



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SERVİKAL SMEAR PATOLOJİSİ NEDENİ İLE BİYOPSİ YAPILAN HASTALARDA ENFEKSİYON TANISI KOYULMA ORANI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem AŞÇIOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hasan YÜKSEL

AYDIN-2021

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

SERVİKAL SMEAR PATOLOJİSİ NEDENİ İLE
BİYOPSİ YAPILAN HASTALARDA
ENFEKSİYON TANISI KOYULMA ORANI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gizem AŞÇIOĞLU

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan YÜKSEL

AYDIN-2021

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini bizlere gösteren ve deneyimlerini sabırla paylaşan çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Hasan Yüksel'e, yine eğitimim boyunca katkılarının yanı sıra aile büyüğümüzcesine her türlü sorunumuzla ilgilenen kıymetli hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Arif Aktuğ Ertekin'e teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim boyunca iyi birer hekim olabilmemiz adına deneyimlerini bizlerle paylaşıp desteklerini esirgemeyen çok saygıdeğer Prof. Dr. Hamit Alper TANRIVERDİ, Prof. Dr. Selda DEMİRCAN SEZER, Doç. Dr. Sümeyra NERGİZ AVCIOĞLU, Doç. Dr. Emre ZAFER, Doç. Dr. Tolga ATAĞUL, Dr. Öğr. Üyesi Özgür Deniz TURAN ve kısa süre çalışabilme imkanı bulduğum saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Niyazi Alper SEYHAN ile Dr. Öğr. Üyesi Fedi ERCAN hocalarıma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışma ortamımızda adeta kardeşlik bağı kurduğumuz hiçbir zaman karşılıklı desteklerimizi esirgemediğimiz, beraber gülüp beraber tasalandığımız, kıymetli dostlarım ve asistan arkadaşlarıma, hasta yönetimindeki en büyük ortaklarımız olan sevgili hemşirelerimize, her işe yetişen emektar personelimize teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan canım anne ve babama varlıkları için şükür ve teşekkür ederim. Son olarak en büyük destekçim ve yol gösterenim, en çok sabredenim, en değerlim sevgili eşim Op. Dr. Ahmet AŞÇIOĞLU'na her daim yanımda olduğu için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gizem AŞÇIOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
EKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serviks Uteri Anatomisi	2
2.2. Serviks Uterinin Embriyolojisi	3
2.3. Serviks Uterinin Histolojisi	4
2.4. Servikal Metaplazi Oluşumu	5
2.5. Servikal Displazi ve Kanserdeki Risk Faktörleri.....	7
2.6. Human Papilloma Virüs (HPV).....	8
2.7. Serviks Lezyonlarında Kullanılan Tanı ve Tarama Yöntemleri.....	10
2.7.1. Tarama Yöntemleri	13
2.7.1.1. Sitolojik Yöntemler	14
2.7.1.2. Görsel Yöntemler.....	17
2.7.1.3. Diğer Tarama Yöntemleri.....	23
2.8. Anormal Servikal Sitoloji Sonuçları ve Yönetimi.....	25
2.8.1. Yetersiz sitoloji ve Yönetimi	25
2.8.2. Sitoloji Negatif (İntraepitelyal lezyon ve malignite negatif), Endoservikal Hücre/Transformasyon Zon Yokluğu ve Yönetimi	26
2.8.3. Atipik Skuamöz Hücreler ve Yönetimi	26
2.8.3.1. Önemi Bilinmeyen Atipik Skuamöz Hücreler(ASC-US).....	26

2.8.3.2. Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonun dışlanamadığı Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-H):	28
2.8.4. Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon(LSIL) ve Yönetimi:	28
2.8.5. Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon (HSIL):.....	30
2.8.6. Atipik Glandüler Sitolojili ve Yönetimi:	32
2.9. Servisit	34
2.9.1. Genel Bilgi.....	34
2.9.2. Patolojisi	35
2.9.3. Servisitın Önemi	36
2.9.4. Pelvik İnflamatuvar Hastalık	36
2.9.5. Gebelik.....	36
2.9.6. HIV Bulaşı.....	37
2.9.7. HPV ve Servikal Kanser	37
2.9.8. Servisitın Tanımı	38
2.9.9. Enfeksiyon dışı etiyoloji	38
2.9.10. Enfeksiyöz etiyoloji	39
2.9.10.1. Chlamydia trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae	39
2.9.10.2. Mycoplasma genitalium.....	39
2.9.10.3. Mycoplasma hominis.....	39
2.9.10.4. Bakteriyel Vajinoz	40
2.9.10.5. Ureaplasma urealyticum	41
2.9.10.6. Herpes Simpleks Virüsü, Sitomegalovirüs ve Adenovirüs.....	41
2.9.10.7. Trichomonas	41
2.9.11. Servisit Prognozu.....	42
2.9.12. Servisitın yönetimi.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45

4. BULGULAR.....	47
5. TARTIşMA.....	56
6. SONUÇ.....	61
ÖZET	62
ABSTRACT	64
KAYNAKLAR.....	66
EKLER	87



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo I. Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması (60)	9
Tablo II. Papanicolaou sitolojik sınıflaması (81)	11
Tablo III. 2014 Bethesda Klasifikasyonu (82)	12
Tablo IV. Kolposkopi terminolojisi (105)	21
Tablo V. HPV pozitifliğinde alt tiplere göre genel servisit oranları	47
Tablo VI. Sitoloji pozitif olgularda HPV ilişkisine göre genel oranlar	47
Tablo VII. Tüm olgularda biyopsi öncesi pozitif sitoloji gruplarına göre servisit oranları ..	48
Tablo VIII. HPV pozitif, sitoloji negatif/yetersiz hastalarda kronik servisit oranları	49
Tablo IX. HPV pozitif olgularda biyopsi öncesi sitolojiler ve doku tanıları	50
Tablo X. HPV pozitif olgularda doku tanılarının oranları	52
Tablo XI. Sitolojisi LSIL olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı ...	53
Tablo XII. Sitolojisi HSIL olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı ..	53
Tablo XIII. Sitolojisi ASCUS olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı	54
Tablo XIV. Sitolojisi ASCH olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı	54
Tablo XV. Sitolojisi AGC olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı ..	55
Tablo XVI. Kuşkulu sitoloji nedeni ile alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serviks ve Endoserviks (9)	3
Şekil 2. HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri	10
Şekil 3. Smear Sonucunda Yetersiz Sitoloji Sonucunun Yönetimi (31).....	25
Şekil 4. Servikal Sitolojinin İntraepitelyal Lezyon/Malignite İçermediği (NILM) fakat EC/TZ'nin Yetersiz Değerlendirildiği Durumda Yönetim (31).....	26
Şekil 5. ASCUS Yönetimi (31)	27
Şekil 6. ASC-H Yönetimi (31)	28
Şekil 7. LSIL Sitoloji Sonucunun Yönetimi (31).....	29
Şekil 8. 21-24 Yaş Arası ASCUS – LSIL Yönetimi (31)	30
Şekil 9. HSIL Sitoloji Sonucunun Yönetimi (31)	31
Şekil 10. 21-24 yaş, ASC-H ve HSIL Sitoloji Sonucu Olan Hastalara Yaklaşım (31).....	32
Şekil 11. Atipik Glandüler Sitoloji Sonucu Olan Hastaların Yönetimi	33

KISALTMALAR

PAP	: Pappanicolaou
HPV	: Human Papilloma Virus
ASCUS	: Önemi Belirlenmemiş Atipik Skuamoz hücreler
ASC-H	: Atipik Skuamoz Hücreler Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Ayırt Edilememiş
ASC	: Atipik Skuamoz Hücreler
LSIL	: Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon
HSIL	: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon
AGC	: Atipik Glanduler Hücre
AIS	: Adenokarsinoma in-situ
AGC-NOS	: Endoservikal, endometriyal veya kökeni belirlenemeyen
AGC-FN	: Atipik glandüler hücreler, neoplaziyi düşündüren
SCC	: İnvaziv Skuamoz Hücreli Karsinom
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
PİH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
CIS	: Carsinoma In Situ (karsinoma in situ)
SKB	: Skuamo-kolumnar bileşke
TZ	: Transformasyon zonu
EC	: Endoservikal
ECC	: Endoservikal küretaj
ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ACS	: Amerikan Kanser Derneği
ACP	: Amerikan Klinik Patoloji Derneği
ASCCP	: Amerikan Servikal Sitoloji ve Kolposkopi Derneği

PEACH	: PİH Değerlendirme ve Klinik Sağlık
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedure (loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü)
IARC	: Uluslararası kanser araştırma kurumunun
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
OKS	: Oral Kontraseptif
AİDS	: acquired immunodeficiency syndrome
FDA	: The Food and Drug Administration
NCI	: National Cancer Institute
HSV Tip-2	: Herpes Simpleks Virus Tip 2
DES	: Dietilstilbestrol
IARC	: Uluslararası kanser araştırma kurumu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC/TZ	: Endocervical/transformation zone
RIA	: Rahim içi araç
PPD	: Pozitif prediktif değer
ASCCP	: American Society for Colposcopy. and Cervical Pathology
HC	: Hibrid yakalama
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
CMV	: sitomegalovirüs
HİV	: Human İmmunodeficiency Virus
CYBE	: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
PKD	: Pozitif Kestirim Değeri
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

EKLER DİZİNİ

EK-1. Olgufomu.....	87
EK-2:EtikKurulonayı	88



1. GİRİŞ VE AMAÇ

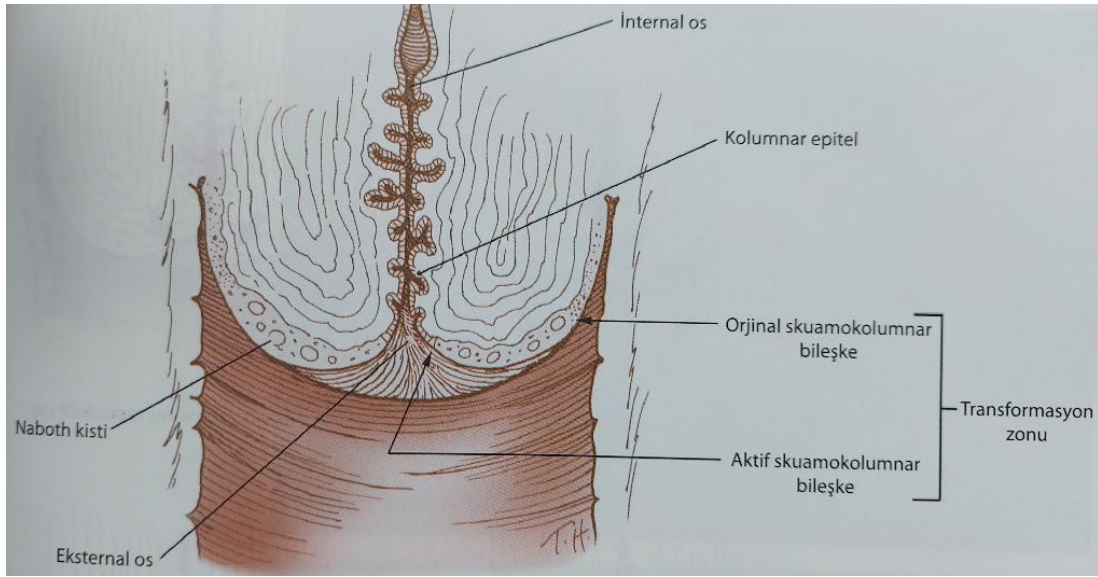
Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen kanserler arasında olup, kanser nedeniyle görülen ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Serviks kanseri Türkiye’de ise kadınlarda görülen tüm kanserler arasında dokuzuncu sırada yer alır ve insidansı yüz binde 4.6 olarak belirlenmiştir (2). Servisit; serviksin enflamatuvar bir hastalığıdır. Çoğunlukla asemptomatiktir. Servisit %35-40 oranında cinsel yolla bulaşan patojenlerle ilişkilidir. Yarısından azında klamidy ve gonore suçlanır. Geriye kalan kısmı ise non-gonokokal, nonklamidyal veya nonspesifik servisit olarak adlandırılır. Patogeneizde mikoplazma hominis, üroplazma ürolitikum, herpes simpleks, sitomegalovirus, adenovirüs ve trikomanas vajinalis gibi diğer patojenler de suçlanmaktadır (3). Yapılan taramalar, serviks kanserinin ve prekanseröz lezyonlarının erken tanısında kullanılan en önemli metottur (4). Pappanicolaou (PAP) smear testi ile bir kadının serviks kanserinden ölme riskinin 4/1000’den, 5/10000’e düştüğü tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütü, 10 yılda bir yapılacak taramanın bile serviks kanseri insidansının %64 azaltılabileceği bildirmektedir (5). Ancak, servikal sitoloji taramasında, özellikle toplum bazlı yerine hastane bazlı taramalarda nadir olmayarak servikal enfeksiyon ile karşılaşmaktadır. Alınan smearlerde de enfeksiyonun sebep olabildiği sitolojik değişiklikler veya kronik servisit görünümünün yol açabildiği yanıtlar nedeniyle servikal biyopsiler yapılabilmektedir. Ayrıca, hücresel değişikliklerin human papilloma virusu dışındaki mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar sonucunda da meydana gelebilmesi nedeni ile sitolojik incelemede yanıltıcı olabilmektedir (6). Tüm bu sebeplerden dolayı, kadın doğum hekimleri de, elde doku tanısı olmadan kendilerini güvende hissetmediklerinden veya takipte hastayı bir daha bulamayabilirim kaygısıyla biyopsi almaya yönelebilmektedir. Çünkü smear sensitivitesinin %60-80 arasında değiştiği bilinmektedir (7). Bazı durumlarda kolposkopi yapılsa bile bu kaygılar giderilememektedir.

Bu çalışmada 01.01.2015-01.01.2021 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’ne başvurmuş, smear anormallliği veya şüpheli görünüm nedeniyle servikal biyopsi yapılan hastalarda enfeksiyon tanısı koyulma oranı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Uteri Anatomisi

Uterusun dar, silindirik fibröz yapıdaki segmentine serviks (latince; cervix, boyun) adı verilir. Fusiform yapıda, parite ve hormonal duruma göre değişen kanala sahiptir. Ön vajinal duvardan geçerek vajene girer. Normal anatomide 2-4 cm uzunluğunda olup uterus korpusunun iç tarafı ile devamlılık gösterir. Vajinanın içine doğru çıkıntı yapan kısmına portio vaginalis; vajinanın üstünde kalan kısmına ise portio supravaginalis denilmektedir. Uterus ve serviks birleşim noktasına isthmus adı verilir; bu kısımda lümen hafif daralmıştır. Ön kısımda serviks mesaneden yağ dokusu ile ayrılmıştır ve yan tarafta Broad Ligament ve Parametrium (kan desteğini içinden geçerek sağlar) ile bağlıdır. Vajinal kavitede, serviksi çevreleyen boşluğa, vajinal forniks adı verilir. Serviks ile ön ve arka vajinal duvarlar arasındaki kısımlarına anterior ve posterior vajinal forniks, serviks ile lateral vajinal duvar arasındaki kısma lateral forniks denilmektedir (Şekil 1). Serviks vajinal kaviteye external os aracılığı ile açılır. Servikal kanal external (anatomik) os'tan internal os'a uzanarak uterus kavitesine bağlanır. İnternal os (histolojik), endoservikal bezlerden endometrial bezlere değişimin olduğu yerdir (8). Serviksin kanlanması, A.hypogastrica'nın bir dalı olan, A.uterina'nın servikal ve vajinal dallarından olur. Serviks ağrı duyusu ve parasempatik liflerini sakral plexustan (S2-S3-S4) alır. Endoserviks sinir sonlanmaları açısından oldukça zenginken, ektoservikte ise sinir sonlanma noktaları azdır. Bu nedenle biyopsi, elektrokoagülasyon, kriyoterapi gibi işlemler bazı hastalar tarafından lokal anesteziyi iyi tolere edilebilir. Endoserviks sempatik ve parasempatik lifler açısından daha zengindir ve bu nedenle de dilatasyon & küretaj esnasında vasovagal reaksiyon gelişebilir. 3 Servikal lenfatik drenaj primer ve sekonder grup lenf bezleri ile olur. Primer grup lenf bezleri; Parametrial, Paraservikal (üretral), Obturator, Hypogastric, External iliac ve Sakral lenf bezlerinden, sekonder grup lenf bezleri ise inguinal, periaortik ve commun iliac bezlerden oluşur. Lenfatik drenajın bu özelliği serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde önemlidir (8).



Şekil 1. Serviks ve Endoserviks (9)

2.2. Serviks Uterinin Embriyolojisi

Kadın genital sisteminin gelişimi, konsepsiyondan dört hafta sonra başlamaktadır. Kadın genital kanalı başlıca iki embriyolojik oluşumdan meydana gelmektedir. Tuba uterina, uterus ve vajen üst 1/3 bölümü Çöломik mezodermden kaynaklanan Müller kanalları (paramezonefrik kanal) tarafından oluşturur. Üretra, vajen 2/3 alt kısmı, vestibulum ve Bartholin bezlerini ise ürogenital sinüs oluşturur. Gestasyonel 10. haftada müller kanalların ürogenital katlantılara invajinasyonu olmaktadır. Kanallar arasında orta hatta bulunan septum gerileyerek kaybolur ve kolumnar epitel ile döşeli tek bir uterovajinal kanal oluşur. Gestasyonel 11. haftadan itibaren çok katlı skuamöz hücreler kısmen kolumnar hücreler ile yer değiştirmeye başlar ve 16. haftadan itibaren rudimenter bir serviks tanınabilir (11, 12).

Skuamöz ve kolumnar hücrelerin buluştuğu nokta skuamokolumnar bileşkedir (SKB). Kadının yaşamı boyunca birden fazla yer değişimi gösterebilen bu bileşke 24-32. gestasyonel haftalar arasında endoservikal kanal içinde yer alır, 32. haftadan sonra vajene doğru uzanmakla gösterir ve ardından 40. gebelik haftasında tekrar endoservikal kanal içine geriler (10).

2.3. Serviks Uterinin Histolojisi

Serviks epiteli, uterovaginal taslağın alt kısmından meydana gelmiştir. Porsiyö vaginalis, çok katlı nonkeratinize skuamöz epitelle döşelidir. Serviksin skuamöz epiteli düz soluk pembe renkli görülür. Porsiyö vaginalisin çok katlı skuamöz epiteli ise, bazal(germinal) tabaka, parabazal(sivri uçlu hücre) tabaka, intermediate(naviküler) tabaka, Dierks'in intraepitelial tabakası ve süperfisyel(stratum korneum) tabaka olmak üzere 5 farklı tabakadan oluşur (8)

. Bazal kat, bazal membran üzerine podositleri ile tutunur. Aktif mitoz bu tabakada gerçekleşir. Çok sıralı parabazal hücre tabakası ve glikojenden zengin daha geniş sitoplazmalı, yassılaştırmış ve farklılaşması daha ileri olan hücre sıralarından oluşan intermediate tabaka ile birlikte delikli hücre katını oluştururlar. Süperfisyel hücre tabakası piknotik çekirdekli, glikojenle dolu geniş sitoplazmalı, yassılaştırmış ve keratinizasyon gösteren hücrelerden oluşmuştur. Östrojen stimölasyonun derecesine bağılı olarak kalınlığı değışkenlik gösterir (13). Bazal tabakadan süperfisial tabakaya doğıru hücrelerde, sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde küçölme meydana gelir, bu sayede protein içeriklerinde azalma gösterirler. Asetikasit uygulaması, geri dönüştü olarak hücresel proteinlerle presipitasyon meydana getirir, normal epitelde süperfisial hücreler düşük protein içeriğı için renk değışimi olmaz., Lugol solüsyonu uygulamasında ise intermediate ve süperfisial tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerdiklerinden dolayı hücreler iyot ile kolayca boyanır Normal epitel kahverengi veya siyah renkte izlenir (8).

Endoservikal mukoza, tek katlı silindirik epitelle döşelidir. Üst kısımda, corpus uterinin alt ucunun endometriyal hücreleriyle birleşirler. Alt kısımda ise, skuamöz hücrelerle birleşirler. Reprodüktif duruma göre ektoserviks üzerinde farklı yerleşim gösterebilir. İnspeksiyonda damarlı ve kırmızı renkte görünür. İnce, uzun, uniform yapıdaki hücreler hem apokrin hem de merokrin sekresyon yaparlar. Endoservikal bezleri döşeyen epitel ile yüzeyel alanı döşeyen epitel aynıdır. Bu sebeple endoservikal müküs yapan sistem, kıvrılıp katlanmış karmaşık yapıda müsinöz bir zar olarak kabul edilir (13). Kolumnar epitelde glukojen sentezi olmaz ve intrasitoplazmik alanda glikojen bulunmaz. Bu yüzden lugol sonrası renk değışimi oluşmaz veya hafifçe lekelenme meydana gelir. Endoservikal kolumnar epitel serviks stroması içine 5-8 mm invajine olurlar. Yapılarında duktus ya da asinus olmadığından bu durum kript formasyonudur fakat; endoservikal gland olarak adlandırılır. Dallanan glandların bir araya sıkışması sonucu tünel kümeleri denilen benign yapılar oluşabilir. Bu

durum atipik glandüler hiperplazi ile karıştırılabilmektedir (10, 11, 14). Serviks stromasında mezonefrik kalıntılar bulunabilir. Bir diğer benign glandüler çoğalma ise mikroglandüler hiperplazidir (10).

Skuamo-Kolumnar Bileşke (SKB)

Çok katlı yassı epitel ile kolumnar epitelin kesişim bölgesine Skuamokolumnar bileşke (SKB) adı verilir

Vajen ve serviksin kolumnar epitelinin, skuamöz epitele dönüşmesi intrauterin 4. ayda başlar (15). Kolumnar epitel ile yassı epitel arasındaki bu sınır orijinal skuamokolumnar bileşke (SKB) olarak adlandırılır. Doğumdan sonra travma, hormonal faktörler, pH değişiklikleri, enfeksiyonlar gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak kolumnar epitelin skuamöz epitele dönüşümüne skuamöz metaplazi denir. Squamöz metaplazi doğal bir süreçtir. Aktif olarak orijinal SKB komşuluğunda meydana gelmektedir. Yeni oluşan sınıra fizyolojik SKB denir. Fizyolojik SKB ile orijinal SKB arasındaki değişim bölgesi transformasyon zonudur. Transformasyon zonunda mitotik aktivite çok fazla olduğundan human papilloma virus (HPV) ve diğer patojenlerin onkojenik etkisine karşı zayıftır (16). Serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının bu bölgeden oluşmaktadır (10, 17).

Ektropiyon / Ektopi :

Endoservikal kolumnar epitelin, ektoservikste eversiyone olmasıdır. Eksternal os çevresinde büyük kırmızımsı bir alan görünümündedir. Sıklıkla ektoserviksin ön ve arka kısımlarında görülür. Ektropiyon normal bir oluşumdur. Kolumnar epitel kripleri ve stromal destek dokusu tam olarak yer değiştirir Metaplazik değışmlerin temelinde yer alır.

2.4. Servikal Metaplazi Oluşumu

Matür bir dokunun aynı derecede matür olan başka bir dokuya dönüşümüne metaplazi denilir. Uterus serviksinde kolumnar epitelin yerini çok katlı skuamöz epitel alır. Bu metaplaziye, intraepitelyal neoplazi ve karsinomların geliştiği bölge olması nedeniyle dikkat edilmelidir. Çevresel faktörler, sigara kullanımı, immunsupresyon, diyet, tekrarlayan inflamasyon, mekanik irritasyon, vajinal pH değışikleri, hormonal fonksiyon değışiklikleri, gebelik gibi durumlar metaplazi gelişimini uyaran faktörlerdir.

Metaplazi selim bir reaksiyondur (13). Çoğunlukla reproduktif çağ ve gebelik sonrası dönemde olup onkojenlerle bu dönemlerde karşılaşma olması ve savunma yanıtının zayıflığı durumunda prekanseröz- kanseröz lezyon gelişimi açısından önemlidir. Plazma hücreleri ve lenfositler izlenebilir.

