnostic and prognostic implications. *Oncol Rep* 2008; 19: 457-65.
89. Schiller JT, Douglas R. Lowy *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2000; 28: 50-54. 48. Galani E, Christodoulou C. Human papillomaviruses and cancer in the post-vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 977–81.
90. Ault KA. Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-8.
91. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 15-21.
92. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37–48.
93. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained effi cacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247–55.
94. Bozon M. Sexuality, gender, and the couple: a sociohistorical perspective. *Annu Rev Sex Res* 2001; 12: 1–32. 54. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Effi cacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.

95. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:
96. Solomon D, et al. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2214-9.
97. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guide for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-
98. Burghardt E. Early histological diagnosis in cervical cancer. Stuttgart: Thieme; Philadelphia: Saunders, 1973
99. Wespi H. Early carcinoma of the uterine cervix: pathogenesis and detection. New York: Grune and Stratton, 1949
100. Navratil E, Bajardi F, Burghardt E. Weitene Ergebnisse der Krebsföhrtsuche an der Univ.-Frauenklinik Graz. *Wien Klin Wochenschr* 1959;71:781
101. Navratil E, Burghardt E, Bajardi F, Nash W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958;75:1929
102. Bibbo M, Wied G.L., Keebler C.M.; Evaluation of the endocrinologic condition of the female genital tract by exfoliative cytology. in: *Compendium on Diagnostic Cytology*. Eds. Wied G.L., Keebler C.M., Koss L.G., Patent S.F., Rosenthal D.L. Chicago, International Academy of Cytology (TOC) 7th edit. 1992, 44-51
103. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E: Risk factors for CIN 69:2276, 1992.
104. Brinton LA: Epidemiology of cervical cancer overview. In: Munoz N; Bosh FX, Shah KV (eds) *The epidemiology of cervical cancer and HPV*. International agency for research on cancer, Lyon 1992, pp.3-23.
105. Karen L Margolis, Linda F Carson, Peter A Setness, Micheal W Stanley et al: Are benign cellular change on a Papanicolaou smear really benign? A prospective cohort study. *Archives of Family Medicine*; Chicago; sep/oct 1999.
106. M. Kyrgiou, I. Tsoumpou, T. Vrekoussis, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, S. Mitrou, G. Koliopoulos, N. Dalkalitsis, P. Stamatopoulos, E. Paraskevidis. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment

of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy and cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach Cancer treatment Reviews 2006; 32,516-523

107. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during longterm follow-up. Obstet Gynecol 1986; 67(5):665-9.)

108. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards- Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of skumous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;91:626-31

109. Daron G. Ferris, Mark S, Mark S. Litaker: Cervicography for triage of women with mildly abnormal cervical cytology smear results. American Journal of Obstetrics and Gynecology 185:939-43, 2001.

110. Coppleson M, Pixley E, Reid H: Colposcopy, 3rd edition Charles C Thomas Springfield, 1986.-11

111. Hitchcock A, Johnson J, McDowell K, Johnson IR: A retrospektive study of the occurance of cervical glandular atypia in cone biopsy specimens. International Journal of Gynecological Cancer 3:164, 1993.

112. Luesley DM, Jordan JA, Woodman CB, et al: A retrospektive review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix. British Journal of Obstetrics and Gynecology 94:699, 1987

113. Williams DL, Dietrich C, McBroom J: Endocervical curettage when colposcopic examination is satisfactory and normal. Obstetrics and Gynecology 95:801-3, 2000.)

114. Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD et al. Accurary of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. Obstet Gynecol 2008;111:7-14)

115.Azam Sadat Mousavi, MD, Fereshteh Fakour, MD, Mitra Modares Gilani, MD, Nadereh Behtash, MD, Fatemeh Ghaemmaghami, MD, and MojgaKarimi Zarchi, MD. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index Impression and biopsy histology. Journal of Lower Genital Tract Disease Volume 1, Number 3, 2007;147-150

116. Talebian F, Syahan A, Krumholz BA, Palladino VS, Mann LI. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology. Obstet Gynecol 1997;49(6):670-

117. Scheungraber, Cornelia MD, Koenig, Urte MD, Fechtel, Beatrix MD, Kuehne-Heid, Rosemarie MD, Duerst, Matthias PhD, Schneider, Achim MD, MPH. İnterobserver and intraobserver correlation between the colposcopic phenomen ridge sign and its association with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3, with a spesific human papillomavirus type and with the age of the patient. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology 2009;13(1):13-16
118. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. İnvaziv serviks kanseri.In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 6th ed. Ankara:Güneş Kitabevi, 2003. p. 53-111
119. Mehmet Baki Şentürk,(2009) Anormal smear sonucu olan olgularda kolposkopik reid indeksi sonuçları ile histoloji sonuçlarının karşılaştırılması,Tıpta Uzmanlık Tezi