Kısaca, önce immatür daha sonra matür metaplastik skuamaöz hücreler kolumnar epitelin yerini alırlar. Bu epitel hücreleri replikasyon ile çok katlı yassı hücrelere dönüşür. Migrasyon sonrası yeni bir skuamokolumnar bileşke meydana gelir. Doğal skuamokolumnar bileşke ile sonradan oluşan bu skuamokolumnar bileşke arası transformasyon zonu olarak tanımlanır. Bu alandaki iki hücrenin kendi sınırlarını genişletme çabası sürekli yıkım ve yeniden yapımı uyarır. Bazı hücreler dökülür ve kaybolur iken bazıları yenisi ile yer değiştirir. Pap smear testinde bu hücreler toplanarak mikroskopik görüntülerinin incelenir ve hücrelerin normal yenilenme süreci ya da kanserleşme eğilimleri anlaşılmaya çalışılır.

Metaplazide histolojik değişikliklerin evreleri aşağıdaki gibidir:

EvreI: Silindirik hücreler müköz kıvrıklarını kaybeder ve sonucunda yükseklikleri azalır, genişlikleri artar. Subepitelyal bölgede yer alan stromal hücrelerde ise aktivite artmıştır.

EvreII: Subsilindirik hücrelerin proliferasyonu ile silindirik epitel altında çok sıralı bir primitif hücre tabakası oluşur. Bu hücreler iri çekirdekli, sitoplazması az, sınırları belirgin olmayan, glikojen içermeyen yapılardır.

EvreIII: Tek sıralı bazal hücre tabakası belirginleşir, bu tabakanın üstünde çok sıralı, uniform hücre sınırları daha belirgin olan immatür yassı epitel hücreleri ortaya çıkar. Bütün epitel sıralarında hücre tipi aynıdır ve parabazal hücrelere benzer. Orijinal yassı epitelin tipik tabakaları henüz seçilemez. Yüzeyde yer alan endoservikal epitel kalıntıları bazen korunmuş olarak bulunabilir. Silindirik ve metaplastik elemanların bir karışımı olarak görünen bu evreye immatür skuamöz metaplazi evresi denilir.

EvreIV: Matür skuamöz metaplazi evresi olarak adlandırılır. Farklılaşma ve matürasyon ilerledikçe, orijinal yerli yassı epitele daha fazla benzeyen yassı epitel ortaya çıkar (14, 18, 19).

2.5. Servikal Displazi ve Kanserdeki Risk Faktörleri

Serviks kanserinin etiyolojisinde cinsel davranış önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu erken yaşta cinsel ilişki, partner sayısının fazlalığı ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların serviks kanseri riskini artırdığını ortaya koymaktadır (20-24) .

Sigara kullanımının HPV enfeksiyonun kansere dönüştürme zemininde tetikleyici olduğu ve özellikle serviks kanserinin yassı hücreli tipinin sigara ile ilişkili kanserler arasında yer aldığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (25-27, 33). Adenokanser ile ilişkisi kurulamamıştır (27). Risk, tüketilen sigara miktarı ve süresi ile arasında doğru orantılı olarak artmaktadır (22, 25, 27, 33, 35).

Oral kontraseptifler kanser gelişim patogenezinde rol oynayabilirler (25, 36). Servikal dokunun hormonal etkilere hassas olması nedeni ile steroid hormonların deoksiribo nükleik asit'e (DNA) bağlanarak transkripsiyonu etkileyebileceği düşünülmektedir (25). Oral kontraseptif (OKS) kullanımının silindirik epitelin eversiyonuna yol açarak skuamöz metaplazi oluşumuna neden olduğu ve HPV' ye duyarlılığı artırdığı öne süren çalışmalar mevcuttur (10, 25, 37). Buna karşılık yapılan risk analizleri, anormal smear sonucu olan kadınlarda oral kontraseptif kullanımına devam edilmesini desteklemektedir. Ancak anormal sonucu olan hastalar takip edilmelidir (38). OKS'ler her iki tip servikal kanser patolojisinde de (adenokarsinom, skuamoz karsinom) risk faktörü olarak düşünülmekle birlikte (23, 25, 29, 39) özellikle adenokarsinom oluşumunda risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (13).

Yapılan bazı çalışmalarda düşük folat ve retinoid-karoten alımının predispozan etkisi olabileceği düşünülmüştür (28). DNA tamir, sentez ve metilasyonunda rol alan folat, , DNA stabilitesi, gen ekspresyonu ve mutasyon açısından önemli rol oynar (28, 34). Folat eksikliğinde HPV nin, servikal hücrelerdeki genomların fragil bölgelerine çok daha kolay bağlandığı ileri sürülmektedir (28, 30, 34).

Organ nakli nedeniyle immun sistemi baskılayan ilaç kullananlar, HIV ile enfekte bireyler gibi immunsupresyon durumlarında HPV enfeksiyonunun eliminasyonu önemli derecede azalma göstermektedir ve HPV ile birlikte diğer onkogenlere duyarlılık artar (21, 40-42). İnvaziv servikal kanser riski AİDS ile birlikte görülebilecek hastalıklardan biri olarak tanımlanmıştır (43).

Önceki yıllarda düşük önlemek amacı ile kullanılan DES (Dietilstilbestrol)'in servikal ve vajinal berrak hücreli adenokarsinom riskini arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca sadece adenokarsinom değil, HPV'ye bağlı yassı hücreli karsinom ve diğer prekanseröz lezyon riski de bu ajanla hiç karşılaşmamış olan kişilere göre artmıştır (16). Yan etkileri nedeniyle (FDA) tarafından 1971 yılında kullanımı yasaklanmıştır.

Sosyoekonomik statünün düşük olduğu toplumlarda, sınırlı maddi gelire sahip kadınlar sağlık hizmetinden yeteri kadar yaralanamamaktadırlar ve dolayısı ile düzenli kontrol ve tarama testleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmamakla birlikte tedaviye devamlılık kısıtlılığı gibi durumlar içerisinde dirler. Aynı zamanda yetersiz beslenmektedirler. Bütün bu durumlar servikal kanserler ile de ilişkilidir (16, 30).

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) epidemiyolojik verilerine göre siyah ırk ve Meksika Amerikalısı olanlarda servikal kanser daha fazla görülmektedir ve bu kanserden ölüm oranı daha yüksektir (40). Aile öyküsü risk 2-3 kat artmıştır (10).

İnflamasyon ve onarımda oluşan serbest radikaller ve artan proinflamatuvar sitokinler, tekrarlayan inflamasyon, genetik hasar ve kromozomal değişikliklere yol açabilir. Chlamidya Trachomatis ve Herpes Simpleks Virus Tip 2'nin genital sistem enfeksiyonlarının serviks kanseri gelişiminde predispozan faktör olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (45). Buna karşılık prospektif uzun dönem çalışmalarında ise HSV Tip 2 ile serviks kanseri gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (46, 47).

HPV enfeksiyonu serviks kanseri için en yüksek predispozan faktör olarak bilinmektedir (48-57).

2.6. Human Papilloma Virüs (HPV)

HPV, dünya genelinde cinsel yolla bulaşan virüsler arasında en sık görülenidir (58, 59). 100 HPV tipinden en az 30 tanesi rahim ağzını enfekte etmektedir (60, 61). HPV alt tipleri onkojenik risk potansiyeline göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak gruplandırılır (Tablo I).

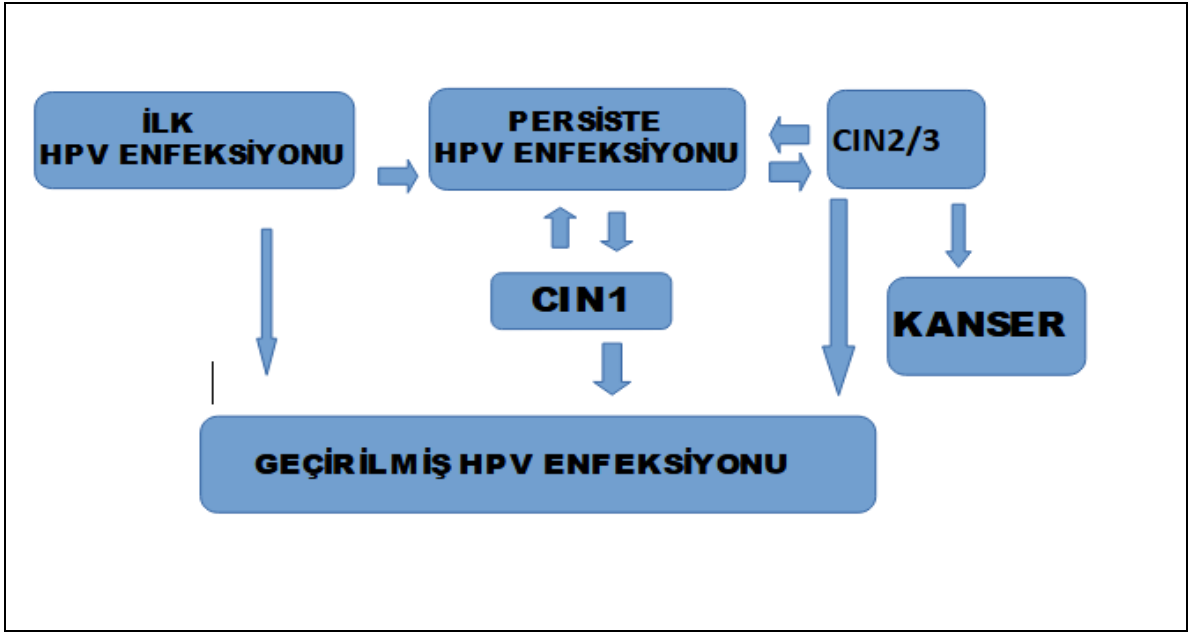
Tablo I. Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması (60)

Yüksek riskli tipler	16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82
Orta riskli tipler	26, 53, 66
Düşük riskli	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

HPV cinsel ilişki ile bulaşmaktadır. Virüsün hücredeki etkileri ve oluşum basamakları net olarak bilinmemekle birlikte kanser gelişimine yol açabilmektedir. Serviks kanseri olan hastalar incelendiğinde hastaların %96, 6'sında HPV virüsü saptanmıştır. HPV virüsü bulunup kanser gelişmemiş hastaların oranı %15, 6'dır (62). HPV, vajinal, vulvar, penil, anal hatta baş boyun kanserleriyle de ilişkisi gösterilmiştir (59, 63-66). En sık HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 tipleri ile serviks kanseri birlikteliği tespit edilmiştir. Uluslararası kanser araştırma kurumunun (IARC) tarafından yapılan çalışmada invaziv serviks kanserinde HPV 16 ve 18'in birlikteliğinin %70 oranında olduğu saptanmıştır (62, 67, 68). HPV 16 ve 18'in toplumumuzda görülme oranı %75, 4'dür (69). Ardından en sık görülen tipler 33, 45, 31, 58, 52, ve 35 olarak tespit edilmiştir Dokuzlu aşının içerdiği tiplerin serviks kanserinde görülme yüzdesi %88 oranındadır (68). HPV tip 6 ve 11 %90 oranında genital siğillilerin sebep olmaktadır (70, 71).

HPV bulaşını takiben enfeksiyöz değişiklikler meydana gelir. Bir çok etkene bağlı olarak enfeksiyonun başlangıç süresinde değişiklik görülebilir. Enfeksiyonun başlayabilmesi için epiteliyal yüzeyde bazal –parabazal hücrelerde travma veya deformasyon olması gerekmektedir. Çoğunlula serviksin transformasyon zonu, anal bölge, orofarinks gibi sürekli travmaya uğrayan bölgeleri infekte etme eğilimindedir. Düşük riskli HPV tipleri benign genital bölge lezyonlarına sebep olur ve kendiliğinden geriler. Orta veya yüksek riskli HPV tiplerinin çoğu düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN1) gibi premalign genital epitel proliferasyonuna neden olurken, az bir kısmı yeterli immün yanıt olmaması nedeniyle kalabilir ve invaziv kansere neden olabilir (32, 63, 65, 72, 73). (Şekil 2) HPV enfeksiyonunun yaklaşık bir yıl içerisinde %70'i iki yıl içerisinde %90'ı vücuttan temizlenmektedir, %10'unda ise virüs vücutta kalır. Bir HPV tipi ile enfekte olmuş ve virüsü bağışıklık sistemi ile temizlemiş bir kadın tekrar aynı tip ile enfekte olabilir. Çünkü doğal bağışıklık ile kazanılan antikorlar, enfeksiyon sonrası azalır ve koruyuculuğunu kaybederler (74). Bu nedenle kalıcı bir bağışıklık için HPV aşıları önerilmektedir. Aşının kesin bilinen koruyuculuk süresi 8, 5 yıldır (Faz 3).Sonraki yıllarda bakılan antikor düzeyleri de oldukça

yüksektir fakat; bağışıklığın ne kadar devam edeceği şu an için bilinmemektedir. Bu nedene ek doz protokolü net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda 5. yılda yapılan ek dozun daha uzun vadede koruyuculuk sağlayacağı bulunmuştur (75). Yapılan immün hafıza çalışmalarında ise koruyuculuğun 20 yıl devam edebileceği savunulmaktadır (76-78). Serviks kanseri yavaş gelişimli bir hastalıktır. Premalign lezyonların oluşmasından yıllar sonra kanser gelişebilir. Bu nedenle premalign lezyonların önlenmesi ve takibinin yapılması serviks kanseri ile mücadelede başarı için gereklidir.



CIN : Servikal intraepitelyal neoplazi, HPV : Human Papilloma Virus

Şekil 2. HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Bütün bu risk faktörlerinin dışında; servikal kanser için en büyük risk hiç pap-smear yaptırmamak veya onun sık olarak kullanılmamasıdır. Dünyada servikal kanser ve ondan ölüm oranı insidanslarının azaldığı her yerde aktif bir tarama programı mevcuttur (79).

2.7. Serviks Lezyonlarında Kullanılan Tanı ve Tarama Yöntemleri

Papaanicolaou tarafından konulduğundan ‘Pap Testi’ olarak adlandırılmıştır. Servikal smear ideal bir tarama testidir ve çoğunlukla asemptomatik olan preinvaziv lezyonların belirlenmesinde ve biyopsi sonrası etkin tedavinin başlanabilmesinde önemli rol üstlenmektedir. Fakat klinik uygulamada bu sınıflama yeterli olmamış ve displazi sınıflandırması oluşturulmuştur. Bu sınıflamada hafif, orta, şiddetli displazi ve in situ karsinoma terimleri kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından lezyonlar CIN 1,

CIN 2, CIN 3 şeklinde sınıflandırılmıştır ancak tedavi karışıklığına neden olduğu için 1988 yılında Bethesda sınıflandırması geliştirilmiş ve en son olarak 2014 yılında revize edilmiştir (80, 81).

CIN 1 olarak ifade edilen lezyonlar, düşük dereceli squamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL) Daha ciddi displazi görünen CIN 2, CIN 3 ve in situ karsinoma, yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HGSIL) olarak birleştirilmiştir.

Tarihçe şu şekildedir:

- a. 1954, Papanicolaou sınıflaması (Class Sistemi) (Tablo II)
- b.1988, Bethesda I
- c. 1991, Bethesda II: Revised (Gözden geçirilmiş) Bethesda
- d. 2001, Bethesda III (Tablo III) ve son revize hali ile 2014 Bethesda (82)

Tablo II. Papanicolaou sitolojik sınıflaması (81)

Class I (Negatif I)	Tamamen normal Atipik hücre görünümü yok
Class II (Negatif II)	Anormal ancak benign hücreler ve tam iltihabi yayma görünümü
Class III (Şüpheli)	Anormal hücreler mevcut Hafif, orta, şiddetli displazi (kesin kanser tanımına uymaz)
Class IV (Zayıf pozitif)	Büyük olasılıkla malign (karsinoma insitu)
Class V (Kuvvetli pozitif)	Çok sayıda kanser hücreleri

Tablo III. 2014 Bethesda Klasifikasyonu (82)

Numune tipi: Diğerlerine karşı geleneksel yayma (Pap smear), sıvı bazlı preparat (Pap testi) belirtilmeli
Numune yeterliliği: 1. Değerlendirme için tatmin edici (Endocervical/transformation zone (EC/TZ) bileşeninin ve diğer kalite göstergelerinin varlığını veya yokluğunu tanımlanır örn. kısmen kan, iltihaplanma, vb.) 2. Değerlendirme için yetersiz (nedenini belirtilmeli) 3. Numune reddedildi/işlenmedi (nedenini belirtilmeli) 4. Numune işlendi ve incelendi, ancak epitel anormalliğinin değerlendirilmesi için yetersiz (nedenini belirtilmeli)
Genel kategorizasyon (isteğe bağlı): 1. İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif 2. Diğer: "Yorum/sonuçlar" bölümüne bakılır (örneğin, 45 yaşından büyük bir kadındaki endometriyal hücreler) 3. Epitelyal hücre anormalliği: "Yorum/sonuçlar" bölümüne bakılmalıdır ("skuamöz" veya "glandüler" olarak uygun şekilde belirtilmeli)
Yorum/sonuçlar 1. İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif (Neoplazinin hücresel kanıtı olmadığında, bunu yukarıdaki "Genel kategorizasyon"da ve/veya raporun "Yorum/sonuçlar" bölümünde - organizma veya diğer neoplastik olmayan bulgular olup olmadığını belirtilmeli) 2. Neoplastik olmayan bulgular (bildirilmesi isteğe bağlı) Neoplastik olmayan hücresel varyasyonlar: skuamöz metaplazi, keratotik değişiklikler, tubal metaplazi, atrofi, hamilelikle ilişkili değişiklikler Reaktif hücresel değişiklikler: Enflamasyon (tipik onarım içerir), radyasyon, rahim içi araç (RİA) Glandüler hücre durumu histerektomi sonrası 3. Organizmalar Trikomonas vaginalis, Candida spp ile morfolojik olarak uyumlu mantar organizmaları, bakteriyel vajinozu düşündüren floradaki kayma, Actinomyces spp ile morfolojik olarak uyumlu bakteri, Herpes Simpleks virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler, Sitomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler 4. Diğer Endometriyal hücreler (45 yaşından büyük bir kadında) ("skuamöz intraepitelyal lezyon için negatif" olup olmadığı da belirtilir) 5. Epitelyal hücre anormallikleri ☐ Skuamöz hücre ● Atipik skuamöz hücreler ○ Belirsiz öneme sahip (ASC-US) ○ HSIL (ASC-H) hariç tutulamaz ● Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ● (HPV/hafif displazi/CIN-1 durumları belirtilmeli) ● Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ● (orta ve şiddetli displazi, CIS; CIN-2 ve CIN-3 ve invazyon şüphesi var ise belirtilmeli) ● Skuamöz hücre karsinoması ☐ Glandüler Hücre ● Atipik ○ Endoservikal hücreler (NOS veya yorumlarda belirtilmeli) ○ Endometriyal hücreler (NOS veya yorumlarda belirtilmeli) ○ Glandüler hücreler (NOS veya yorumlarda belirtilmeli) ● Atipik ○ Endoservikal hücreler, neoplastik lehine ○ Glandüler hücreler, neoplastik lehine

Tablo III. 2014 Bethesda Klasifikasyonu (82) (devamı)

● Endoservikal adenokarsinom in situ (AIS) ● Adenokarsinom ○ Endoservikal ○ Endometriyal ○ Ekstrauterin Başka türlü belirtilmemiş (NOS)
Diğer malign neoplazmalar (belirtilmeli)
Yardımcı test Test yönteminin/yöntemlerinin kısa bir açıklaması yapılmalı ve klinisyen tarafından kolayca anlaşılabilmesi için rapor edilmelidir
Servikal sitolojinin bilgisayar destekli yorumu Vaka otomatik bir cihaz tarafından inceleniyorsa cihaz ve sonuç açıkça belirtilmelidir
Sitoloji raporlarına eklenen eğitim notları ve yorumlar (isteğe bağlı) Öneriler kısa ve öz olmalı ve profesyonel kuruluşlar tarafından yayınlanan klinik takip kılavuzlarıyla tutarlı olmalıdır (ilgili yayınlara referanslar dahil edilebilir)

RIA: rahim içi araç, ASC-US: Belirsiz öneme sahip, HSIL: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HPV: Human Papilloma Virus, CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi, AIS: Adenokarsinom in situ, NOS: Başka türlü belirtilmemiş.

2.7.1. Tarama Yöntemleri

A) Sitolojik yöntemler

- ✓ PapSmear
- ✓ Sıvı bazlı teknikler
- ✓ Kompüterize teknikler AutoPap ve Papnet
- ✓ Endoservikal örnekleme

B) Görsel Yöntemler

- ✓ Asetik asit testi
- ✓ Spektroskopi
- ✓ Spekuloskopi
- ✓ Servikografi

✓ Kolposkopi

C) Diğer Yöntemler

✓ HPV testleri

✓ Polarprobe

✓ Yeni biyolojik belirteçler

2.7.1.1. Sitolojik Yöntemler

Papsmear

Pap testi bir tanı yöntemi değildir. Yaklaşık %20-40 yalancı negatiflik olması nedeniyle semptomatik hastalarda smear negatif olsa bile biyopsi alınmalıdır (44). İdeali smear örneğinin menstrüel siklusun 10-20. (proliferatif faz) günlerinde alınmasıdır. Açıklanamayan inflamatuvar durumlarda ve vajinal kanamalarda ideal zaman aralığının beklenme zorunluluğu yoktur ve yüksek riskli olgularda her koşulda yapılabilir.

Servikal smearin yanlış negatif oranını azaltmak için smear alınırken dikkat edilmesi gereken bazı durumlar vardır. Bu durumlar; smear testinden 48 saat öncesinden itibaren koit olmaması vajene tampon konulmaması, spermisid ya da ilaç kullanılmaması, jinekolojik muayeneden önce alınması, spekulum muayenesi sırasında kayganlaştırıcı jel kullanılmaması şeklindedir. Ancak kayganlaştırıcı jel kullanımı ile ilgili farklı görüşler de mevcuttur (10, 48, 49). Vajinal akıntı servikse zarar vermeden uzaklaştırılmalı ve ardından smear alınmalıdır. Örneklem transformasyon zonundan yapılmalıdır.

Konvansiyonel Pap testinde plastik spatula ve servikal fırça ile örnek alınır ve örnekler lama yayılır. %95'lik etil alkol ile fikse edilir. Konvansiyonel yöntemde lama alınamayan ve atılan materyal miktarı fazladır.

Sıvı bazlı taramada hücreler sıvı bir kap içerisinde toplanır, laboratuvar ortamında tek bir tabaka halinde değerlendirilir.

Bu iki yöntemden hangisinin üstün olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır (83). 2000'li yılların başlarında Pap testi ile HPV DNA testi birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede yüksek riskli neoplazilerin duyarlılığı %100'e, özgüllüğü ise

%50'den %92'ye çıkarmıştır (84).

Pap testi, atrofi, kronik servisit, trikomonas enfeksiyonları, metaplazi veya radyoterapi hikayesi olan hastalarda yetersiz değerlendirme olarak sonuçlanabilir. Yanlış negatif değerlendirme nedenleri olarak, lezyonun servikal kanal içinde yer alması, materyalin tekniğe uygun alınmaması ya da cama yeterince aktarılamaması, sürüntünün lama yeterince fikse edilememesi sayılabilir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın belirlemiş olduğu tarama programına göre:

- Taramalar 30-65 yaş arası tüm kadınlara yapılmalıdır
- HPV DNA veya Pap Smear testi 5 yılda bir yapılmalıdır.
- 65 yaşındaki kadınlarda son iki testi negatif gelmiş ise tarama sonlandırılır.
- Histerektomi yapılma sebebi CIN II veya CIN III olmayan kadınların taranması gerekmez.
- CIN II ve III nedeniyle histerektomi yapılan hastalarda; dökümanete edilebilen, teknik olarak yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal ya da pozitif sonuç olmaması durumunda tarama kesilmelidir (85).

Amerika Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ise;

- Taramaya 21 yaşında başlanmasını önerir.
- 21-29 yaş arası 3 yılda bir sitoloji taranmasını önerir.
- 30-65 yaş arası 5 yılda bir HPV DNA veya 3 yılda bir sitoloji önerir.
- Son 10 yılda 3 negatif sonuç (sonuncusun son 5 yılda olması şartı) sitoloji veya 2 negatif HPV testi varlığında 65 yaş ve benign nedenli histerektomilerde tarama sonlandırılır.
- CIN II ve CIN III öyküsü ve histerektomili hastalarda 20 yıl süreyle tarama devam etmelidir.
- HPV aşısı yapılmış olsa dahi taramaya devam edilir (86).

Tarama sonucu HPV tip 16-18 çıkan ve HPV testi pozitif, sitolojide patoloji olan hastalar kolposkopiye yönlendirilmelidir. HPV 16-18 dışındaki diğer yüksek riskli tipler pozitif ancak sitoloji benign ise HPV testi 1 yıl sonra tekrar önerilmektedir. Hastalar kolposkopiye yönlendirilmelidir (87).

Papanicolaou'nun bulduğu Pap test, 1950'den beri servikal kanser insidansını ve mortalitesini %75 oranında azaltmıştır (88). Buna rağmen tarama hataları, yanlış takip, sitolojinin yanlış negatifliği nedenleriyle servikal kanserden ölümler devam etmektedir. Bu yüzden sitolojinin sensitivitesini arttırmaya yönelik yeni yöntemler geliştirilmiştir.

Sıvı bazlı sitolojik tetkikler

Bu yöntemler likit ortamda hazırlanır. Thin-prep (MA, USA), SurePath (NJ, USA) Thin-prep ve SurePath'ın tarama testleri FDA onaylıdır. Her ikisinde de onaylı araçlar Cervex-Brush (Netherland), Papette, Cytobrush (CT, USA) ve plastik spatulanın birliktedir. SurePath tekniğinde baş kısmı ayrılıp sıvı medium içinde laboratuvara gönderilir. Her iki teknikte de hücre koruyucu bir solüsyon kullanılmaktadır. Thin-prep sisteminde toplama araçları solüsyon içinde karıştırılır, daha sonra bu solüsyon filtre edilerek materyal cam slayt üzerine transfer edilir. SurePath sisteminde materyal bulunan aletin ucu laboratuvara gönderilir ve hücre zenginleştirici solüsyon içeriği olan bir enjektöre çekilerek dağıtılır. Ardından bu sıvı santrifüj edilir, bir cam slayt üzerine yerçekimine bırakılarak transferi sağlanır. Her ikisinde de konvansiyonel yöntem ile tarama yapılır (10, 89-91). Hücrelerin neredeyse hepsi sıvıya geçer. Konvansiyonel sitolojide lama %10-20 oranında hücre aktarılabilirken, sıvı bazlı sitolojide %80-90 hücre sıvı ortama aktarılabilir (92, 91). Materyal daha iyi korunduğu için anormal hücreler kolaylıkla tanınabilir. Aynı zamanda bu koruma uzun süreli olduğu için, ileri test veya konsültasyon istenildiğinde yeni bir slayt hazırlanılmasına olanak sağlar (93).

Komputerize teknikler

AutoPap ve Papnet olmak üzere iki teknik mevcuttur. Genel olarak baktığınızda bu sistemlerin mantığı hücrelerin tanınma yeteneğini veya anormal hücreleri tanıma yeteneğini arttırmaktan geçer. Toplam tarama zamanını kısaltırlar, ancak slaytların yorumlaması için ayrıca eğitim gerekmesi, sistemin kurulmasının ve devamlılığının pahalı olması dezavantajlarıdır (10, 50, 89).

Endoservikal örnekleme

Endoservikal örnekleme ile glandüler lezyonlar ve nadir olarak atlanmış ektoservikal lezyonların saptanmasını sağlar. Kolposkopik inceleme yetersiz ve sitolojik anormallikler mevcut ise endoservikal bakının ötesindeki lezyonların belirlenmesini sağlar. Pap test sonucu AGC veya HSIL olarak rapor edilen, LSIL ve üstü lezyonu olup lezyon gösterilemeyen, kolposkopisi yetersiz kabul edilen ve gebe olmayan tüm hastalara endoservikal örnekleme önerilmektedir (31).

Endoservikal örnekleme, Önemi Belirlenmemiş Atipik Skuamoz hücreler (ASCUS) veya Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Ayırt Edilememiş Atipik Skuamoz Hücreler (ASC-H) Pap test sonucu olan ve kolposkopisi yeterli olan ancak servikal lezyon gösterilemeyen hastalara da önerilmektedir (31, 94). Endoservikal örnekleme kolposkopik bakıda saptanması zor glandüler lezyonların tanısında daha etkin olabilir. Servikal neoplazi öyküsü nedeni ile tedavi olmuş hastaların kolposkopik kontrollerinde Endoservikal örnekleme atlanmamalıdır (10, 95). Örnekleme için endoservikal küretaj veya endoservikal fırça yöntemleri kullanılır. Günümüzde zaman kazanma açısından fırça tekniği daha fazla tercih edilmektedir.

2.7.1.2. Görsel Yöntemler

Asetik asit testi

High grade lezyonlar için sensitivitesi ortalama %84 (%66-96), spesifitesi daha düşüktür. Spesifitesi daha düşüktür. Transformasyon zonunda olan, skuamo-kolumnar bileşkeye yakın, sınırları düzgün ve opak aseto-white lezyonlar pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Aseto-white yok ise, iyi tanımlanamıyorsa, translusent asetowhite alan, polip ve nabothi kisti ise negatif sonuç olarak değerlendirilir. Yüksek derece lezyonların tanısında sitoloji kadar sensitiftir (96). Sitolojiden daha basit, daha kolay ve de hızlı sonuç elde edilir. Sitoloji ve HPV testlerine göre daha ekonomiktir. Tek seansta tanı ve tedavi imkanı sunar. Düşük spesifitesi, dezavantajıdır. Pozitif test oranının yüksek olması ve PPD düşüklüğü nedeni ile gereksiz tedavi sorunu vardır. Sadece ektoservikste lezyonların tanısı için kullanılır (96). Lugol ile de değerlendirme yapılabilmektedir.

Spektroskopi

Spektroskopi; servikal dokuya gönderilen ışığın yansımalarının değerlendirilmesidir. Yansıyan ışığa göre normal veya hastalıklı doku olarak değerlendirme yapılır. Hastalıklı doku hemoglobin konsantrasyonu, mukozal kalınlaşma, kapiller perfüzyon, nükleer oran, gibi değişiklikler barındırdığı için hastalıkla optik değişiklik oluşturacaktır (96, 97). Sensitivitesi ortalama % 62-92 arasındadır.

Spekuloskopi

Serviks yüzeyine asetik asit sürülür ve özel bir ışık kaynağı kullanılarak dokusal değişiklikler değerlendirilir (96, 98).

Servikografi

Serviks yüzeyine asetik asit uygulanır, serviksin fotoğrafı çekilir. Ardından bu resim bir uzman tarafından yorumlanır. Sitolojiyle kıyaslandığında sensitivitesi daha düşüktür.

Kolposkopi

Colpo ve scope sözcüklerinin birleşimi ile vajina içine bakma anlamına gelmektedir (99-101). Sitoloji ile birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Kolposkop, alt genital sistem incelemesinde aydınlatma ve büyütmeye olanak sağlayan optik bir cihazdır. Bu sayede yüzey epiteli ve epitel altındaki kan damarları yakından incelenebilir. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılma olanağı sunar ve böylece sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım sağlanmış olur.

Servikal kolposkopik incelemenin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların büyüklüğü, yaygınlığı ve ciddiyetinin tanımlanması, şüpheli veya prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal Pap smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir (102, 103).

Kolposkopik bakıda; en az riskli grup olarak tanımlanan HSIL'den daha düşük sitoloji, HPV tip 16, tip 18 negatif ve tamamen normal izleme sahip hastalar için random biyopsiler önerilmemektedir , bu hastalar takip edilebilir. En düşük risk kriterlerini karşılamayan hastalarda mevcut preinvaziv lezyonun saptanma oranını arttırmak için tüm

asetobeyaz alanları hedefleyen en az 2 ve en fazla 4 adet çoklu biyopsiler önerilmektedir.

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology(ASCCP) Risk Bazlı Yönetim Konsensusu kılavuzu ile daha fazla hastada kolposkopinin ertelenmesine izin verildiği için, her kolposkopik bakıda CIN II pozitifliğini etkin bir şekilde dışlamak için yeterli biyopsi elde etmek çok önemlidir. Random biyopsilere karşıt görüşler de mevcuttur (31).

Gebe olmayan hastalarda kolposkopinin yetersiz olduğu durumlarda endoservikal küretaj (ECC) yapılabilir. Ayrıca herhangi bir lezyon tanımlanamayıp en düşük risk kriterlerini karşılamayan hastalarda da tercih edilir ve lezyon izlendiğinde yapılması kabul edilebilir (31).

Kolposkopi Endikasyonları

HPV 16 ve 18 pozitifliği, ardışık 2 yetersiz tarama testinden sonra, İnvaziv kanser şüphesi olan smearler, HGSIL, orta veya şiddetli diskaryoz, altı ay arayla 2 kez LGSIL ya da hafif diskaryoz/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear, sürekli yetersiz smear, smearda glandüler lezyonların varlığı özellikle şiddetli glandüler atipi/adenokarsinoma in situ, menstrüasyon arası ile cinsel ilişki sırasında olan kanamalar, daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi, kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olarak amaçlı, hymenin adli nedenlerle incelenmesi amaçlı, sitolojik değerlendirme imkanı olmayan merkezde tanı koymak amaçlı olaral sıralanabilir (31, 103, 104).

Kolposkopi Terminolojisi

Genel olarak kolposkopik bakı normal, anormal ve başarısız olarak değerlendirilmektedir (105).

Normal kolposkopi bulguları;

Orijinal skuamöz epitelyum: Düz pembe renkli görünümündedir.

Kolumnar epitelyum: Tek sıra bir epiteldir. Endoservikse doğru uzanım gösterir. Yüzey uzun stromal papillalar ve derin yarıklar nedeni ile düzensiz görülmektedir. Glikojen içermez. Asetik asit uygulandıktan sonra üzüm salkımına benzer görünüm alır.

· **Transformasyon zonu:** Skuamöz ve kolumnar epitel arasındaki sınır olup, prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonu damar bakımından fazlaca zengindir ve damarlar düzenli seyrederler. Bu düzenli görünüme fizyolojik vaskülarizasyon denilir. Damarlanmanın yeşil ışık filtresi kullanılarak net bir biçimde görülmesi mümkündür. Kolposkopik bakıda, normal bir transformasyon zonu içinde silindirik epitel adacıkları, bez ağızları, naboth kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir (105).

Anormal kolposkopi bulguları;

Asetik-asit beyazı : Basit kolposkopik muayene ile görülmeyen, serviks üzerinde %3'lük asetik asit emdirilmiş tamponun tutulmasından sonra yüzeyden kabarık veya düz lezyonlar şeklinde görülür.

Lökoplaki (Hiperkeratoz) : Asetik-asit uygulanması yapılmadan önce görülebilen beyaz plaklardır. Plaklar, epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. Serviks ve vajendeki immatür skuamöz epitelyal hücrelerin farklılaşması glikojene doğrudur. Servikovaginal mukozadaki keratin anormal olarak üretilir. Bir çok etken lökoplakiye sebep olabilir. Bu nedenlere örnek olarak; HPV, CIN ve karsinomanın keratinizasyonu, diafram, pesser veya tampon kullanımına bağlı kronik travma ve radyoterapi gibi durumlar sayılabilir. En önemli nedeni HPV enfeksiyonudur. Keratinleşmiş alandan biyopsi alınır (105).

Puntuasyon: Displastik süreç nedeni ile anormal damarlar ortaya çıkar. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları, kolposkopik bakıda nokta nokta bir görünüm alırlar. Bu görünüme puntuasyon adı verilir.

Mosaizm: Bir araya gelen aseto-beyaz epitel blokları dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapiller mozaik görünüm oluşturur. Bir çok puntuasyon gösteren terminal damarın birleşmesi veya servikal salgı bezi ağızlarını çevreleyen damarların birlikteliği ağ görünümünü oluşturur (105).

Atipik damarlanma: Damar yapıları düzensiz ve asimetrik görünümündedir. Kapiller damarlar çoğunlukla yumak şeklinde görünüm sergilerler. Puntuasyon ve mosaizm ile birliktelik gösterebilir.

Başarısız kolposkopi: Kolposkopik bakıda transformasyon zonunun tam görülemiyor ise bu durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal kadınlarda

atrofiye bağı olarak transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Böyle durumlarda servikal kanalı açmak için farklı çeşit ve özel endoservikal spekulumlar kullanılması uygundur, yine de zon görülemiyorsa kolposkopi yapılmamış sayılmalı ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır (106) (Tablo IV)

Tablo IV. Kolposkopi terminolojisi (105)

KOLPOSKOPİ	KOLPOSKOPİK TERİM	KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜM
NORMAL BULGULAR	Orijinal çok katlı yassı epitel	> Pembe yüzeyli alan > Asetik asit uygulamasından sonra değişiklik yok
	Orijinal silindirik epitel	> Asetik uygulamasından sonra üzüme benzer yapılar
	Fizyolojik transformasyon zonu	> Nabothi kistleri > Düzenli damarlar
ANORMAL BULGULAR*	Asetik asit beyazı**	> Yüzeyden kabank olmayan > Yüzeyden kabank
	Punktasyon**	> Kırmızı beneklenme > Asetik asit uygulamasından sonra keskin sınırlı lezyon, iyot negatif alanlar vardır.
	Mozaizm**	> Mozaik görünümlü 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.
ŞÜPHELİ İNVAZİV KANSER	Atipik damarlanma	> Asetik asit uygulamasından sonra beyazlaşma > Spiral, düzensiz damarlanma
		> Damar atipileri > Eksofitik veya endofitik görünüm > Chorobak bulgusu
DİĞER BULGULAR	Beyaz olmayan mikropapiller yüzey	
	Eksofitik kondilom	
	İnflamasyon	> Diffüz veya lokal ödemli ve kızamık epitelyum > 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.

*Lezyonlar transformasyon içinde ve dışında görülür. **Lezyonlar major ve minör değişiklikler gösterir. (minör değişiklikler; ince mozaizm, ince punktasyon ve ince lökoplaki. major değişiklikler; kaba mozaizm, kaba punktasyon ve kaba lökoplakidir.)

Kolposkopide Displastik Olmayan Bulgular

İnflame epitel; anlamlı değişiklikler meydana gelir. Epitel tabakası içindeki, stromaya ait papilla yüzeye doğru uzanım gösterir ve damarlar daha belirgin bir hal alır. Stroma papillaları içindeki basit kapiller yumaklar genellikle iki veya daha fazla ‘taç’ oluşturarak kolposkopik olarak çatala benzer bir görüntü oluşmasına yol açarlar. Bu şekilde punktuasyonu taklit edebilir, ancak gerçek punktuasyonda durum fokaldır ve sınırlar keskindir. İnflamatuvar değişiklik sınırları ise keskin değildir ve yayılma eğilimindedir (13).

Atrofik epitel; menopozda epitel incilir ve transparanlaşır. Bunun sonucunda kapillerler daha belirgin olarak görülür. Aynı zamanda damarlar daha yüzeysel olduğundan epitel travmaya ve dolayısıyla kanamaya daha yatkın hale gelir. Kapillerler bu durumda çok değişik formlar gösterip anormal damar yapısıyla karıştırılabilir (13).

Granülasyon dokusunda; benzer şekilde kan damarlarının yoğunluğunda ve neovaskülarizasyon sahalarının sayısında artış vardır, ancak burada doku asetik asite daha az yoğunlukta bir cevap verir ve sınırları daha az belirgindir. Aralarındaki farklara rağmen displastik değişiklikler ve granülasyon bazen yalnızca, biyopsi alınması ile ayırt edilir (13).

Gebelikte; serviksin damar ve lenfatik ağında bir artış meydana gelir ve buna eşlik eden bir stromal ödem söz konusudur. Bu durum, punktuasyondakine benzer bir görünümün ortaya çıkmasına yol açar, ancak inflamasyonda olduğu gibi burada da değişiklikler vajina ve serviksi içine alacak tarzda yaygındır (13).

Kondilomatöz değişiklikler; kolposkopik bakı ile kolaylıkla görülebilir ki bunlar çoğunlukla displastik değişikliklerle ilişkili değildir. Kondilomatöz değişikliklerde, damarsal değişiklikler yoktur ve lezyonlar yukarı doğru çıkıntı yaparlar. Bu farklar ile displazilerden ayrılırlar (13).

Kolposkopi en tecrübeli ellerde bile kesin tanı yöntemi olarak kabul edilmez. Yukarıda bahsedilen anormal bulgular sadece biyopsi alınmasını gösteren şüpheli sahaları belirtme yönünden önem arz eder. Onkoloji biliminde tek kesin tanı yöntemi histopatolojidir (106).

Kolposkopide görülen şüpheli bir lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Eğer ortada gözle görülen bir lezyon yoksa ve sitoloji pozitif ise kolposkopi altında şüpheli bölgeye biyopsi yapılabilir.

Kolposkopinin spesifitesi tarama için çok kötü, %30' un altındadır, yani yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Sensitivite nispeten daha iyidir, ama endoservikal kanal her zaman görülemediği için de yanlış negatif olma oranı artış gösterebilir. Sitolojide yanlış negatiflik ortalama % 20 oranındadır. İki yöntem birlikte kullanımı sayesinde doğruluk oranı % 98.8' lere çıkartılabilir (106).

2.7.1.3. Diğer Tarama Yöntemleri

HPV Tanı Testleri

Dot-blod testi, 1983 yılında ilk kez HPV için kullanıldıktan sonra 2000 yılında önemli bir yer buldu ve 2001 yılında rehberlerde yer aldı. 2002 yılında da Amerikan kanser derneği (ACS) bazı testler ile birlikte HPV testinin birlikteliğinin taramalarda kullanılabileceğini ortaya koydu.

FDA, serviks kanseri taramasında HPV DNA testini 31.03.2003 tarihinde onaylamıştır. 30 yaş ve üzeri kadınlarda konvansiyonel veya likid bazlı pap ile kombine edilerek 3 yılda bir tarama yapılabilir. Çünkü; tarama intervallerinin açılmasına, maliyetin düşmesine katkıda bulunabilir (107).

Yapılan değerlendirmeler bize iki temel sonucu göstermektedir.

1.Skuamöz intraepitelyal lezyon durumunda yüksek riskli HPV virüsü negatif ise bu olgular yüksek oranda regresyon gösterir.

2. Yüksek riskli HPV tiplemesinde sonuç negatifse ASCUS ve LGSIL olgularında yanlış negatiflik oranı çok yüksektir.

Bu bulgulara klinik uygulamalarla birlikte baktığımızda gerçekten HPV tarama testinin Pap Smearden daha sensitiv olduğu Pap ve HPV birlikte değerlendirildiğinde oranın % 96.9 lara çıktığı görülmüştür.

HPV testleri olarak: Hibrid yakalama (HC) ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmakta olup her iki şekilde de bizim için önemli olan yüksek riskli grupların tespit edilmesidir. Bunları tespit ettiğimiz zaman subtiplerinin belirlenmesi şart değildir.

Polar Probe:

Servikal taramanın optik elektronik yapılması yöntemidir. 1990 lı yıllarda bulunmuştur.

Sistem mobil bir cihazdan oluşmaktadır. Dokulara düşük voltajlı elektrik akımı vererek yansıyan elektrik akımını kaydedip, bu elektriksel değişiklikle daha önce tanımlanan normal doku ve anormal doku değişikliklerini karşılaştırarak sonuca varmak isteyen bir sistemdir. Sonuç itibari ile o sırada hastanın takibi ve tedavisine de karar verilebilir. Gelişmekte olan ülkelerde kullanılmaktadır. Kolposkopik bulgu sonuçlarıyla eşleştirildiğinde ortalama LSIL için %85, HSIL için %90 invaziv karsinom için %99 doğruluk oranları saptanmıştır (32, 108).

Yeni Biyolojik Belirteçler:

Pap testinin sensitivitesi ve spesifitesinin düşük olması, hrHPV ile enfekte kadınların küçük bir bölümünde invaziv karsinom gelişmesinden dolayı daha spesifik ajanlar araştırılmaya başlanmıştır. Progresyona neden olabilecek lezyonları önceden saptamaya yönelik biyolojik belirteçler ileri sürülmüştür (109-112).

Diğer benzer çalışmalarda CIN lezyonlarına yol açmada HPV 16-18 persistansı ve yüksek viral yük etken olarak saptanmış bu nedenle viral yük tayini için kantitatif PCR yöntemi geliştirilmiştir. Ancak bu yöntem yeni enfeksiyon ve persistan enfeksiyonu ayırmakta zorlanmaktadır (109).

Tümör süprendoservikal örneklemeler ajan olan taraması özellikle histolojik incelemelerde kullanılmaktadır. Sıklıkla yüksek dereceli CIN'lerde boyanma gösterir. CIN3'de %86 pozitif bulunmuştur. p16INK4A pozitifliği sitolojik ve histolojik grade artışıyla paralel olarak artmaktadır (113).

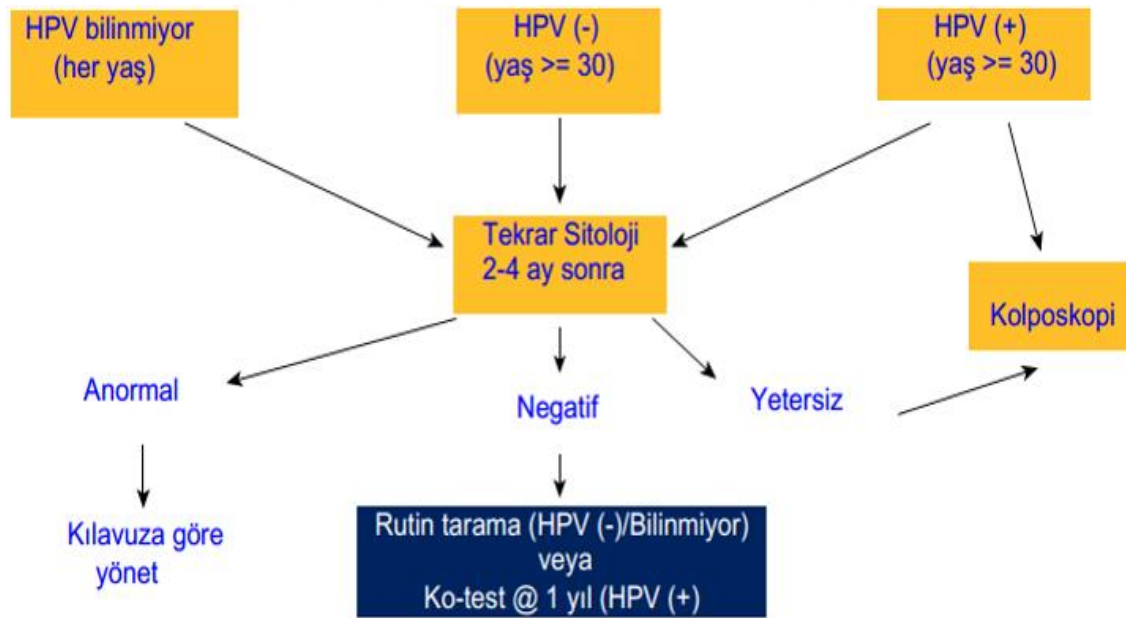
Diğer belirteçler, konak genomuna HPV integrasyonunun belirlenmesi, telomeraz belirteçleri, 3q amplifikasyonu, HPV transkriptlerinin ve bunların oranının ölçülmesi, proliferasyon (Ki67), anöploidi, yüksek dereceli lezyonlarda viral DNA metilasyonu değişimleri ve HPV E6/E7 mRNA üzerinedir sürülmüştür (109, 111-113).

2.8. Anormal Servikal Sitoloji Sonuçları ve Yönetimi

2.8.1. Yetersiz sitoloji ve Yönetimi

Görülme sıklığı %1'den azdır. Tarama sonucu yetersiz olan, endoservikal hücre izlenmeyen ya da transformasyon zonu net değerlendirilemeyen, sitolojisi normal fakat HPV pozitifliği saptanmış kişilerde oluşan bilgi kargaşası ve yönetim zorluğu bu hastaların takibi için de zaman içinde klavuzları şekillendirmiştir.

HPV testi olmayan, bilinmeyen veya negatif HPV test sonucu olan hastalarda sitoloji sonucu yetersiz ise, 2-4 ay içinde yaşa göre tarama (sitoloji, kotest veya primer HPV testi) tekrarı önerilmektedir. Triyaj testi olarak HPV testi yapılması önerilmez. Sitoloji tekrarından önce, atrofi veya spesifik bir enfeksiyona bağlı enflamasyon var ise öncelikle bu durumları tedavi etmek kabul edilebilir bir seçenektir. 25 yaş ve üstü yapılmış kotest sonucunda HPV pozitif (genotipi belirsiz) ve sitoloji yetersiz ise, 2-4 ay sonra sitoloji tekrarı ya da kolposkopi seçeneklerinden biri kabul edilebilir. HPV tip 16 ve / veya 18 pozitifliğinde doğrudan kolposkopiye sevk önerilmektedir (Şekil 3) (31).

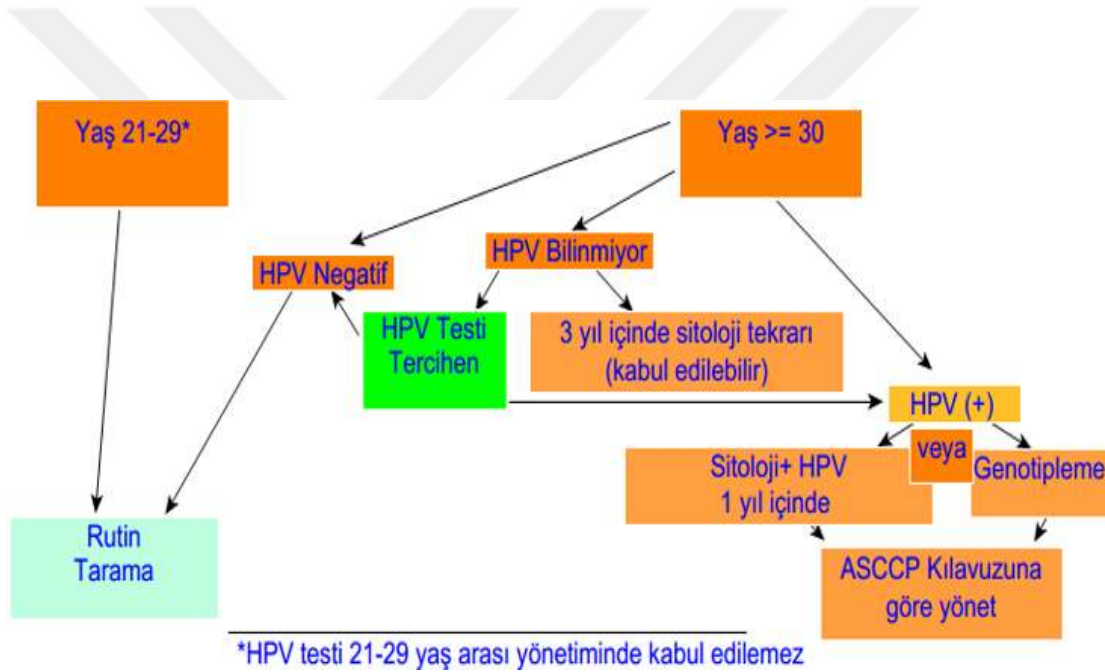


HPV: Human Papilloma Virus, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Şekil 3. Smear Sonucunda Yetersiz Sitoloji Sonucunun Yönetimi (31)

2.8.2. Sitoloji Negatif (İntraepitelyal lezyon ve malignite negatif), Endoservikal Hücre/Transformasyon Zon Yokluğu ve Yönetimi

Endoservikal hücre/ transformasyon zon (endoservikal hücreler veya skuamöz metaplastik hücreler) yokluğunda sitoloji sonucu negatif olan 21- 29 yaş arası hastalar için rutin tarama uygun görülmektedir. Tarama amaçlı yalnızca servikal sitoloji yapılmış ve endoservikal hücre/ transformasyon zon yokluğu durumunda sitoloji sonucu negatif olan bu yaş grubunda triyaj testi olarak HPV testi yapmak kabul edilmemektedir. 30 yaş üstü hastalar için yönetim HPV sonucuna göre değerlendirilir. HPV negatif ise rutin tarama, HPV tip 16/18 pozitif ise kolposkopi, HPV tip diğer pozitifliği var ise 1 yıl sonra sitoloji ve HPV testi önerilir(Şekil 4).



HPV: Human Papilloma Virus, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Şekil 4. Servikal Sitolojinin İntraepitelyal Lezyon/Malignite İçermediği (NILM) fakat EC/TZ'nin Yetersiz Değerlendirildiği Durumda Yönetim (31)

2.8.3. Atipik Skuamöz Hücreler ve Yönetimi

2.8.3.1. Önemi Bilinmeyen Atipik Skuamöz Hücreler(ASC-US)

ASCUS, en sık görülen ve yönetimi üzerinde en çok fikir ayrılığı oluşan (LGSIL ile birlikte) anormal smear sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. (1). ASCUS tanımı servikal intraepitelyal lezyonu düşündüren fakat tam karşılamayan hücreler için kullanılmaktadır.

İnsidansı Birleşik Devletlerde %4, 4'dür (7, 10, 114, 117). ASCUS tanısını biyopsi yapıldığında genelde CIN2 veya CIN3 tanısı izlese de bu oran %5-10 arasındadır ve %0, 1 - 0.2 oranında invaziv kanser saptanır (48- 50, 117).

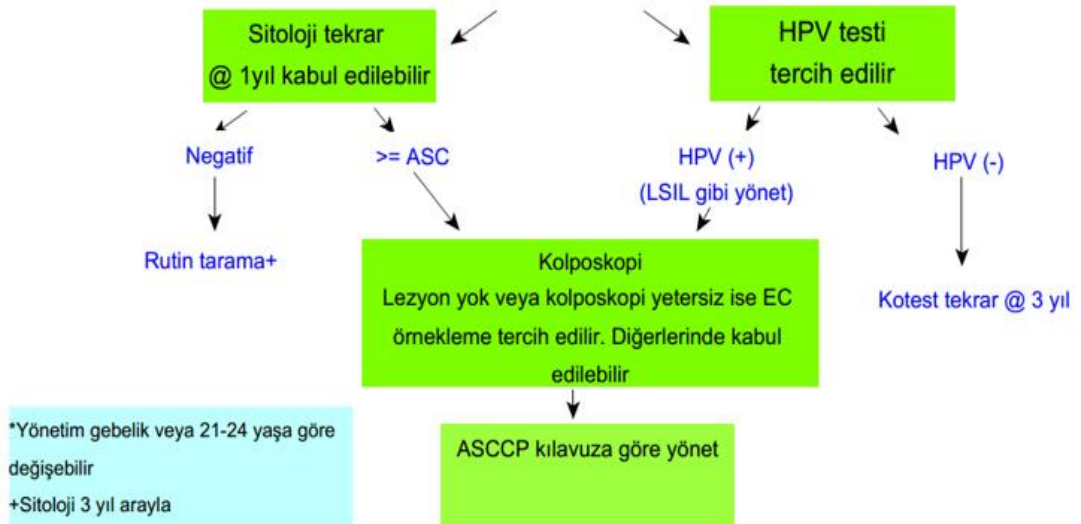
Doğrudan kolposkopi, ASCUS'lu hastalarda CIN2-3 görülme oranının %5-10 olması, masraflı ve hasta anksiyesini artırır bir yöntem olması nedeniyle uzaklaşılan bir yaklaşımdır. 1 yıl sonra sitoloji tekrarı yapılabilir ve negatif sonuçlanır ise rutin taramaya devam edilir. Buna karşılık sitoloji tekrarı ASCUS ve üzeri gelen hastalar kolposkopiye yönlendirilebilir. ASCCP, ACOG ve ACS sitoloji sonucu ASCUS gelenlerde HPV tiplendirme yapılmasını tercih etmektedir (14, 23, 109, 118)..Herhangi bir HPV pozitif ise LSIL gibi yaklaşılmalı ve kolposkopi yapılmalıdır. HPV negatif olguda 3 yıl sonra Ko-test önerilir.

Gebelerde ASCUS varlığında kolposkopik bakının faydası saptanmamıştır.

Gebelerde kansere progresyon riski düşük olduğundan, aksi bir şüphe yok ise postpartum 6. haftaya kolposkopi ertelenebilir. (14, 23, 109, 118).

21-24 yaş arasındaki hastalarda yönetim değişir.

25 yaş üstü ASC-US sitoloji sonucunun yönetimi Şekil 5'da gösterilmiştir.



ASC: Atipik Skuamoz Hücreler, LGSIL : Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon, ECC : Endoservikal Küretaj, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, HPV: Human Papilloma Virus

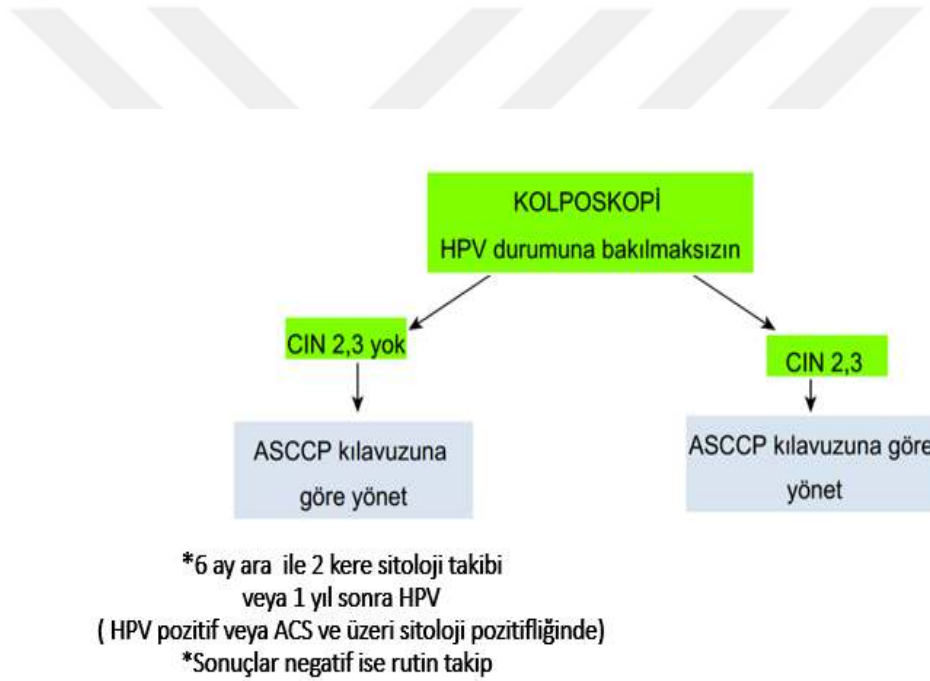
Şekil 5. ASCUS Yönetimi (31)

2.8.3.2. Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonun dışlanamadığı Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-H):

ASC-H de yüksek riskli HPV pozitifliği ve CIN II / CIN III saptanma oranı(%20-60) ASC-US ve LSIL göre daha yüksek bulunmuştur. ASC-H saptanan hastalar şüpheli HSIL olarak değerlendirilmelidir çünkü; sitolojik görünüm HSIL’i düşündürmekle birlikte sitolojik kriterleri net karşılayamaz. ASC-H’lerde HPV pozitiflik saptanma oranı yüksektir. HPV bakılması gereksizdir. Bilinen HPV negatifliği olsa dahi ASC-H de 5 yıllık Ca riski %2’ dir.

21-24 yaş arasındaki hastalarda yönetim değişir.

25 yaş üstü ASC-H sitoloji sonucunun yönetimi Şekil 6’de gösterilmiştir.



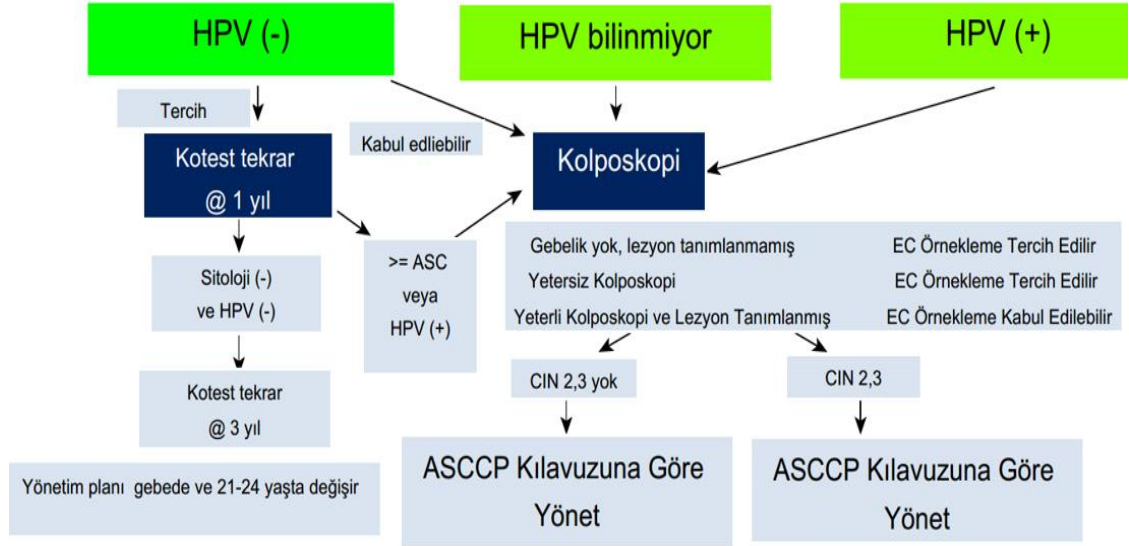
ASC: Atipik Skuamöz Hücreler, CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, HPV: Human Papilloma Virus, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Şekil 6. ASC-H Yönetimi (31)

2.8.4. Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon(LSIL) ve Yönetimi:

2. sırada en sık görülen anormal sitolojik sonuçtur. Görülme ıklığı %2 ‘dir. Bethesda klasifikasyonunda HPV enfeksiyonu, hafif displazi ve CIN 1 için kullanılan tanımlamadır. Yaklaşık %87’ si kendiliğinden geriler, %32’i persiste eder, %11’i HSIL’a ilerleyebilir.

Biyopside %18 oranında CIN2-3, %0.3 oranında invaziv kanser saptanmaktadır (115.). Bu hastalarda öncelikle kolposkopi planlanır. HPV verisi bilinmiyorsa HPV testi yapılmaz. Yalnızca HPV sonucu negatif hastalar 1 yıl sonra Ko-Test ile takip edilebilir. ASCCP kılavuzunda LSIL yönetimi aşağıdaki gibidir (Şekil 7) (116).

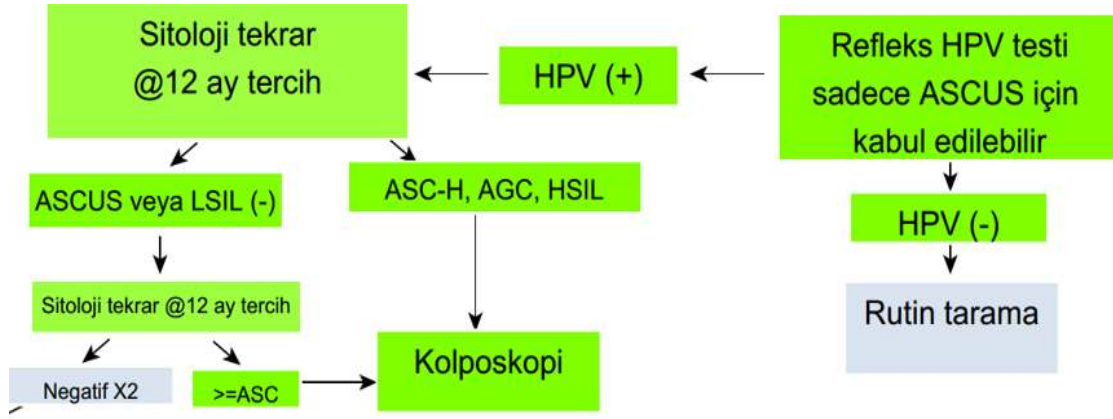


ASC: Atipik Skuamoz Hücreler, CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, HPV: Human Papilloma Virus, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, EC: Endoservikal

Şekil 7. LSIL Sitoloji Sonucunun Yönetimi (31)

21-24 yaş arası ASC-US ve LSIL tanısı alan hastaların yönetimi

Bu yaş aralığında lezyonlarda regresyon olasılığı daha fazladır. ASC-US hastalarında HPV testi istenebilirken, LSIL hastalarında istenilmez. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) kılavuzunda LSIL yönetimi aşağıdaki gibidir (Şekil 8) (116.).



ASC: Atipik Skuamoz Hücreler, ECC : Endoservikal küretaj, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, HPV: Human Papilloma Virus, LSIL : Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon, HSIL: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon, ASCH : Atipik Skuamoz Hücreler Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Ayırt Edilememiş

Şekil 8. 21-24 Yaş Arası ASCUS – LSIL Yönetimi (31)

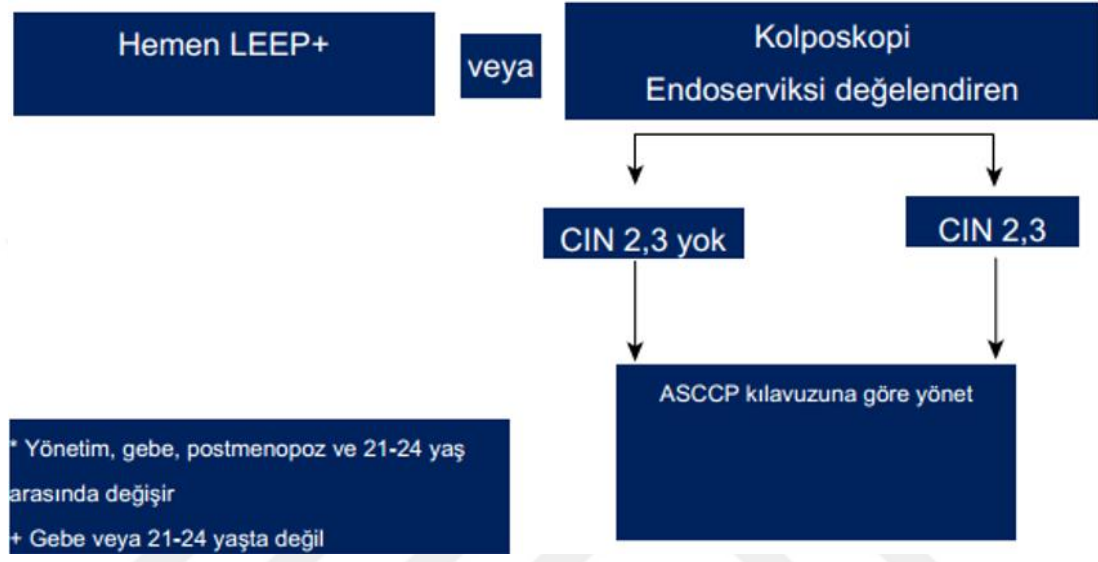
Gebe ve adölesanlarda transformasyon zonunda aktif metaplazi olmaktadır. Gebelerde kolposkopi postpartum 6 haftaya ertelenebilir. Ancak direkt kolposkopi de tercih edilebilir. Kolposkopik bakıda CIN II/CIN III saptanırsa ASCCP önerilerine göre yönetilir. CIN II/CIN III saptanmaz ise postpartum 6. haftada değerlendirmek gerekir. Gebelerde endoservikal küretajın kontraendike olduğu unutulmamalıdır.

2.8.5. Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon (HSIL):

HSIL olan hastalarda %70 oranında CIN II/CIN III ve %2 oranında invaziv kanser riski mevcuttur (22). HSIL raporlanma oranı %0.7 olarak saptanmıştır. 20-29 yaş aralığında %0.6 oranında HSIL raporlanmıştır. 40-49 yaş aralığında %0.2 ve 50-59 yaş aralığında %0.1 olarak HSIL raporlanmıştır. HSIL olgularının yalnız kolposkopik muayenesinde %53-66 oranında CIN II ya da daha yüksek lezyon saptanırken, yapılan loop elektro eksizyon prosedürü (LEEP) ile %84-97'sinde CIN II-III veya servikal kanser tespit edilmiştir (10). Bu sebeple HSIL'li olguların ilk değerlendirmesi kolposkopi ile uygun yönlendirilmiş servikal biyopsi ve endoservikal örnekleme şeklinde, özel durumlarda ise hızlı eksizyonel işlemlerdir (7, 31, 114). Hastalara HPV taraması ya da sitoloji tekrarına gerek yoktur (31). Gebelerde, 21-24 yaş arası hasta grubunda ve postmenapozal hastalarda yönetim farklılıkları vardır (7, 22, 31, 94, 118). Gebelerde kolposkopi tavsiye deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. CINII/ III ya da kanser şüphesi olan lezyonlardan biopsi alınması önerilir. Diğer şüpheli lezyonlardan da biopsi alınması kabul edilebilir. Ancak ECC gebelerde yapılmamalıdır (31,

94). Tekrarlayan kolposkopi her zaman invazyonu dışlamada yeterli olmayabilir. Postpartum 6. haftada sitolojik ve kolposkopik inceleme yapılması önemlidir. HSIL sonucunun yönetim şekli Şekil 9’te gösterilmiştir (31).

21-24 yaş arası hasta grubunda yönetim farklılıkları Şekil 10’te gösterilmiştir (31).

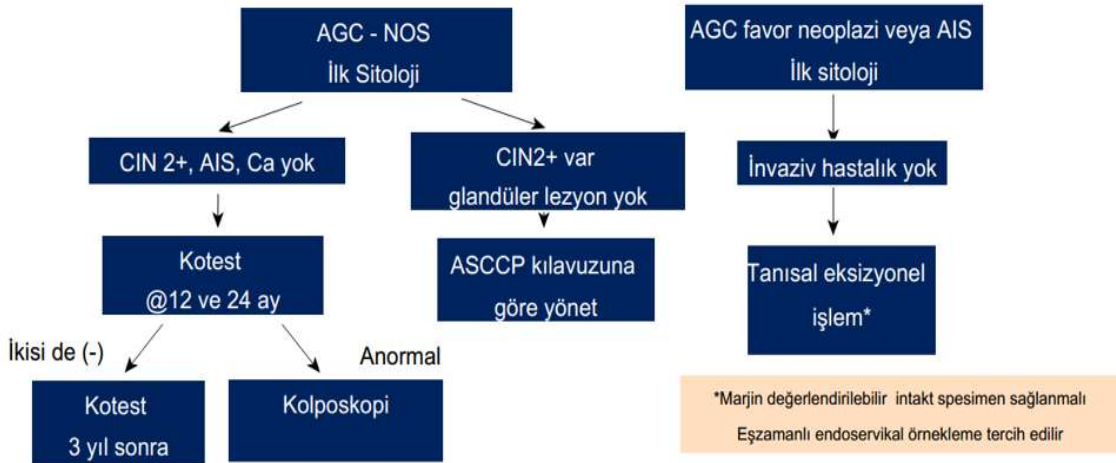


CIN : Servikal intraepitelyal neoplazi, EC: Endoservikal küretaj, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, HSIL: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon, LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü)

Şekil 9. HSIL Sitoloji Sonucunun Yönetimi (31)

kanseri de olabilmektedir (120). AGC sıklıkla skuamoz patolojilerle birlikte izlenmekle beraber, bu birliktelik glandüler organların bakışının yapılmayacağı anlamına gelmemektedir. AGC saptanan tüm hastalar kolposkopi, HPV DNA testi ve ECC ile değerlendirilmelidir. Hasta 35 üzeri veya endometriyal patolojiler için risk faktörü taşıyor ise (kronik anovulasyon, obezite, genetik alt yapı vb.) hastaya endometriyal küretaj da yapılmalıdır.

Premenopozal kadınların 40 yaş üstü popülasyonunda Pap testinde benign endometriyal hücre, endometriyal stromal hücre ya da histiosit izlenebilmektedir. Bunlar patoloji düşündürmez. Ancak postmenopozal kadınlarda smearde benign endometriyal hücreler görülür ise endometriyal örnekleme ile araştırılması gerektirmektedir (121). Pap testinde atipik endometriyal hücre saptanmış olan hastalarda endometriyal ve endoservikal kanal örneklemeleri yapılmalıdır. Örneklerde patoloji saptanmaması durumunda kolposkopi yapılmalıdır. AGC saptanan hastaların yönetimi Şekil 11 gösterilmiştir.



CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, AGC-NOS : Endoservikal, endometriyal veya kökeni belirlenemeyen, AGC-FN : Atipik glandüler hücreler, neoplaziyi düşündüren

Şekil 11. Atipik Glandüler Sitoloji Sonucu Olan Hastaların Yönetimi

Servikal sitoloji anormallikleri jinekoloji pratiğinde sık karşılaşılan durumlardır. Hastalar güncel veriler ışığında değerlendirilmelidir.

Servikal sitoloji taramalarında, nadir olmayarak servikal enfeksiyon ile karşılaşıldığı ve bu enfeksiyonun sebep olabildiği sitolojik değişiklikler veya kronik servisit görünümünün yol açabildiği yanıtlar atlanmamalıdır. Ayrıca, hücresel değişikliklerin HPV dışındaki mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar sonucunda da meydana

gelebilmesi nedeni ile sitolojik incelemede yanıltıcı olabileceği de dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

2.9. Servisit

2.9.1. Genel Bilgi

Servisit ilk kez 1984 yılında Brunham ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (122). Toplumlardaki patojenlerin saptanmasındaki farklılıklar, yayımlanmış çalışmaların yorumlanması ve birbiriyle karşılaştırılmasını zorlaştırdığı için olgu tanımları konusunda bir uzlaşa sağlanamamıştır (123). Moleküler tanı alanında kaydedilen gelişmeler, servisitinin daha iyi açıklığa kavuşturulması için bir fırsat yaratmıştır.

Servisit, serviksin sıklıkla asemptomatik olan ve yaygın olarak görülen inflamatuvar bir durumudur (124).

Servisit akut veya kronik olabilir. Serviks enfeksiyonları hiçbir zaman izole enfeksiyon halinde görülmez. Hemen her zaman beraberinde laserasyon, erozyon, ektropion, servikal polip vs. gibi başka bir patolojik durum eşlik edebilir. Enfeksiyon daha önce mevcut olan yukarıda sayılan bir patolojik zemin üzerinde gelişebilir. Servisitinin etyolojisi çoğunlukla bakteriyeldir. Enterokok, streptokok veya stafilokok gibi nonspesifik organizmalar ile, puerperal enfeksiyon, laserasyonlar veya endometrit sonucu servisit gelişebilir. Streptokokların çeşitli suçları, viral, protozoer veya fungal infestasyondan oluşabilmektedir.. Sıklıkla enfeksiyon ılımlı şekilde seyrederek ve çoğu kez bir dereceye kadar laserasyon gösteren servikste kronik bir şekilde yerleşir. Tek semptomu çoğunlukla inatçı bir lökore olmak üzere uzun süre kalıcı olabilir. Ayrıca vajinal kanama, pelvik ağrı, sırt ağrısı, kaşıntı, postkoital kanama gibi semptomları da olabilir. Bu semptomların malign hastalıklarda görülebileceği atlanmamalıdır.(124)

Görülebilene ve palpe edilebilen bulgular önemlidir ve teşhiste asıl rolü oynarlar. Serviks hipertrofik olabileceği gibi unilateral, bilateral ve hatta multiple ülseratif lezyonlarda saptanabilir. Düzensiz olma eğiliminde eroze alanlar, nabothian kistleri, ektropion ve eversiyon adı verilen granüler, kırmızı renkli oluşumlar izlenebilir. (125)

Servisit oluşumunda etkenler viral ise lezyonlar kısa sürede ülserleşebilir ve Condyloma accuminata ile karıştırılabilir. Ayrıca lezyonlar gözden kaçırılır ise CIN gelişme riski artar. (125, 126)

CYBE klinik popülasyonlarında %30-45 gibi yüksek oranlarda servisit görülebilmektedir (122, 125, 126) ve buna bağlı olarak çoğunlukla cinsel yolla bulaşan patojenlerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (122-124, 127, 128). Ancak, genel popülasyona bakıldığında Chlamydia ve Neisseria gonorrhoeae, servisit olgularının yarısından azından sorumlu olmakla birlikte nonklamidyal ve nongonokoksik servisit veya nonspesifik servisit olgularında ise etiyoloji büyük oranda tanımlanamaz (122, 129-131). Non spesifik servisit bulgusunun, özellikle asemptomatik ve ‘düşük riskli’ kadınlardaki klinik önemi tartışmalıdır (130-132). Non spesifik servisit patogeneğinde etken olduğu düşünülen organizmalar arasında, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, bakteriyel vajinoz, herpes simpleks virüsü (HSV), sitomegalovirüs (CMV), Trichomonas vaginalis ve adenovirüs yer almaktadır.

2.9.2. Patolojisi

Skuamöz epitelin altında, endoservikal bezlerin yanında bulunan servikal stromada mononüklere lökositler toplanır, endoserviks, papiller kıvrımlara doğru çekilebilir ve bu kıvrımların uç noktalarında yoğun lökosit infiltrasyonu oluşur. Yeni gelişen kapillerde proliferasyon mevcut ve erozyonda yüzey epitel mevcut değildir. Endoservikal kolumnar epitel eversiyon yaparak portio üzerine uzanır, inflamasyon veya hormonal değişim sonucunda da endoserviksin kolumnar epitel yerine çok katlı epitel gelişir. Endoservikal bezlerin içi skuamöz hücreler ile dolabilir ve bu olaya epidermidizasyon (skuamöz metaplazi-rezerv hücre hiperplazisi) denir.(105)

Kolumnar hücreler insitu değişim ile skuamöz hücreler haline gelir. Sonuçta süperfisiyal kolumnar hücrelerle, skuamöz görümlü bazal hücrelerden ibaret çok katlı epitel oluşur. Rezerv hücre hiperplazisi, skuamokolumnar bileşkede bulunan ve kolumnar veya skuamöz hücrelere değişebilme özelliği gösteren küboidal subkolumnar hücrelerin oluşması anlamına gelir. Bazı yazarlar bu hücrelerin serviks kanserinin temelinde önemli olduğunu ileri sürmektedir. Daha az oranda görülen bir patolojik bulgu ise adenomatöz hiperplazidir. Adenomatöz hiperplazi birbiri ile sık bir bağlantı oluşturan ve tipik kolumnar hücrelerden ziyade kuboid epitel ile örtülü olan endoservikal bezlerin bir araya toplanmasıdır. Aynı zamanda subkolumnar rezerv hücrelerini de içine alan bu lezyon oral kontraseptif alan hastalarda da görülebilmektedir. Bu durumdaki bezlerin açıkça immatür oluşları, lezyonların yanlışlıkla adenakarsinoma ile karıştırılabilmesine neden olmaktadır.(105, 106)

2.9.3. Servisitın Önemi

Servisit; endometrit, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) ve gebelik ve yenidoğanda ortaya çıkan olumsuz sonuçlar doğurabilir. HIV geçişinde artışa sebep olabilir. Ayrıca, servikal kanserin patogeneğinde servikal yangının rol oynadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Alınan smearlerde de enfeksiyonun sebep olabildiği sitolojik değişiklikler veya kronik servisit görünümünün yol açabildiği yanılmalar nedeniyle bu hastalara servikal biyopsi yapılmasına yol açabilmektedir. (133-135)

2.9.4. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Servisit, subklinik pelvik inflamatuvar hastalığın önemli bir işareti olabilir. Bazı kadınlarda mukopürülan servisit ve endometrit, tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (124, 131-133). İnfertilitesi, ektopik gebelik öyküsü veya kronik pelvik ağrısı olan birçok kadında subklinik PİH, muhtemelen olaya katkıda bulunan önemli bir faktördür (134, 135). PİH gelişme riskinin, alt genital trakt enfeksiyonu olan kadınlarda durumu saptamak için kullanılan yöntem, tanıdaki gecikmeye, tedaviye, yandaş enfeksiyonlara ve konağa ilişkin diğer faktörlere göre %20-80 oranında değiştiği bildirilmiştir (135). PİH Değerlendirme ve Klinik Sağlık (PEACH) çalışmasında Peipert ve arkadaşları, pelvik ağrısı olan kadınları incelemiş ve alt genital traktta lökorenin histolojik olarak kanıtlanmış endometritin öngörülmesinde yüksek duyarlılık (%89), fakat düşük özgüllük (%19) gösterdiğini saptamışlardır (136). Yapılan diğer çalışmalarda CYBE riskinin yüksek olduğu koşulda, özellikle de bakteriyel vajinozda, lökorenin PİH için pozitif saptama değerinin yüksek olduğunu doğrulamıştır (137, 138). Bunlara dayanarak vajinal lökorenin üst genital trakt enfeksiyonunun tanısında da yararlı olduğu söylenebilir. Klamidyaların ve gonokokların PİH'deki rolleri ve Non spesifik servisit ile üst genital trakt enfeksiyonu arasındaki ilişki arasında bilgiler daha da azdır

2.9.5. Gebelik

Chlamydia enfeksiyonunun, ektopik gebelik oranlarını iki kat artırdığı ve erken doğum arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüş (135, 139). Yapılan başka bir analizde servisit, düşük doğum ağırlıklı bebekler ile anlamlı bir ilişki sergilediği saptanmıştır (132). Bu durumda Non spesifik servisit daha fazla rol oynadığı düşünülmektedir. Şili'de yakın tarihte gerçekleştirilmiş bir çalışmada, erken doğum yapan kadınlarda antibiyotik kullanımının, neonatal morbidite ve mortalitede anlamlı bir azalmaya yol açarak yarar

sağladığı görülmüş ve servisit, antibiyotik uygulamasından yarar görecektir riskli kadınlar için faydalı bir klinik gösterge olabileceğini düşünülmüştür (140).

2.9.6. HIV Bulaşı

Servisit, HIV enfeksiyonuna duyarlılığı arttırdığı ve HIV enfeksiyonunun bulaşında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle de HSV ile ilişkili genital ülserlerin, HIV bulaş riskini artırdığı iyi bilinmektedir (141). Yapılan çalışmalar bakıldığında, servisit etiolojisindeki farklılıkların, genital yolda HIV-1 ekspresyonu üzerinde farklı etkiler gösterdiği düşünülmektedir (142). Özellikle NON SPESİFİK SERVISIT'nin rolünün daha fazla çalışılması gerekmektedir. HIV-1 pozitif Kenyalı kadınlarda endometritin, HIV yayılımında 15 kat artışa yol açtığı saptanmış olup (%95 GA 2-120); asemptomatik endometrit vakaları, HIV pozitif kadınlarda daha sık olabileceğinden, bulgu kaygı vericidir (143). CYBE tarama, yönetim ve önlemede etkin stratejilerin benimsenmesi, özellikle de kaynakları yetersiz olan ortamlarda HIV bulaşı üzerinde önemli ölçüde etkili olabilir.

2.9.7. HPV ve Servikal Kanser

Kronik enflamasyonun sitolojik değişikliklere yol açtığı düşünülünce, kronik servisit de servikal kanserde bir yardımcı faktör olarak rol oynuyor olması mantıklıdır (144). Servikal kanserlerin büyük bölümünün gelişmesinde, HPV tip 16 ve 18 rol oynamaktadır (145). Servisitte ise HPV rolü net değildir. Bazı çalışmalar, servikal inflamasyon göstergeleri ile skuamöz intraepitelyal lezyonlar arasındaki bağlantıya dikkat çekmektedir (145, 146). Onkojenik HPV tipleri ile enfekte kadınlarda, servikal inflamasyonun derecesi arttıkça, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların gelişme olasılığının yükseldiği gösterilmiştir (146). Daha önce yapılmış olan bir çok çalışmada Chlamydia, HSV, Trichomonas, bakteriyel vajinoz ve CMV ile ilişkili servikal enfeksiyonun, servikal karsinom gelişiminde olası yardımcı faktörler olarak rol oynadığı belirtilmiştir. Buna karşılık bu patojenlerden herhangi birinin servikal kansere neden olduğuna dair daha güncel ve daha tatmin edici kanıtlar elde edilememiştir. Ureaplasma urealyticum'un, HPV varlığında anormal servikal sitolojiye neden olabileceği ileri sürülmüştür (147).

2.9.8. Servisitın Tanımı

Servisitın tanımında büyük farklılıklar mevcuttur ve birçok hekim tarafından, servikal ektopi (endoserviksteki kolumnar epitelin, ektoservikse doğru uzanımı), kırılğan serviks, müköpürölan veya sarı renkli akıntı veya bu bulguların bazılarının bir arada bulunduğu klinik bir durum olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu bulgular değışkenlik gösterebilir, bu nedenle servisitın bariz bulgularının gözden kaçırılması olasıdır. Sarı akıntı; ötrofillerin miyeloperoksidaz üretiminin göstergesidir. Chlamydia veya Gonorrhoeae enfeksiyonununda iyi bir gösterge olabileceğı ileri sürölmüştür (122, 124, 133). Buna karşılık, kadınlarda vajinal akıntının belirti ve bulguları kullanılarak uygulanan bir yaklaşımda chlamydia veya gonore enfeksiyonu olan kadınlar yeterince tanımlanamamıştır (148). Endoservikal kanaldan alınan mukus örneğinin mikroskobik incelenmesi de, tanıda klinisyenler tarafından benimsenen bir başka yaklaşımdır.. Normal koşullarda, servikal doku da dahil olmak üzere tüm üreme yolağında lökosit bulunabilir (149). Ancak, bunların çok sayıda bulunması patolojik kabul edilmektedir (122, 124). Servikal mukusuta polimorf nüveli lökositler değeriendirilmesini, güvenilirliğı azaltan menstruasyon dönemi dışında menstrual döngünün diğeri herhangi bir evresi etkilemez. (122). Servisitın mikroskobik tanısında, Gram ile boyanmış lökosit sayısının farklı eşik değerieleri kullanılır (122, 124, 149). Servisit tanısı için mikroskop ulaşılabilirliğı, kaynakların yetersiz olduğı klinik ortamlar için önemlidir. Mikroskobide, preparatı değeriendiren kişilerin farklı sonuçlar elde etmesi ve vajinal epitel hücrelerinin servikal örnekleri kontamine etmesine bağılı olarak ya da servikal mukus dışındaki polimorf nüveli lökositlerin de sayılması durumunda yanlış sonuçlar elde edilebilir. Mikroskopik servisitın POZİTİF KESTİRİM DEĞERİ (PKD), çoğı kez Chlamydia ve Gonorrhoeae tanısı açısından belirlenmekte ve yakın zamanda tanımlanmış ve sayıları giderek artan, Mycoplasma gibi patojenleri dikkate almamaktadır. Bu nedenle, servisitın tanısında, mikroskobinin yanı sıra, klinik bulgulardan en azından birini kullanmak mantıklı gibi görünmektedir. Servisit için bu tanı ölçütlerinin birlikte kullanılması, hastalığın saptanmasındaki PKD'yi artırabilir.

2.9.9. Enfeksiyon dışı etiyoloji

Daha çok kronik servisit durumlarına neden olur.Servikal kolumnar epitelin, sigara, vajinal duş (aseptik sular) ve kombine oral kontraseptifler gibi enfeksiyon dışı faktörlerden etkilenererek müköpürölan akıntıya yol açabileceğı ileri sürölmüştür. Bunun için yapılan çeşitli çalışmalarda destekleyici sonuçlar elde edildiğı gibi, bu etkenler arasında bir bağılantı

saptanmağını ortaya koyan durumlar da mevcuttur.

2.9.10.Enfeksiyöz etiyoloji

Sıklıkla akut servisit kliniği ile ilişkilidir.Servisit tanınmış enfeksiyöz etkenleri arasında en iyi araştırılmış olanlar Chlamydia ve N. gonorrhoeae'dir.

2.9.10.1. Chlamydia trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae

Chlamydia, servisit en sık tanımlanan etkenidir. Ancak, Chlamydia enfeksiyonlarında sadece %10-20 oranında servisit bariz bulguları saptanabilmektedir (127). Bunu, enfeksiyöz organizma sayısının az olduğu enfeksiyonlarla ve Chlamydia'ların suşlar arası değişkenlik göstermesi ile kısmen açıklamak mümkündür (150). Chlamydia için nükleik asit. amplifikasyon testleri (NAAT) giderek daha çok kullanılır olması ile bu patojen daha kolay saptanmaya başlamıştır.Yine de Chlamydia enfeksiyonlarında gözlenen artış kaygı vericidir (135). Bir diğer servisit etkeni olarak gonorrhoeae bilinmekteyse de gonorrhoeae'yle ilişkilendirilen servisitlerin oranı, farklı toplumlarda Gonorrhoeae'nin belirgin prevalans farkı göstermesine paralel olarak büyük değişkenlik göstermektedir.

2.9.10.2. Mycoplasma genitalium

Mycoplasma genitalium'un, servisit (126, 151-154), endometrit (154, 155), PİH (153, 156) ve daha yakın tarihte de tubal faktör infertilitesinde (157) rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Yakın tarihli serolojik bir çalışmada, Mycoplasma genitalium ile PİH ve ektopik gebelik arasında bir bağlantı bulunduğu saptanmıştır (158). Mycoplasma genitalium'un saptanması halinde antibiyotik kullanılması gerektiği görüşü desteklenmektedir (159 -161). Mycoplasma genitalium, genel olarak düşük prevalanslı olması nedeni ile rutin tarama için gerekçe oluşturmaz. Ancak, semptomatik ve yüksek riskli toplumlarda Mycoplasma genitalium'un prevalans oranlarının dikkati çeker derecede daha yüksek olduğuna dikkat edilmelidir (162 - 163).Yapılan bir çalışmada da servisit riskini 3 kat artırdığı saptanmıştır.

2.9.10.3. Mycoplasma hominis

Mycoplasma hominis'in, cinsel deneyimi olan kadınların sık bulunduğu bildirilmekle birlikte PİH ve abortus sonrası ateşte rol oynadığı düşünülmektedir (156). Servisitli kadınlarda M. hominis'in prevalansı, Türkiye' de yapılmış bir çalışmada %2, 3 oranı ile

Wisconsin’de küçük çaplı bir kolej toplumunda %26 arasında değişmektedir (152). Nugent ve Hillier, yüksek riskli gebelerde yaptıkları bir çalışmada, *M. hominis*’in, servisit ile anlamlı bir ilişki sergilediğini ortaya koymuşlardır (132). *M. hominis*’in, bakteriyel vajinozun karma bakterileri ile simbiyotik olarak bir arada bulunabileceği ileri sürülmüş ve bakteriyel vajinozlu kadınlarda, *M. hominis*’in serumdaki antikor titrelerinin ve vajinal lökorenin, bakteriyel vajinozu olmayan kadınlardakine oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (156, 164). Bakteriyel vajinoz ile sıkı birlikteliği dikkate alındığında, bu bakterinin patojenik rolünü belirlemek güçleşmektedir (156).

2.9.10.4. Bakteriyel Vajinoz

Bakteriyel vajinoz, servisitli kadınların %50 kadarında bulunmakta ve servisit etiyolojisinde de rol oynayabilmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda anormal vajinal akıntının en sık sebebidir. Seksüel yolla geçmez. Asemptomatik olabilir. Ama sıklıkla bol, grimsi, kötü kokulu vajinal akıntı ile gelir. (128, 165, 166).

Tanıda Amsel Kriterleri (4 kriterin 3 ü gerekli) kullanılır. (165, 166)

Homojen gri-beyaz akıntı

Vajinal pH>5.5 yükselmesi

Karakteristik balık kokusu

Mikroskopta clue hücrelerin görülmesi (duvarlarına bakteriler yapışmış squamöz epitelyum hücreleri)

Bakteriyel vajinozun endometrit, PİH ve gebelikte istenmeyen sonuçlarla ilişkisi zamanla daha fazla kabul görmektedir (134, 156, 167). Normal vajinal flora zemininde, bakteriyel vajinozu olan kadınlarda yaklaşık 1, 91 kat olan PİH riskinin , Chlamydia veya N. gonorrhoeae’nin varlığında 3, 1 kat olarak arttığı belirtilmiştir. Schwebke ve Weiss’in çalışmasında, bakteriyel vajinoz ile servisit ve metronidazol jel kullanımı ile servistte iyileşme arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (166). Gebe kadınları kapsayan bir çalışmada, bakteriyel vajinozun tedavi edilmesiyle birlikte, proenflamatuvar vajinal sitokinlerde bir azalma olduğu dikkati çekmiş ve bu bulgu, bakteriyel vajinozun, servikte enflamatuvar değişikliklere neden olduğunu düşündürmüştür (168). Bakteriyel vajinozu olan kadınlarda servisit için risk faktörlerini inceleyen bir grup, diğer risk faktörlerinin yanı sıra

laktobasillerin olmamasını da risk faktörü olarak belirlemiştir (128).

Bakteriyel vajinozda laktobasillerin kaybının yanı sıra, siyalidaz ve glikozidaz enzimlerindeki artış, koruyucu servikal mukus bariyerini bozabilmektedir (169). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi kılavuzunda, servisit ile birlikte bakteriyel vajinoz bulunması halinde bakteriyel vajinozun tedavi edilmesi önerilmektedir (170).

2.9.10.5. Ureaplasma urealyticum

Ureaplasma urealyticum, semptomatik ve asemptomatik olarak kadın genital sistemlerinde sıklıkla bulunmaktadır. Ureaplasma urealyticum'un, servisit, gebelikte istenmeyen sonuçlar ve postpartum sepsise sebep olduğu ileri sürülmüştür. Buna karşın, PİH'deki rolüne ilişkin çok az kanıt bulunmaktadır (156, 171, 172).

2.9.10.6. Herpes Simpleks Virüsü, Sitomegalovirüs ve Adenovirüs

HSV-1 ve HSV-2'nin servisit ile ilişkili olduğu saptanmıştır (124, 127, 173). Servikal HSV genellikle asemptomatiktir. Bazı çalışmalar, CMV ile servisit arasında da bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (127, 173, 174, 175). Geniş çaplı, kesitsel bir çalışmada, CMV, servisit olgularının %7,6'sından sorumlu bulunmuştur (173). Adenovirüsün de servisitte rol oynayabileceğini düşündüren çalışmalar mevcut olup; henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (176).

2.9.10.7. Trichomonas

Servisit etiyolojisinde rol oynadığına dair görüşler, yerel prevalansı yansıtabilecek şekilde çok değişkendir ve taze preparat incelemesinin duyarlılığının görece düşük olmasından dolayı, gerçekte olduğundan daha az tanımlanmaktadır. Köpüksü, yeşilimsi, kötü kokulu akıntı, vulvar kaşıntı ve ağrı semptomları olur. Vajinal muayenede serviks, punktat kanamalar nedeni ile çilek görünümündedir.

Trichomonas tanısında yeni testlerin geliştirilmesi, yerel prevalansların açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir (177).

2.9.11. Servisit Prognozu

Enfeksiyöz nedenlerin genel prognozu genellikle iyidir ve iyileşme bir ya da iki hafta içinde gerçekleşir.

Tedavi başarısızlığı ve tekrarlayan enfeksiyon durumunda, öncelikle tekrarlayan testler ile sebep olan organizmaların eradikasyonunu doğrulamak gerekir. Yeniden maruz kalmanın (yeni veya tedavi edilmemiş cinsel partner örneğinde olduğu gibi) ve bulaşıcı olmayan sebeplerin (kimyasal tahriş edici maddeler ve sistemik hastalıklar vb.) değerlendirilmesi için geniş bir öykü alınır. Enfeksiyon ekarte edildikten sonra, daha ileri yönetim için net bir seçenek bulunmamaktadır. Antibiyotik tedavisi, yarar kanıtı olmaması ve antibiyotik direncine ilişkin endişeler sebebi ile önerilmemektedir (178)

Enfeksiyonun çözülmesine veya dışlanmasına rağmen üç ay boyunca sürekli akıntısı olan kadınlarda (kronik servisit) ise, genellikle bulaşıcı olmayan kaynaklardan oluşan bir durum olması nedeni ile bu vakalara standart bir yaklaşım yoktur. Etyolojisi bilinmeyen bu servisit antibiyotiklere, gümüş nitrata veya loop elektrocerrahi eksizyon prosedürüne yanıt verebilmektedir (179).

2.9.12. Servisitinin yönetimi

Serviksin spekülüm muayenesinde bazen yalnızca mukozal tutulum olur, servikal malignitenin erken dönemlerinde de hiçbir makroskobik anormallik göstermediği bilinmelidir. Bazen enfekte hipertrofik bir serviks, erken dönem bir maligniteden daha agresif görünebilir. Bazı olgularda vaskülerizasyon ve proliferatif eğilim invaziv kanser şüphesi yaratacak kadar belirgindir. Sitolojik smearler veya kolpaskopik incelemeler tanıda yardımcı olabilir. (178, 180).

Servisitli kadınların ve cinsel partnerlerinin ampirik tedavisinde standart yaklaşım 1 g tek doz oral azitromisin, 800 mg sefiksim tek doz oral veya yine tek dozda 250 mg intramüsküler seftriakson kullanımıdır. Alternatif olarak; 7 gün boyunca günde iki kez 100 mg oral doksisisiklin, tek oral dozda 800 mg sefiksim ya da tek dozda 250 mg intramüsküler seftriakson önerilir. (178, 180).

Penisilinlere/sefalosporinlere karşı alerji olanlar için, tek doz 2 g oral azitromisin önerilir (178, 180).

Bakteriyal vajinoz tedavisinde; oral metronidazol ilk seçenektir. 2x 500 mg tablet, 7 gün süreyle verilir. Ayrıca topikal olarak %0, 75'lik metronidazol jel intravajinal olarak günde bir ya da iki kez uygulanabilir, %2'lik clindamycin krem, 7 gün süreyle günde bir kez uygulanması önerilen başka bir tedavi seçeneğidir. Alternatif olarak tek doz 2 g oral metronidazol ya da günde 2 x 300 mg oral clindamycin, 7 gün süreyle verilebilir. Gebelerde önerilen tedavi ise, 7 gün süreyle metronidazol 3x 250 mg tablet şeklindedir. Alternatif olarak clindamycin 2x300 mg tablet, 7 gün süreyle verilebilir. (178, 180).

Chlamidya'da; 7 gün boyunca günde iki kez 1 g azitromisin veya 100 mg doksisisiklin oral tek dozu önerilir. (178, 180).

Gonorrhoeae' de; 250 mg intramüsküler seftriakson, 1 g azitromisin tek bir oral doz önerilir. (178, 180).

Mycoplasma genitalium ve servisit birlikteliğinde ise tedavide azitromisin ve moksifloksasin ikilisinin uzun süre kullanılması ile, Mycoplasma genitalium'un tedavisinde daha iyi sonuçlar elde edildiğine dair raporlar bulunmaktadır (153, 181).

Mycoplasma hominis ve Ureaplasma urealyticum tedavisinde; 1 g oral azitromisin ile tedavi başarısızlığından sonra 400 mg moksifloksasin önerilmektedir. (153, 181).

Trikomonas vaginalis tedavisinde; tek doz 2 g metronidazol/tinidazol ya da 2x500 mg metronidazolün tablet 7 gün süreyle alınması ile %90-95'e varan oranda kür sağlanmaktadır. Dirençli olgularda ilk tedaviden sonraki 4-6. haftada oral metronidazol kürü yinelenabilir. (127, 130, 170).

Candida ise, nystatin benzeri fungusitler, vaginal ovül olarak 10. gün günde iki defa uygulanır. Standart yaklaşıma rağmen persistan servisit hiç de az değildir. (M.J. Lusk ve P. Konecny, kişisel gözlem) ve bu durum, başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (127, 130, 170).

CYBE kılavuzlarında, zemindeki malignite, kimyasal tahriş edici maddeler veya idiyopatik nedenleri dikkate almak için jinekolojik inceleme yapılması önerilmektedir. Ayrıca cinsel partnerlerin tedavisi de önerilir ve tedavi tamamlanana ve tedavi çözülene kadar cinsel aktivite durdurulmalıdır (178). Servisitli HIV pozitif kadınların tedavisinde de, negatifmiş gibi yaklaşılır. Bu kadınlarda hızlı tedavi viral saçılımı azaltır ve HIV bulaşma riskini azaltabilir (182).

Kronik servisitın tedavisi için servikse ablatif tedavi uygulanmışsa da, muhtemelen ektopi ile servisit arasındaki ilişkiyle ilgili olan bu girişimin mantığı ve etkisine ilişkin yayınlar azdır (183).

Servisitın, PİH için sessiz bir gösterge olabileceği görüşüne geri dönülecek olursa, CYBE kılavuzları, belki de persistan servisit olgularında PİH tedavisi önerme konusunu dikkate almalıdırlar. Yakın zamanda PİH'nin yönetimi gözden geçirilmiş ve yüksek oranda klinik ve mikrobiyolojik başarı elde etme konusu vurgulanmıştır (184). Kısaca PİH tedavisine değinilecek olursa (185-187).

CDC'nin önerisine göre birinci basamak ayaktan tedavilerde; Doksisiklin (2 hafta boyunca günde iki kez 100 mg oral) ile tek doz seftriakson 500 mg intramüsküler (IM) veya tek doz sefoksitin 2 g IM probenesid (1 g oral) veya başka bir parenteral üçüncü kuřak sefalosporin önerilir. (185-187).

Trikomonas veya yakın zamanda vajinal enstrümantasyon şüphesi varsa metronidazol (14 gün boyunca günde iki kez 500 mg oral) eklenmelidir. (185-187).

Gebelik veya ayaktan tedavinin başarısız olması gibi, hastaneye yatış endikasyonu doğan durumlarda PİH için ampirik tedavide ; sefotetan (her 12 saatte bir 2 g intravenöz [IV]) ile doksisiklin (12 saatte bir ağızdan 100 mg) veya sefoksitin (2 g IV 6 saatte bir) ile doksisiklin (12 saatte bir ağızdan 100 mg) veya klindamisin (8 saatte bir 900 mg IV) ile gentamisin (günde bir kez 3 ila 5 mg/kg IV) önerilmektedir. (185-187).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmadaki amaç; kolposkopik bakı ile biyopsi yapılan tüm olguların içinde, HPV negatif olup, servikal smear anormalliği veya şüpheli görünüm nedeniyle biyopsi yapılan ve HPV pozitif olgulardaki biyopsi sonucu servikal enfeksiyon çıkan olguların oranını belirlemektir.

01.01.2015 ile 01.01.2021 tarihleri arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniği arşivi ve hastane bilgi yönetim sistemi elektronik arşivi incelenerek anormal Pap smear nedeniyle başvuran hasta sayısı 1722 olarak belirlendi. Bu hastalardan 1520 tanesi polikliniğimizde anormal servikal sitoloji veya şüpheli görünüm nedeni ile kolposkopik bakı eşliğinde değerlendirilmiş olarak saptandı. 1520 hastanın 1124 tanesi HPV pozitifliği ile birlikte smear patolojisi olan, 151 tanesi ise HPV sonucu negatif bulunan hastalar idi. 245 hasta ise patolojik tanı sonrası cerrahi müdahale yapılmış ve kontrolde olan hastalar olarak saptandı. Kolposkopi kayıt defterinden faydalanılarak yapılan biyopsiler HPV ilişkisi veya HPV negatif olarak ikiye ayrılıp, biyopsi sonuçlarında kronik servisit çıkma oranları belirlendi. Verileri eksik olan hastalar çıkartıldığında HPV pozitifliği ile birlikte olan 1124 hasta içinden biyopsi yapılan hasta sayısı 748, HPV negatif olan 151 hasta içinden biyopsi yapılan hasta sayısı 102 olarak tespit edildi. Tüm bu hastaların patoloji sonuçlarında kronik servisit raporlanma oranı belirlendi. Servikal biyopsi öncesi smearler ile çıkan sonuçların yüzdeleri tanımlayıcı olarak hesaplandı.

Sitolojik tanı: Polikliniğe başvuran hastaların sıvı bazlı smear sitolojileri çalışmaya dahil edildi. Tarafımızca alınan smearler servibrush ile alındı ve incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Smearler sonuçları Bethesda derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir.

Kolposkopik muayene: 1520 olgunun hepsine kolposkopik bakı yapıldı ve bunlardan 850'sine kolposkopi altında biyopsi uygulandı. Tedavi edilen hastalar veya eksizyonel tedavi planlanmayan tüm hastalar smear takibine alındı.

Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Carl Zeiss marka kolposkopi aleti ile yapıldı. İncelemeler bir uzman hekim ve bir asistan hekim tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu, serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra düşük büyütmede kabaca taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldı. Yoğun serviks mukusu varlığında, kuru bir tamponla silinip tekrar

değerlendirildi. Daha sonra 35 ml glacial asetik asite 9597 ml distile su eklenmesi ile hazırlanan %3-5 lik asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60 saniye beklendi ve ardından küçük ve büyük büyütmelerde serviks yeniden tarandı. Asetik asit uygulamasının ardından serviks, lugol solüsyonu (Schiller solüsyonu) ile incelendi. Bu tarama, 10 gram potasyum iodide, 100 ml distile suya karıştırılarak hazırlanan 5 gram iodine kristal eklenerek çalkalanmış olan lugol solüsyonun servikse uygulanması ile yapıldı. Aseto-beyaz tutulum alanların, iyot tutulumu olmayan alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Asetobeyaz pozitif, iyot negatif, mozaik, punktuasyon, erozyon, ülser, lökoplaki, atipik damarlanma, şüpheli lezyon v.b alanlardan kevorikiyan servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde laboratuara gönderildi. Biyopsi sonuçlarına göre hastalara takip veya tedavi kararı verildi.



4. BULGULAR

Çalışma için toplamda kolposkopik bakı yapılan 1520 olgu değerlendirilmiştir. Verileri eksik olan olgular ve biyopsi tanısı zaten konulmuş ve cerrahi bakı sonrası kontrol amaçlı çağırılmış olan hastalar çıkartıldığında değerlendirilen olgu sayısı 1241'dir. İçlerinden 850 (%68.5) tanesinde doku örnekleme yapılmıştır. Bu hastalardan çalışmaya katılan, HPV pozitifliği ilişkili biyopsi yapılan hasta sayısı 748 (%88), HPV pozitifliği bilinmemekle birlikte anormal Pap smear'e sahip olmaları ve ya klinik şüphe nedeni ile biyopsi yapılanların sayısı 102(%12) olarak saptanmıştır. Kolposkopi yapılan tüm olgular içinde, biyopsi öncesi sitolojileri ve kronik servisit çıkma oranlarına genel olarak bakı Tablo V-VII 'de gösterilmiştir.

Tablo V. HPV pozitifliğinde alt tiplere göre genel servisit oranları

HPV POZİTİF (n=748, %88)						HPV BİLİNMEYEN (n=102, %12)	Toplam Biyopsi
HPV 16,18 (n=509, %68)			HPV Diğer (n=239, %32)			-	
Smear +	Smear -	Yetersiz	Smear +	Smear -	Yetersiz	Smear +	
303 (%59.5)	191 (%37.5)	15 (%3)	199 (%83.2)	27 (%11.3)	13 (%5.5)	102 (%12)	850

HPV: Human Papilloma Virus

Tablo VI. Sitoloji pozitif olgularda HPV ilişkisine göre genel oranlar

Sitoloji Pozitif HPV Tip 16,18		Sitoloji Pozitif HPV Tip Diğer		Sitoloji Pozitif HPV Bilinmiyor	
Sayı	Servisit Sayısı	Sayı	Servisit Sayısı	Sayı	Servisit Sayısı
303	99(%32.6)	199	98(%49.2)	102	77(%75.5)

HPV: Human Papilloma Virus

Tablo VII. Tüm olgularda biyopsi öncesi pozitif sitoloji gruplarına göre servisit oranları

HPV 16,18'lerde Kronik Servisit Oranları			HPV Diğer +'lerde Kronik Servisit Oranları			HPV – 'lerde Kronik Servisit Oranları		
Biyopsi Öncesi Sitoloji+	Toplam Sayı	Servisit Sayı	Biyopsi Öncesi Sitoloji+	Toplam Sayı	Servisit Sayı	Biyopsi Öncesi Sitoloji	Toplam Sayı	Servisit Sayı
LSIL	128	24%(18.7)	LSIL	56	38(%68)	LSIL	34	28 (%82.3)
HSIL	18	-	HSIL	12	3(%25)	HSIL	11	6 (%54.5)
ASCUS	92	8(%8.6)	ASCUS	101	11(%10.9)	ASCUS	33	21 (%63.6)
ASCH	10	4(%40)	ASCH	11	8(%72.8)	ASCH	14	13 (%92.8)
AGC	8	3(%37.5)	AGC	1	1(%100)	AGC	2	2 (%100)
ENFLAMASYON	47	22(%46.8)	ENFLAMASYON	18	6(%33.3)	KUŞKUL U SİTOLOJİ	8	7 (%87.5)
TOPLAM	303	175 (%58)	TOPLAM	199	114(%57)	TOPLAM	102	77 (%75.5)

HPV: Human Papilloma Virus, LSIL : Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon, HSIL : Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon, ASCUS : Önemi Belirlenmemiş Atipik Skuamoz hücreler, ASC-H : Atipik Skuamoz Hücreler Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Ayırt Edilememiş, AGC: Atipik Glanduler Hücre

Kolposkopik bakı eşliğinde biyopsi yapılan 748 HPV pozitif olgu içinde biyopsi öncesi sitolojilerine bakıldığında, 218(%29.1) tanesi negatif sitoloji ve 28(%3.7) tanesi yetersiz sitoloji idi. Klinik şüphe nedeni ile doku örnekleme yapılan bu hastalardan 191 tanesi HPV 16, 18 ilişkili grupta, 27 tanesi HPV diğer pozitifliği olan grupta olarak belirlendi. Her iki grupta kronik servisit saptanma oranlarına genel olarak bakı gösterilmiştir (Tablo VIII).

Tablo VIII. HPV pozitif, sitoloji negatif/yetersiz hastalarda kronik servisit oranları

HPV 16,18'lerde Kronik Servisit Oranları			HPV Diğer +'lerde Kronik Servisit Oranları			Sitoloji Negatif/Yetersiz HPV+'ler
Biyopsi Öncesi Sitoloji	Toplam Sayı	Servisit Sayı	Biyopsi Öncesi Sitoloji	Toplam Sayı	Servisit Sayı	Servisit Toplam
Negatif	191	69(%36.1)	Negatif	27	11(%40.7)	80 (n=218, %36.7)
Yetersiz	15	7(%46.6)	Yetersiz	13	5(%38.4)	12(n=28, %42.8)
TOPLAM	206	76(%36.8)	TOPLAM	40	16(%40)	92(n=246, %37.3)

HPV: Human Papilloma Virus

HPV Pozitif Olgular:

HPV ilişkili olup biyopsi alınan tüm hastalara bakıldığında, 748 hastada toplam kronik servisit olgu sayısı 289 (%38.6) olarak saptandı. Olgular biyopsi öncesi sitoloji sonuçlarına göre sınıflandırıldığında doku tanılarındaki genel sayılar şu şekilde saptandı:

184 LSIL sitolojinin; 69 tanesinde (%37.5) CIN1, 22 tanesinde (%12) CIN2-3, 62 tanesinde (%33.8) kronik servisit, 16 tanesinde (%8.7) olağan serviks, 4 tanesinde (%2) diğer patolojiler görüldü. 11 olgunun (%6) doku örnekleme yetersiz numune olarak raporlandı.

30 HSIL sitolojinin; 1 tanesinde (%3.3) CIN1, 23 tanesinde (%76.8) CIN2-3, 3 tanesinde (%10) kronik servisit, 2 tanesinde (%6.6) diğer patolojiler görüldü. 1(%3.3) olgunun doku örnekleme yetersiz numune olarak raporlandı.

193 ASCUS sitolojinin; 30 tanesinde (%15.5) CIN1, 28 tanesinde (%14.5) CIN2-3, 88 tanesinde (%45.6) kronik servisit, 26 tanesinde (%13.4) olağan serviks, 1 tanesinde (%0.6) diğer patolojiler görüldü. 20 olgunun (%10.4) doku örnekleme yetersiz numune olarak raporlandı.

21 ASCH sitolojinin; 1 tanesinde (%4.7) CIN1, 6 tanesinde (%28.3) CIN2-3, 12 tanesinde (%57.6) kronik servisit, 1 tanesinde (%4.7) diğer patolojiler görüldü. 1 olgunun (%4.7) doku örnekleme yetersiz numune olarak raporlandı.

9 AGC sitolojinin; 4 tanesinde (%44.4) kronik servisit, 2 tanesinde (%22.3) olağan serviks, görüldü. 3 olgunun (%33.3) doku örnekleme yetersiz numune olarak raporlandı.

65 enflamasyon sonuçlu sitolojinin; 8 tanesinde (%12.3) CIN1, 13 tanesinde (%20) CIN2-3, 28 tanesinde (%43) kronik servisit, 10 tanesinde (%15.4) olağan serviks, 1 tanesinde (%1.6) diğer patolojiler görüldü. 5 olgunun (%7.7) doku örnekleme yetersiz numune olarak raporlandı.

Sitolojisi negatif olup klinik şüphe nedeni ile biyopsi alınan 218 hastanın; 24 tanesinde (%11) CIN1, 46 tanesinde (%21.1) CIN2-3, 80 tanesinde (%36.7) kronik servisit, 54 tanesinde (%24.7) olağan serviks, 3 tanesinde (%1.5) diğer patolojiler görüldü. 11 olgunun (%5) doku örnekleme yetersiz numune olarak raporlandı.

Sitolojisi yetersiz olup klinik şüphe nedeni ile biyopsi alınan 28 hastanın; 4 tanesinde (%14.3) CIN1, 8 tanesinde (%28.6) CIN2-3, 12 tanesinde (%42.8) kronik servisit, 3 tanesinde (%10.7) olağan serviks, 1 tanesinde (%3.6) diğer patolojiler görüldü.

Tablo IX. HPV pozitif olgularda biyopsi öncesi sitolojiler ve doku tanıları

HPV Pozitif Olgularda Biyopsi Sonuçları							
Biyopsi Öncesi Sitoloji	Toplam Sayı	CIN1	CIN2-3	Kronik Servisit	Olağan Serviks	Yetersiz Numune	Diğer
LSIL	184	69 (%37.5)	22 (%12)	62 (%33.8)	16 (%8.7)	11 (%6)	4 (%2)
HSIL	30	1 (%3.3)	23 (%76.8)	3 (%10)	-	1 (%3.3)	2 (%6.6)
ASCUS	193	30 (%15.5)	28 (%14.5)	88 (%45.6)	26 (%13.4)	20 (%10.4)	1 (%0.6)
ASCH	21	1 (%4.7)	6 (%28.3)	12 (%57.6)	-	1 (%4.7)	1 (%4.7)
AGC	9	-	-	4 (%44.4)	2 (%22.3)	3 (%33.3)	-
ENFLAMASYON	65	8 (%12.3)	13 (%20)	28 (%43)	10 (%15.4)	5 (%7.7)	1 (%1.6)
NEGATİF	218	24 (%11)	46 (%21.1)	80 (%36.7)	54 (%24.7)	11 (%5)	3 (%1.5)
YETERSİZ	28	4 (%14.3)	8 (%28.6)	12 (%42.8)	3 (%10.7)	-	1 (%3.6)
TOPLAM	748	137 (%18.3)	146 (19.5)	289 (%38.5)	111 (%15)	52 (%6.9)	13 (%1.8)

HPV: Human Papilloma Virus, LSIL : Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon, HSIL : Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon, ASCUS : Önemi Belirlenmemiş Atipik Skuamoz hücreler, ASC-H : Atipik Skuamoz Hücreler Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Ayırt Edilememiş, AGC: Atipik Glanduler Hücre

HPV Tip 16, 18 ;

HPV tip 16, 18 pozitifliği ile gelen ve doku örnekleme yapılan 509 hastanın biyopsi öncesi sitoloji sonuçları; 303 tanesi (% 59.5) pozitif sitoloji, 191(%37.5) tanesi normal sitoloji, 15 (%3) tanesi yetersiz sitoloji olarak saptandı. Sitoloji pozitifliği olan olgularda ise sayılar, LSIL 128 (%25), HSIL 18 (%3.5), ASCUS 92 (%18), ASCH 10 (%2), 8 AGC (%1.5) ve 47 (%9.5) enflamasyon şeklinde idi.

HPV tip 16, 18 pozitifliği ile birlikte smear patoloji olan veya bening sitoloji sonucu olmasına rağmen klinik şüphe üzerine biyopsi alınan toplam 509 hasta içinde 175 (%34.3) tanesinde kronik servisit saptandı. Geri kalan hastalardan 93 tanesinde (%18.2) CIN1, 127 tanesinde (%24.9) CIN2-3, 5 tanesinde (%1) skuamöz hücreli karsinom, 1 tanesinde (%0.1) adenokarsinom görüldü. Ayrıca alınan biyopsilerden 3 tanesi (%0.5) servikal polip, 75 tanesi (%14.7) olağan serviks, 30 tanesi (%5.8) yetersiz numune olarak raporlandı.

HPV 16, 18 ilişkili doku tanısı konulan olgularda biyopsi öncesi 303 pozitif sitolojili olguda kronik servisit raporlanma oranları; 128 LSIL'da 24 (%28), 92 ASCUS'ta 8 (%8.6), 10 ASCH'de 4 (%40), 8 AGC'de 3 (%37.5), 47 inflamasyon tanısında 22 (%46.8) şeklinde bulundu. Sitolojisi HSIL olan 18 olguda ise hiç kronik servisit saptanmadı. Geriye kalan 206 hasta içinde 191(%92.7) tanesinde sitoloji negatif, 15(%7.8) tanesinde yetersiz olarak raporlandı. Klinik şüphe üzerine doku örnekleme yapılan bu hastalarda kronik servisit çıkan hasta sayısı; sitoloji negatiflerde 69 (%36.1), yetersiz sitolojilerde 7 (%46.6) olarak saptandı.

HPV Tip Diğer;

HPV tip diğer pozitifliği ile gelen ve doku örnekleme yapılan 239 hastanın biyopsi öncesi sitoloji sonuçları; 199 tanesi (%83.2) pozitif sitoloji, 27(%11.3) tanesi normal sitoloji, 13 (%5.5) tanesi yetersiz sitoloji olarak saptandı. Sitoloji pozitifliği olan olgularda ise sayılar, LSIL 56 (%23.4), HSIL 12 (%5), ASCUS 101 (%42.2), ASCH 11 (%4.6), 1 AGC (%0.5) ve 18 (%7.5) enflamasyon şeklinde idi.

HPV tip diğer pozitifliği ile birlikte smear patoloji olan veya bening sitoloji sonucu olmasına rağmen klinik şüphe üzerine biyopsi alınan 239 hasta içinde 114 (%47.6) tanesinde kronik servisit saptandı. Geri kalan hastalardan 44 tanesinde (%18.4) CIN1, 19 tanesinde (%7.9) CIN2-3 görüldü. Diğer biyopsi sonuçları da 4 tanesi (%1.6) servikal polip, 36 tanesi (%15) olağan serviks, 22 tanesi (%9.2) yetersiz numune olarak raporlandı.

HPV tip diğer ilişkili doku tanısı konulan olgularda biyopsi öncesi 199 pozitif sitolojili olguda kronik servisit raporlanma oranları; 56 LSIL’da 38 (%68), 12 HSIL’da 3 (%25), 101 ASCUS’ta 11(%10.9), 11 ASCH’de 8 (%72.8), 18 inflamasyon tanısında 6 (%33.3) şeklinde bulundu. Sitolojisi AGC olan tek olgu da kronik servisit olarak saptandı. Geriye kalan 40 hasta içinde 27(%67.5)tanesinde sitoloji negatif, 13(%32.5) tanesinde yetersiz olarak raporlandı. Klinik şüphe üzerine doku örnekleme yapılan bu hastalarda kronik servisit çıkan hasta sayısı; sitoloji negatiflerde 11 (%40.7), yetersiz sitolojilerde 5 (%38.4) olarak saptandı.

Tablo X’da bu hastalar HPV tip 16, 18 ve HPV tip diğer pozitifliği olarak ikiye ayrıldı. Biyopsi sonrası doku tanıları sayı ve yüzdeleri verildi.

Tablo X. HPV pozitif olgularda doku tanılarının oranları

HPV Tip 16,18			HPV Tip Diğer			HPV+ Toplam	
Doku Tanısı	Sayı	Oranlar	Doku Tanısı	Sayı	Oranlar	Sayı	Oranlar
Kronik Servisit	175	%34.3	Kronik Servisit	114	%47.6	289	%38.5
CIN1	93	%18.7	CIN1	44	%18.4	137	%18.3
CIN2-3	127	%25.2	CIN2-3	19	%8	146	%19.5
Skuamöz Hücreli Karsinom	5	%1	-	-	-	5	%0.7
Adenokarsinom	1	%0.2	, -	-	-	1	%0.1
Servikal Polip	3	%0.6	Servikal Polip	4	%1.6	7	%1
Olağan Serviks	75	%14.5	Olağan Serviks	36	%15	111	%15
Yetersiz Numune	30	%5.5	Yetersiz Numune	22	%9.4	52	%6.9
Toplam	509		Toplam	239		748	

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, HPV: Human Papilloma Virus

HPV Negatif Bilinmeyen:

HPV sonucu negatif olduğu bilinen 143 hastanın içinde klinik şüphe ve smear patolojisi nedeni ile kolposkopik bakı yapılanlardan 41 tanesi (%28.6) normal kolposkopi olarak değerlendirilmiş olup, biyopsi alınan 102 hasta içinde 77 tanesi (%75.5) kronik servisit olarak raporlanmıştır. Alınan biyopsiler, kolposkopik bakı öncesinde servikal sitoloji anormallikleri 34 LSIL, 11 HSIL, 33 ASCUS, 14 ASC-H, 2 AGC ve 8 kuşku sitoloji olarak bildirilen hastadan alınan biyopsilerdir.

Smealde LSIL olanların 28 tanesi (%82.3) ve HSIL olanların 6 tanesi (%54.5), ASCUS olanların 21 tanesi (% 63.6), ASC-H olanların 13 tanesi (%92.8), AGC olanların 2 tanesi(%100), kuşkulu sitoloji olanların 7 tanesi (%87.5), kronik servisit olarak bulundu.

LSIL smear patolojisi olan 50 hastadan 16 (%32) tanesi normal kolposkopik bakı olarak değerlendirildi.Geri kalan 34 (%68) hastadan biyopsi alındı. Bu biyopsilerde kronik servisit dışındaki sonuçlar 2 (%5.8) hastada CIN1, 2 (%5.8) hastada olağan serviks, 2 (%5.8) hastada yetersiz numune olarak görüldü. Tablo XI’de bu hastaların servikal biyopsi sonrası doku tanısı ve içlerinde servisit olarak raporlananların, sayı ve yüzdesi verildi.

Tablo XI. Sitolojisi LSIL olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı

HPV Bilinmeyen LSIL’de Biyopsi	Doku Tanısı	Sayı	Servisit Oranı
34	Kronik Servisit	28	%82.3
	CIN1	2	
	Olağan Serviks	2	
	Yetersiz Numune	2	

HPV: Human Papilloma Virus, LSIL: Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon, CIN : Servikal intraepitelyal neoplazi

HSIL smear patolojisi olan 11 hastanın hepsinden biyopsi alındı. Bu biyopsilerde kronik servisit dışındaki tek sonuç 5 (%45.4) hastada CIN2-3 olarak görüldü. Tablo XII’ de bu hastaların servikal biyopsi sonrası doku tanısı ve içlerinde servisit olarak raporlananların, sayı ve yüzdesi verildi.

Tablo XII. Sitolojisi HSIL olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı

HPV Bilinmeyen HSIL’de Biyopsi	Doku Tanısı	Sayı	Servisit Oranı
11	Kronik Servisit	6	%54.5
	CIN2-3	5	

HPV: Human Papilloma Virus, HSIL: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon

ASCUS smear patolojisi olan 54 hastadan 21(%38) tanesi normal kolposkopik bakı olarak değerlendirildi. Geri kalan 33(%62) hastadan biyopsi alındı. Bu biyopsilerde kronik servisit dışındaki sonuçlar 4 (%12.1) hastada CIN1, 3 (%9.1) hastada CIN2 , 1 (%3) hastada hafif displazi, 3 (%9.1) hastada olağan serviks, 1 (%3) hastada yetersiz numune olarak görüldü. Tablo XIII’ te bu hastaların servikal biyopsi sonrası doku tanısı ve içlerinde servisit olarak raporlananların, sayı ve yüzdesi verildi.

Tablo XIII. Sitolojisi ASCUS olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı

HPV Bilinmeyen ASCUS’ta Biyopsi	Doku Tanısı	Sayı	Servisit Oranı
33	Kronik Servisit	21	%63.6
	CIN1	4	
	CIN2	3	
	Hafif Displazi	1	
	Olağan Serviks	3	
	Yetersiz Numune	1	

HPV: Human Papilloma Virus, CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, ASCUS : Önemi Belirlenmemiş Atipik Skuamoz hücrele

ASCH smear patolojisi olan 15 hastadan 1(%6) tanesi normal kolposkopik bakı olarak değerlendirildi. Geri kalan 14(%94) hastadan biyopsi alındı. Bu biyopsilerde kronik servisit dışındaki tek sonuç 1 (%7.1) hastada olağan serviks olarak görüldü. Tablo XIV’te bu hastaların servikal biyopsi sonrası doku tanısı ve içlerinde servisit olarak raporlananların, sayı ve yüzdesi verildi.

Tablo XIV. Sitolojisi ASCH olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı

HPV Bilinmeyen ASCH’te Biyopsi	Doku Tanısı	Sayı	Servisit Oranı
14	Kronik Servisit	13	%92.8
	Olağan Serviks	1	

HPV: Human Papilloma Virus, ASCH : Atipik Skuamoz Hücreler Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Ayırt Edilememiş

AGC smear patolojisi olan 2 hastadan da biyopsi alındı. Bu biyopsilerdeki tek sonuç kronik servisit 2 (%100) olarak görüldü Tablo 15’te bu hastaların servikal biyopsi sonrası doku tanısı ve içlerinde servisit olarak raporlananların, sayı ve yüzdesi verildi.

Tablo XV. Sitolojisi AGC olan hastalardan alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı

HPV Bilinmeyen AGC’de Biyopsi	Doku Tanısı	Sayı	Servisit Oranı
2	Kronik Servisit	2	%100
	-	-	

HPV :Human Papilloma Virus, Atipik Glanduler Hücre

Kuşkulu smear patolojisi olan 11 hastadan 3 (%27.2) tanesi normal kolposkopik bakı olarak değerlendirildi. Geri kalan 8 (%72.8) hastadan biyopsi alındı. Bu biyopsilerde kronik servisit dışındaki tek sonuç 1 (%12.5) hastada yetersiz numune olarak görüldü. Tablo 16’da bu hastaların servikal biyopsi sonrası doku tanısı ve içlerinde servisit olarak raporlananların, sayı ve yüzdesi verildi.

Tablo XVI. Kuşkulu sitoloji nedeni ile alınan biyopsilerde raporlanan servisit oranı

HPV Bilinmeyen Kuşkulu Sitolojide Biyopsi	Doku Tanısı	Sayı	Servisit Oranı
8	Kronik Servisit	7	%87.5
	Yetersiz Numune	1	

HPV : Human Papilloma Virus

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanserlerden olup kanser nedeniyle kadınlarda görülen ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Türkiye’de ise kadınlarda görülen tüm kanserler arasında dokuzuncu sırada yer alır ve insidansı yüz binde 4.6 olarak belirlenmiştir (2).

Servisit; serviksin enflamatuvar bir hastalığıdır. Çoğunlukla asemptomatiktir. Servisit %35-40 oranında cinsel yolla bulaşan patojenlerle ilişkilidir. Yarısından azında klamidy ve gonore suçlanır. Geriye kalan kısmı ise non-gonokokal, nonklamidyal veya nonspesifik servisit olarak adlandırılır. Patogenezde mikoplazma hominis, üroplazma ürolitikum, HSV, CM, adenovirüs ve trikomanas vajinalis gibi diğer patojenler de suçlanmaktadır (3).

Servikal premalign ve malign lezyonların ayrılmasında erken tanının önemi vardır. Ancak servisit varlığı buradaki epitelde enflamatuvar değişiklikler yaparak atipinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir (3, 188).

Alınan smearlerde, HPV dışındaki mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların sebep olabildiği sitolojik değişikliklerin yanıltıcı payı, kronik servisit görünümünün yol açabildiği yanılmalar veya klinik şüpheler sonucu, olası premalign veya malign lezyonların dışlanması için servikal biyopsiler yapılabilmektedir (6, 7).

Bu gerçekler çerçevesinde biyopsi sonuçlarının bir kısmının servisit olarak rapor edilmesi önemli bir oranda saptanabilir ve bu oranın ne kadar olduğu bedel-maliyet ve işlem akış şemalarının oluşmasında önem taşıyabilir. (6)

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan epidemiyolojik taramalarda popülasyonun %10’unda aktif bir HPV enfeksiyonunun, %4’ünde diğer mikroorganizmaların ve ek olarak %1’inde genital siğillere neden olan enfeksiyonun, sitolojik anormalliklere neden olduğu tahmin edilmektedir (72). Bu çalışmalara bakıldığında ASCUS’un görülme prevalansı %4.3, LSIL prevalansı % 2.4, ASC-H prevalansı %0.27-0.6, HSIL prevalansı %0.7 ve AGUS prevalansı %0.4 olarak bildirilmiştir (10, 189-191).

2007 yılında Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sitoloji sonucu ASCUS veya LSIL olan 800 hastaya kolposkopi uygulanmış ve 405 ASCUS tanılı hastada %57 kronik servisit, %34.8 CIN I, % 3.9 CIN II-III ve in-situ karsinom, 2 olguda (%0.49) mikroinvazif

karsinom saptanmıştır. Yine 395 LSIL tanılı hastada %34.2 kronik servisit, %50.8 CIN I, %10.3 CIN II-III ve in-situ karsinom, 2 olguda (%0.51) mikrovaziv karsinom saptanmıştır (192).

Retrospektif olan bu çalışmamızda LSIL, HSIL, ASCUS, ASCH ve diğer smear pozitiflikleri ile gelen, HPV negatif olgularda aynı zamanda klinik şüphe nedeniyle de birlikte kolposkopik bakı eşliğinde alınan biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi yapılmış ve bunlarda servisit olarak raporlanma oranları, dolayısı ile diğer enfeksiyon etkenleri kaynaklı olma oranları belirlenmiştir. Ayrıca smear pozitifliği nedeni ile başvuran tüm hastalar içinde HPV var olanlarda, biyopsi sonucu kronik servisit olarak raporlananların HPV tip 16, 18 veya HPV tip diğer pozitifliği olarak iki gruptaki oranları da saptanmıştır.

Çalışmamızda 1520 patolojik smearlı olguların tümüne kolposkopik inceleme yapıldı. 850 olguda (%55.9) kolposkopik bakıda biyopsi alındı. Bunlardan 748'si (%88) HPV pozitif saptanan, 102'si (%12) HPV negatif olan hastalar idi. Histoloji sonuçlarında servisit saptanma oranlarına bakıldığında, HPV pozitiflerde 289 (%38.6), diğer mikroorganizmaların sebep olduklarında 77 (%75.5) kronik servisit olarak görüldü.

Genç hastalarda HPV servikal epiteli sıklıkla enfekte etmektedir. Ancak bu durum her zaman hastalık ile sonuçlanmamaktadır (193). Pap smear testinin, moleküler testlere göre HPV tespiti için sensitivitesi ve spesifitesi düşük olmakla birlikte bu yöntem sitomorfolojik değişiklikleri tespit etmede ve klinisyenin tedavi protokolünü belirlemede daha fazla yardımcı olmaktadır.

Öncelikle çalışmamızdaki tüm hastalara bakıldığında biyopsi yapılmış olan hastalar içinde en sık birliktelik HPV tip 16, 18 pozitifliği olanlardır. HPV diğer yüksek riskli tipleri ise ikinci sırada yer almaktadır. Bu hastalar içinde kronik servisit raporlanma oranları; HPV tip 16, 18 olanlarda %34.3, diğer yüksek riskli HPV tiplerinde %47.6 şeklinde görülmüştür. HPV pozitif olgularda doku tanısında kronik servisit oranlarına bakılır ise HPV diğer tiplerin daha fazla servisit tanısı ile sonuçlandığı görülmektedir.

Çalışmamızda HPV negatif olduğu bilinen ve sitoloji sonucu LSIL gelen hastalarda, CIN varlığı %5.8 olarak saptanmıştır. Literatürde patojen ayırımı yapılmaksızın, LSIL'ın tedavi edilmediği durumlarda spontan düzelebileceği ve %1 invaziv kansere ilerleme riski olduğu bildirilmekte, kolposkopi uygulanması gerektiği ve biyopsi alınırsa %15-30 CIN varlığı saptanacağı belirtilmektedir (194). Bir başka çalışmada, LSIL li olguların % 67.7'sinde

CIN 1, %20.8'inde CIN 2-3 ve insitu kanser tespit edilmiştir (195). Bu İtalyan çalışmalarında sitolojisi LSIL olan hastalardaki CIN oranlarının bizim çalışmamızdan çok daha fazla olmasının sebebi, yüksek HPV prevalansı ile ilişkili gibi görünmektedir.

Sitoloji sonucu HSIL gelen hasta grubunda HPV negatif olanlara bakıldığında, olgu sayısı oldukça azalmakla birlikte doku tanılarında iki sonuç ile karşılaştık. Bu hastalarımızdaki biyopsi sonuçlarında %45.5 oranında CIN II-III ve %54.5 oranında kronik servisit saptadık. Çalışmamızda, HPV prevalansı ve kanser insidansının daha yüksek olduğu bir bölgede yapılmış olan Kantathavorn ve ark.'nın çalışması ve Boonlikit ve ark.'nın çalışmasının aksine HGSIL olgularında daha az oranda CIN II-III görüldü. Bizim çalışmamızda, diğer enfeksiyon etkenlerinin neden olduğu HSIL sitolojik tanısında kolposkopik bakıda alınan biyopsi sonuçları ile yapılan diğer çalışmalarda CIN II ve üzeri lezyon görülme riskinin artmış olduğu görülmektedir (196, 197).

Yine, çalışmamızda HPV negatif olduğu bilinen ve sitoloji sonucu ASCUS gelen hastalarda CIN1 varlığı %.12.1 ve CIN2-3 varlığı %9.1 ve hafif displazi varlığı %3 oranında tesbit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar diğer literatürle uyumlu gözükmemektedir. Erdem ve arkadaşları, sitoloji sonucu ASCUS olarak raporlanan kadınlarda biyopsiyle onaylanmış CIN 2-3 bulunma riskini %5-17, invaziv kanser bulunma riskini %0.1-0.2 olarak saptamışlardır (198).

Başka bir çalışmada, sitoloji sonucu ASCUS olarak raporlanan olguların biyopsisinde %36.3 CIN 1, %15.7 CIN 2-3 ve in-situ karsinom tespit edilmiştir (195). Oranların daha fazla gelmesi, bu çalışmada da yüksek HPV prevalansı ile ilişkili durmaktadır.

Ayrıca çalışmamızda HPV negatif olduğu bilinen ve sitoloji sonucu ASCH gelen hastalarda %92.8 gibi çok yüksek bir oranda kronik servisit raporlanmış olup, bakılan hasta grubunda diğer patolojiler saptanmamıştır. Sitoloji sonuçları ASCH gelen kadınlarda, biyopsiyle onaylanmış CIN 2-3 bulunma riski %24-94 olarak bulunmuştur (198). Bu aralığa bakıldığında elde edilen sonuçlar literatür ile tam tersi bir sonuç olarak saptanmıştır. Bu farklılığın, sitolojisi ASCH gelen olgularda, HPV ya da diğer enfeksiyon etkenlerinin varlığı ile değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir.

Iavazzo ve arkadaşları smear sonucu AGC olan 30 hastayı değerlendirdiği kolposkopik bakıda; 2 olguda invaziv servikal kanseri(1 squamoz hücreli, 1 adenokarsinom), 8 olguda HGSIL saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise AGC sitolojik tanılı, HPV negatif

sadece 2 hasta mevcut idi ve bu hastalardan alınan biyopsilerin her ikisinin de kronik servisit olarak raporlandığı görüldü (20).

Çalışmamızda, kuşkulu sitoloji nedeni ile kolposkopik bakı ve biyopsi yapılan, yine HPV'yi dışladığımız hastalardaki doku tanılarına bakıldığında %87.5 gibi yüksek bir oranda kronik servisit sonucu ile karşılaştığımız görüldü.

Ayrıca HPV negatif olan hasta grubunda, smear sonucu LSIL olan hastaların %82.3'ünde, ASCUS smearlerin %63.6'sında servikal biyopsi sonucu kronik servisit olarak yorumlanmıştır.

Literatüre baktığımızda, servikal biyopsilerde enfeksiyon oranının araştırıldığı çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bir çalışmada biyopsi sonuçlarının, LSIL olarak değerlendirilen olgularda %12.5 oranında, ASC-US olarak rapor edilen olgularda %83.3 oranında, ve ASCH olarak rapor edilen olgularda %20 oranında kronik servisit olarak raporlandığı görülmüştür (199).

Bir başka çalışmada ise LSIL tanılı olgularda %57, ASCUS tanılı olgularda %75, HSIL tanılı olgularda %36.4 oranında kronik servisit saptanmıştır (200).

Bir diğer çalışmaya bakıldığında LSIL, HSIL, ASCUS veya atipik glandular hücre şeklindeki sitoloji sonuçlarıyla biyopsi yapılan 30 hastada biyopsilerin toplamda %93.3'ünün kronik servisit olarak raporlandığı görüldü (198).

Bizim çalışmamızda ise alınan tüm biyopsilere bakıldığında, toplamda kronik servisit oranı %43 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarda HPV etken pozitifliğinde kronik servisit oranı %38.6 olmakla birlikte diğer mikroorganizmaların etken olduğu grupta kronik servisit oranı %75.5 olarak saptanmıştır. Ayrıca literatürde, daha önceden CIN öyküsü olmayan hastalarda, benign sitolojik değişikliklerin büyük çoğunluğunun reaktif ve inflamatuvar süreçlere bağlı olduğu bulunmuş, yapılan biyopsilerde servisit oranı %31, 5 olarak saptanmıştır (201). Çalışmamızda, daha çok hafif preneoplastik değişiklikler olarak tanımlayabileceğimiz lezyonlarda servisit sonucunun gelmiş olduğu da görülmektedir.

Pap smear testinin pozitif prediktif değeri ve yalancı negatifliği göz önüne alındığında, smear sonucuna göre enfeksiyon değerlendirmenin güvenilirliği bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda smearin inflamatuvar değişiklikler, servikal enfeksiyonu gösterme açısından yetersiz bir gösterge olduğunu belirtilmektedir (202-204). Yine bazı çalışmalarda

genital enfeksiyonların smear sonucunu etkilemediği, yetersiz ve güvenilir olmayan smear oranını arttırmadığı ileri sürülmektedir (205). Bunun aksine bazı yayınlarda ise smearde enflamasyon görülen kadınlarda yüksek oranda jinekolojik enfeksiyon görülmekle birlikte preneoplastik ve neoplastik değişiklikler artabilmektedir denilmektedir (206). Bir de smearde düşük derece dışındaki enflamatuvar değişikliklerin saptandığı olgularda, bulguların enfeksiyonların yanı sıra, kondilom veya displazik değişikliklere bağlı olabileceği ve bu sebeple dikkatli olunması gerektiği literatürde vurgulanmıştır (188, 207). Ayrıca, CIN'lı olguların bazen inflamatuvar atipi olarak rapor edildiği ve bu yolla en az %4 olgu atlandığı da bildirildiği çalışmalar vardır (208).

Sitoloji sonucu pozitif veya şüpheli gelen tüm hastalar iyi bir değerlendirmeyi hak etmektedir. Ancak HPV dışındaki mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların epitelde inflamatuvar değişiklikler yaparak atipinin değerlendirilmesini zorlaştırmış olabileceği ve bu sebeple sitolojik değişikliklerdeki yanıltıcı payı unutulmamalıdır.

Çalışmamızın servikal sitoloji sonuçlarının tek bir merkez değil birçok merkezde değerlendirilmiş olması, diğer mikroorganizmaların laboratuvar ortamında tanılarının konulamamış olması ile birlikte servisit için önerilen spesifik tedavileri yapamamış olmamız ve medikal tedavi sonrası sitoloji kontrolü amacı ile yapılacak olan hasta takibinin, hasta uyumsuzluğu nedeni ile yapılamamış olmasından dolayı çalışmayı prospektif bir çalışma olarak yapamayışımız dez avantajımız olmuştur.

6. SONUÇ

Pozitif prediktif değerinin düşük olduğu bilinen pap test sonucu anormal olan veya klinik şüphe üzerine alınan servikal biyopsilerdeki kronik servisit şeklindeki servikal enfeksiyon, smear sonucunu önemli ölçüde etkilemekte ve gereksiz girişimlere yol açmaktadır. Bu yüzden yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi çabaları sürmekte ve pozitif smear sonuçlu hastalara yaklaşım tarzı, sürekli tartışılan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Şüpheli durumlarda biyopsi öncesinde enfeksiyon araştırılarak, varsa tedavisinden sonra smear alınması, gereksiz işlemleri azaltabilir. Günümüzde pek çok merkezde HPV DNA testi uygulanması bu gereksiz müdahalelerin azaltılmasına katkı sağlamıştır. Diğer taraftan özellikle HPV DNA testinin yapılamadığı koşullarda, smearde enflamasyon görülürse tedavi olsun olmasın 6 ay sonra smear tekrarı önerilmektedir (209). Bu çalışmada özellikle hafif preneoplastik değişiklikler olarak tanımlayabileceğimiz lezyonlarda daha çok kronik servisit sonucu geldiği belirlenmiştir. Dolayısıyla daha ileri preneoplastik değişikliklerde, Pap-smearlerde yanlış negatiflik oranının en az %20 olduğu da düşünülür ise literatürde bildirilen malignite oranlarından dolayı servikal biyopsi almak daha uygun ve güvenli bir yol gibi görünmekle birlikte, tedavi görmemiş servisitli olguların daha şiddetli lezyonlar şeklinde karşımıza çıkması kaçınılmazdır.

Ayrıca Pap-smear testinin bir tarama testi olduğu unutulmamalıdır. Tek bir smear testine göre takip veya tedavi için karar verilmemelidir. Kolposkopi ve sitoloji birbirine alternatif değil, birbirini tamamlayıcı testlerdir. Ancak kolposkopinin histolojik tanı gücü yanında maliyetli olduğu unutulmamalıdır ki bu durum rutin olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Smear testi ile takip yapılması daha az maliyeti olan bir seçenektir.

Çalışmamızda, kolposkopi yapıp biyopsi alınan tüm hastaların sonuçlarına bakıldığında %43 oranında enfeksiyon varlığı tespit edilmiştir. Doku tanısında servisit gelen olgularda, HPV ile birlikte diğer mikroorganizmaların payı da dikkat çekmektedir. Bu nedenle, kolposkopi yapılmadan önce enfektif parametrelerin tedavisinin ardından biyopsi alınmasının planlanması daha doğru sonuçlar elde etmemizde ve hatta gereksiz biyopsilerin alınmasının önüne geçilmesinde, aynı zamanda maliyet açısından bize fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

SERVİKAL SMEAR PATOLOJİSİ NEDENİ İLE BİYOPSİ YAPILAN HASTALARDA ENFEKSİYON TANISI KOYULMA ORANI

Giriş: Servikal enfeksiyonların yaptığı kronik servisit şeklindeki lezyonlar ile preinvaziv servikal değişikliklerin yaptığı lezyonların ayırt edilmesinin güç olduğu, bu durumun smear sonucunu önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Bununla bağlantılı olarak, servikal enfeksiyonların gereksiz girişimlere yol açtığı görülmektedir.

Bu çalışmada pap-smear testi anormal olarak sonuçlanan ve klinik şüphe üzerine alınan servikal biyopsilerdeki doku tanılarının enfeksiyon olarak sonuçlanma oranını araştırdık.

Metod: Bu çalışmada 01.01.2015-01.01.2021 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş, smear anormalliği veya şüpheli görünüm nedeniyle servikal biyopsi yapılarak doku tanısı konulan tüm hastalarda, smear ve biyopsi sonuçlarını karşılaştırıp, içlerinde doku tanısı kronik servisit olarak raporlananların oranlarını belirledik. Kliniğimizde alınan smearlar servibrush ile alınmış ve sıvı bazlı sitoloji çalışılmıştır. Biyopsiler ise kolposkopi yapılarak alınmıştır.

Bulgular: Çalışma için toplamda 1722 smear patolojisi ile gelen olgu belirlenmiş, bunların içinde 1520 hastaya kolposkopi yapıldığı saptanmıştır. Eksik verileri olan olgular çıkartıldığında 1241 olgu üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Bunların 391'i (%31.5) normal kolposkopi olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada anormal Pap smearli olgulardan kolposkopi yapılanlar içinde doku tanısına gidildiğinde ise %43 oranında kronik servisit saptanmıştır. Olgular HPV pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılmış olup, HPV birlikteliği olan 748 hasta içinde 289'unda (%38.6) doku tanısı kronik servisit olarak saptandı. Ayrıca bunların 175'i (%23.4) HPV tip 16, 18 ve 114'ü (%15.2) HPV tip diğer pozitiflikleri ile ilişkili bulundu. Bu iki grup HPV alt tipine kendi içlerinde bakıldığında 509 HPV tip 16, 18 pozitif hastadaki kronik servisit sonucunun oran olarak %34.3, 239 HPV tip diğer pozitif hastadaki kronik servisit sonucunun oran olarak % 47.6 olduğu görüldü.

Anormal Pap smear'e sahip HPV dışı mikroorganizmaların etken olduğu düşünülen 143 kişilik grupta alınan 102 biyopsinin, işlem öncesi sitoloji anormallikleri 34 LSIL, 11 HSIL, 33 ASCUS, 14 ASC-H, 2 AGC ve 8 kuşkulu sitoloji şeklinde olup, smear sonucu LSIL olanların 28 tanesi (%82.3), HSIL olanların 6 tanesi (%54.5), ASCUS olanların 21 tanesi (%)

63.6), ASC-H olanların 13 tanesi (%92.8), AGC olanların 2 tanesi (%100), kuşku sitoloji olanların 7 tanesi (%87.5) kronik servisit olmak üzere toplam 77 (%75.5) olguda doku tanısı kronik servisit olarak saptandı.

Sonuç: Servikal enfeksiyonlar, bir tarama testi olan pap-smear sonuçlarını önemli ölçüde etkilemekte, sitolojik anormalliklere yol açıp aynı zamanda klinik şüphe yaratmaktadırlar. Bu durumların sonucunda alınan biyopsilerde önemli bir oranda kronik servisit raporlanmaktadır. Tek bir smear testine göre karar verilmeden, biyopsi öncesinde enfeksiyon araştırılarak, varsa tedavisinin yapılması, ardından ikinci bir smear alınması gereksiz işlemleri azaltmakla birlikte aynı zamanda gereksiz kolposkopinin maliyetinden de bizi kurtaracaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik servisit, Pap-smear testi, Servikal biyopsi.

ABSTRACT

THE RATE OF DIAGNOSIS OF INFECTION IN PATIENTS WHO UNDERWENT BIOPSIES DUE TO CERVICAL SMEAR PATHOLOGY

Introduction: It is known that it is difficult to distinguish the lesions caused by cervical infections in the form of chronic cervicitis from the lesions caused by preinvasive cervical changes, and this situation significantly affects the smear result. In connection with this, it seems that cervical infections lead to unnecessary interventions. In this study, we investigated the rate of tissue diagnosis as infection in cervical biopsies with abnormal pap-smear test results and obtained on clinical suspicion.

Methods: In this study, we compared the smear and biopsy results of all patients who applied to the Adnan Menderes University Gynecology and Obstetrics Clinic between 01.01.2015 and 01.01.2021, and were diagnosed with tissue by performing cervical biopsy due to smear abnormality and suspicious appearance, and compared those whose tissue diagnosis was reported as chronic cervicitis, we set rates. The smears taken in our clinic were taken with a servibrush, and liquid-based cytology was studied. Biopsies were taken by colposcopy.

Findings: A total of 1722 cases with smear pathology were determined for the study, and 1520 patients were found to have undergone colposcopy. When the cases with missing data were excluded, 1241 cases were evaluated. Of these, 391 (31.5%) were evaluated as normal colposcopy. In the study, among the patients with abnormal Pap smears who underwent colposcopy, chronic cervicitis was found at a rate of 43% when tissue diagnosis was made. The cases were divided into HPV positive and negative, and the tissue diagnosis was found to be chronic cervicitis in 289 (38.6%) of 748 patients with HPV association. In addition, 175 (23.4%) of them were found to be associated with HPV type 16.18 and 114 (15.2%) HPV type other positivity. When these two groups of HPV subtypes were examined within themselves, it was seen that the rate of chronic cervicitis in 509 HPV type 16.18 positive patients was 34.3%, and the rate of chronic cervicitis in 239 HPV type other positive patients was 47.6%.

Pre-procedural cytology abnormalities of 102 biopsies taken in a group of 143 people thought to be caused by microorganisms other than HPV with abnormal Pap smear were 34 LSIL, 11 HSIL, 33 ASCUS, 14 ASCH, 2 AGC and 8 suspicious cytology. 28 (82.3%) patients, 6 (54.5%) patients with HSIL, 21 (63.6%) patients with ASCUS, 13 (92.8%) patients with ASC-

H, 2 (100%) patients with AGC, 7(87.5%) patients with questionable cytology Tissue diagnosis was found to be chronic cervicitis in a total of 77 (75.5%) cases, including chronic cervicitis.

Conclusion: Cervical infections significantly affect Pap-smear results, which is a screening test, cause cytological abnormalities and also create clinical suspicion. As a result of these conditions, a significant rate of chronic cervicitis is reported in biopsies taken. Before making a decision based on a single smear test, investigating the infection before the biopsy, treating if any, taking a second smear will reduce unnecessary procedures and will also save us from the cost of unnecessary colposcopy.

KeyWords: Cervical biopsy, Chronic cervicitis, Pap-smear test.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55(2):74–108.
2. Tuncer M. Türkiye’de Kanser Kontrolü, Ozgul N.(eds.) Türkiye’de Serviks Kanserin Durumu ve Yapılan Servikal Kanser Tarama Çalışmaları. TC SB Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı yayınları, Ankara 2009: 379-384.
3. Lusk J, Konecny P: Cervicitis: a review. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 44–55.
4. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89.
5. Soler ME, Graffikin I, Blummenthal PD: Cervical cancer screening in developing countries. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000;7: 118–23.
6. Tekin YB, Güven ES, Ural ÜM, Üstüner I, Balık G, Güçer H. Evaluation of abnormal cervical cytology results of women at eastern black sea region. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2014 (2):20-24.
7. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, et al.: The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991;35 (1): 8-14. George F. Sawaya, MD, and Karen Smith-McCune, MD, PhD Cervical Cancer Screening *Obstet Gynecol* 2016;127:459–67.
8. Disaia J. Philip, Creasman T. William. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 2020; 6: 3-61, 633.
9. Berek JS, Adashi EY, Novak ER, Hillard PA, Novak E. Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. *Novak's Gynecology*. 12th ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams and Wilkins; 1996. p. 447-86
10. E. J. Mayeaux Jr, J. Thomas Cox, *Modern Kolposkopi Konu El Kitabı* Güneş Tıp 2014.
11. Berek-Novak’s *Gynecology*. Berek.J.S2008(17), pg:561-588.

12. Sankaranarayan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Gombe M, Sharma R, Dolo A, Shastri SS, Nacoulma M, Nayama M, Thara S, Lucas E, Muvonge R, Parkin DM; 100 IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDIA and Africa. *Int J Cancer*. 2004 Jul 20; 110(6):907-13.
13. Atasü T, Aydın K. *Jinekolojik Onkoloji*. 1999; 2:178-259.
14. Bozkurt S, Atasü T, Aydın K; *Jinekolojik Onkoloji*; 1999; ikinci baskı, sayfa:177-189, 239-260.
15. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. *CME Journal of Gynecologic Oncology*. 2000; 5:8-12.
16. Cervical Cancer and Risk Factors <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/cervical-cancer/about/cervical-cancer-risks-and-causes> link.
17. Sağlık Bakanlığı, yıl bazında kanser istatistikleri, kadınlarda en çok görülen 10 kanser türü, 2014 (<http://www.saglik.gov.tr>, <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/9cbd459370024ac6a19d7bc0f23aae8.pdf>).
18. Servikal Kanser Öncü Lezyonları ve Yönetimi, Serviks Kanseri Te Linde's Operative Gynecology 9. baskı 2005:1231-1315.
19. *Jinekoloji*, Prof. Dr. Turgay Atasü, Prof. Dr. Sezai Şahmay, 2001; Nobel tıp.
20. Iavazzo C, Vorgias G, Alexiadou A, Lekka I, Mavromatis I, Akrivos T, Katsoulis M. The histological outcome of glandular dyskaryosis--AGUS--reported in Papanicolaou smears. *J BUON*. 2008 Jan-Mar; 13(1):97-100.
21. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations and diagnosis <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=seelink§ionName:Incidenceandmortality&anchor:H7674594>.
22. Williams *Jinekoloji* 2015 Alt Genital Sistem Preinvaziv Lezyonları Bölüm:29, 730-68

23. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16563 women with cervical carcinoma and 33542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies International Journal of Cancer View issue TOC Volume 119, Sep 2006 1108-1124.
24. International Agency For Research On Cancer IARC Screening Group Websites.
25. Xavier Castellsague', Nubia MunozChapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking Journal of the National Cancer Institute Monographs No. 31, 2003 Downloaded from <http://jncimono.oxfordjournals.org/> by guest on June 5, 2013.
26. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies Int J Cancer Feb 15;120(4): 885-91.
27. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. International Journal of Cancer View issue TOC Volume 118, Issue 6 15 March 2006 1481-95.
28. Hilary J. Powers Interaction among Folate, Riboflavin, Genotype and Cancer with Reference to Colorectal and Cervical Cancer Journal. Nutrition. December 1, 2005 vol. 135 no. 12 2960S-2966S.
29. Helen E Roberts Gynaecological cancer and the contraceptive pill The Obstetrician & Gynaecologist 2004;6: 75–79.
30. Elizabeth Ward PhD; Ahmedin Jemal DVM, PhD; Vilma Cokkinides PhD, MSPH; Gopal K. Singh PhD, MS, MSc; Cheryll Cardinez, MSPH; Asma Ghafoor MPH, Michael Thun MD MS Cancer Disparities by race/ethnicity and socioeconomic status CA: a Cancer Journal for Clinicians 2004, 54(2):78-9.

31. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) 2019 Guidelines.
32. Ying-Qiao Liu, Xin He, Sha-Sha Xu, Jiu-Xin Qu, Yue Wang, Xiao-Li Diao, Jun Liu, Shu-Zhen Wang Epidemiology and genotype distribution of high risk human Papillomavirus in population of hospital opportunistic screening Int J Clin Exp Med 2015;8(9):16007-16014.
33. P. Vineis, M. Alavanja, P. Buffler, E. Fontham, S. Franceschi, Y. T. Gao, P. C. Gupta, A. Hackshaw, E. Matos, J. Samet, F. Sitas, J. Smith, L. Stayner, K. Straif, M. J. Thun, H. E. Wichmann, A. H. Wu, D. Zaridze, R. Peto, R. Doll Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence <http://jnci.oxfordjournals.org/content/96/2/99.full.pdf+html>.
34. M. Eichbolzer, J. Lütby, U. Moser, B. Fowler Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence Swiss Med Wkly 2001;131:539-549.
35. Rajesh Dikshit, Prakash C Gupta, Chinthanie Ramasundarahettige, Vendhan Gajalakshmi, Lukasz Aleksandrowicz, Rajendra Badwe, Rajesh Kumar, Sandip Roy, Wilson Suraweera, Freddie Bray, Mohandas Mallath, Poonam K Singh, Dharendra N Sinha, Arun S Shet, Hellen Gelband, Prabhat Jha for the Million Death Study Collaborators Cancer mortality in India: a nationally representative survey www.thelancet.com march2012, DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60358-4.
36. J Green, A Berrington de Gonzalez, JS Smith, S Franceschi, P Appleby, M Plummer and V Beral Human Papillomavirus infection and use of oral contraceptives British Journal of Cancer (2003) 88, 1713–1720.
37. Eileen F. Dunne, Carrie M. Nielson, Katherine M. Stone, Lauri E. Markowitz, and Anna R. Giuliano Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature JID 2006;194 (8) 15 October:1044-57.
38. Bertram CC. Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. J Am Acad Nurse Pract. 2004;16:455-61.
39. Smith JS, Green J, Berrington de GA, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. Lancet 2003; 361(9364):1159–1167.
40. SEER Stat Fact Sheets: Cervix Uteri Cancer [seer. cancer.gov/statfacts/html/cervix.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html) 03/11/2016 verilerine göre.

41. Israel Penn Cancers of the Anogenital Region İn Renal Transplant Recipients Cancer 58: 611-616 1986.
42. Pierre Antoine Dugue, Majetka Reboli, Jesper Hallas, Peter Garred, Elsebeth Lynge Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: Population-based cohort study *International Journal Of Epidemiology* 2015; 136:711-719.
43. Jhon A. Rock, Howard W. Jones. Te Linde's Operative Gynecology. Dokuzuncu Basım (Türkçe Basım). 45-46: 1231-34, 1252-1254.
44. Linder J, Zahniser D (1997). The ThinPrep Pap test. A review of clinical studies. *Acta cytologica*. 41:30-8.
45. Jennifer S. Smith, PhD, MPH; Nubia Muñoz, MD; Silvia Franceschi, MD; et al Chlamydia trachomatis and Cervical Squamous Cell Carcinoma *JAMA*. 2001;285(13):1703-1706. doi: 10.1001/jama.285.13.1703.
46. C Jones Cervical cancer: is herpes simplex virus type II a cofactor? *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct; 8(4): 549–556.
47. Matti Lehtinen, Pentti Koskela, Egil Jellu, Aini Bloigu, Tarja Anttila, Göran Hallmans, Tiina Luukkaala, Steinar Thoresen, Linda Youngman, Joakim Dillner and Matti Hakama Herpes Simplex Virus and Risk of Cervical Cancer: A Longitudinal Nested Case Control Study in the Nordic Countries *American Journal Of Epidemiology* 15 Oct. 2002 Number: 8 volume 156:687-92.
48. Jason D. Wright MD, Barbara Goff MD, Sandy J. Falk MD FACOG Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis and prevention Literature review current trough: OCT 2016 This topic last updated: Jul 29/2015 www.uptodate.com.
49. An introduction to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) www.iaarc.com chapter-2 2016.
50. Mark Schiffman, MD, MPH, and Nicolas Wentzensen, MD, PhD From Human Papillomavirus to Cervical Cancer *Obstetrics and Gynecology* JULY 2010 vol:116, N: 1:177-85.

51. G. Hossein Ashrafi and Nadia Aziz Salman Pathogenesis of Human Papillomavirus – Immunological Responses to HPV Infection Chapter from the book Human Papillomavirus - Research in a Global Perspective Downloaded from:<http://www.intechopen.com/books/human-Papillomavirusresearch-in-a-globalperspective>.
52. Mark H. Schiffman, Heidi M. Bauer, Robert N. Hoover, Andrew G. Glass, Diane M. Cadell, Brenda B. Rush, David R. Scott, Mark E. Sherman, Robert J. Kurman, Sholom Wacholder, Cynthia K. Stanton, M. Michele Manos Epidemiologic Evidence Showing That Human Papillomavirus Infection Causes Most Cervical Intraepithelial Neoplasia Journal of the National Cancer Institute, Vol. 85, No. 12, June 16, 1993.
53. Prof. Dr. Macit ARVAS Genital HPV enfeksiyonu ve servikal karsinogenezis İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 63 Mart 2008; s.111-116 106.
54. F. Xavier Bosch, Silvia de Sanjosé Chapter 1: Human Papillomavirus and Cervical Cancer—Burden and Assessment of Causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:3-13.
55. Philip E. Castle, PhD, MPH, Barbara Fetterman, SCT, Nancy Poitras, PMP, Thomas Lorey, MD, Ruth Shaber, MD, and Walter Kinney, MD Relationship of Atypical Glandular Cell Cytology, Age, and Human Papillomavirus Detection to Cervical and Endometrial Cancer Risks Obstetrics & Gynecology vol.115, no: 2, part1, February 2010.
56. Janet G. Baseman Laura A. Koutsky The epidemiology of human Papillomavirus infections Journal of Clinical Virology 2005 vol:32 p:16-24.
57. Jill Koshiol, Lisa Lindsay, Jeanne M. Pimenta, Charles Poole, David Jenkins, and Jennifer S. Smith Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis Am J Epidemiol. 2008 Jul 15; 168(2): 123–137.
58. Eileen F. Dunne, MD, MPH, Elizabeth R. Unger, PhD, MD, Maya Sternberg, PhD, Geraldine McQuillan, PhD David C. Swan, PhD Sonya S. Patel, BS Lauri E. Markowitz, MD Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States JAMA, February 28, 2007—Vol 297, No. 8.

59. Joel M Palefsky, MD, Ross D Cranston, MD, Bruce J Dezube, MD, Don S Dizon, MD, FACP, Sadhna R Vora, MD Virology of human Papillomavirus infections and the link to cancer Literature review current through: Oct 2016. | This topic last updated: May 10, 2015. www.uptodate.com.
60. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32 (suppl 1):S1–6.
61. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110:525–41.
62. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al; International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
63. Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human Papillomavirus infections of the mucosal epithelia *APMIS* 2010;118 (6-7): 422-49.
64. Joel M Palefsky, MD, Martin S Hirsch, MD, Allyson Bloom, MD Epidemiology of human Papillomavirus infections Literature review current through: Oct 2016. | This topic last updated: Mar 14, 2016. www.uptodate.com.
65. Z. Selçuk Tuncer, Jinekolojik Açıdan Human Papilloma Virus İnfeksiyonu Hacettepe Tıp Dergisi 2007 38: 8-14.
66. Philip E Castle, Martin S Hirsch, Allyson Bloom The life cycle, natural history, and immunology of human Papillomaviruses Literature review current through: Oct 2016. | This topic last updated: Apr 17, 2015. www.uptodate.com.
67. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121:621–32.
68. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111:278–85.

69. Usubütün A, Alemany L, Küçükali T, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:541-8.
70. G Clifford, S Franceschi, M Diaz, N Munoz. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases.
71. Dianzani C, S Calvieri, A Pierangeli, Deneger AM. Identification of human papilloma viruses in male dysplastic genital lesions. *The new Microbiologica* 2004; 27:65-69.
72. Kevin A. Ault *Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 2006, Article ID 40470, Pages 1–5.*
73. Patrizia Vici, Luciano Mariani, Laura Pizziti, Domenico Sergi, Luigi De Lauro, Enrica Vizza, Federica Tomao, Silverio Tomao, Claudia Cavallotti, Francesca Paolini and Aldo Venuti Immunologic treatments for precancerous lesions and uterine cervical cancer Vici et al. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2014, 33: 29 108.
74. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:324 – 7.
75. Chen W, Huang L. Induction of cytotoxic T-lymphocytes and antitumor activity by a liposomal lipopeptide vaccine. *Mol Pharm* 2008 may-june;5:464-71.
76. Liao CW, CA Chen, CN Lee, YN Su, MC Chang. Fusion protein vaccine by domains of bacterial exotoxin linked with a tumor antigen generates potent immunologic responses and antitumor effects. *Cancer research*, 2005;65:9089-98.
77. Liu B, D Ye, X Song, X Zhao, L Yi, J Song, Z Zhang. A novel therapeutic fusion protein vaccine by two different families of heat shock proteins linked with HPV16 E7 generates potent antitumor immunity and antiangiogenesis. *Vaccine* 2008;26:1387–1396.
78. Einstein MH, AS Kadish, RD Burk, MY Kim. Heat shock fusion protein-based immunotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia III. *Gynecologic Oncology* 2007; 106:453–460.

79. Disaia J. Philip, Creasman T. William. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 2003; 6: 3-61, 633.
80. Raab SS, Hart AR, D'Antonio JA, Grzybicki DM. Clinical perception of disease probability associated with Bethesda System diagnoses. American journal of clinical pathology. 2001;115(5):681-8.
81. Beckmann CRB, Ling FW, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP, Casanova R, et al. APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 547-65.
82. 2015 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, and The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Reproduced with permission from Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.
83. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J (2008). Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology. 111:167-77.
84. Lörincz AT, Richart RM (2003). Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Archives of pathology & laboratory medicine. 127:959-68.
85. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı. Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları.
86. Lees BF, Erickson BK, Huh WK (2016). Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. American journal of obstetrics and gynecology. 214:438-43.
87. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al (2015). Use of primary highrisk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Elsevier.
88. Dr. Zemheri E, Dr. Koyuncaer, A. Servikal kanserlerin erken tanısında Pap testinin önemi. 2005 Cilt 14 sayı 1.
89. Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results (Pap test report) <http://www.uptodate.com/contents/cervical-and-vaginal-cytology-interpretation-of-results-pap-test-report>.

90. Luis A. D1'az-Rosario, MD; Salim E. Kabawat, MD Performance of a Fluid-Based, Thin-Layer Papanicolaou Smear Method in the Clinical Setting of an Independent Laboratory and an Outpatient Screening Population in New England Arch Pathol Lab Med—Vol 123, September 1999.
91. J Monsonego¹, A Autillo-Touati, C Bergeron, R Dachez, J Liaras, J Saurel, L Zerat, P Chatelain and C Mottot Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study British Journal of Cancer (2001) 84(3), 360–366.
92. M. Cremera, L. de Las Casas^b, D. F. I. Kurtycz^b, J. Schink Liquid-based cytologic specimen studies to screen for cervical dysplasia in rural El Salvador International Journal of Gynecology and Obstetrics (2005) 90, 167—170.
93. Slawa Szostek, Malgorzata Klimek, Barbara Zawilinska and Magdalena KoszVnenchak Genotype-specific human Papillomavirus detection in cervical smears Acta Biochimica Polonica Vol. 55 No. 4/2008, 687–692.
94. L. Stewart Massad, Mark H. Einstein, Warner K. Huh, Hormuzd A. Katki Walter K. Kinney, Mark Schiffman, Diane Solomon, Nicolas Wentzensen and Herschel W. Lawson for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors Obstetrics & Gynecology 2013.Vol: 121, NO. 4, 829-46.
95. Thomas C. Wright Jr, MD, L. Stewart Massad MD Charles J. Dunton MD, Mark Spitze MD Dr. Edward J. Wilkinson MD 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ American Journal of Obstetri and Gynecology 2007 vol: 197 issue: 4 pages:340-45.
96. Cervical Cancer Screening in Developing Countries Report of a WHO consultation http://www.who.int/cancer/media/en/cancer_cervical_37321.pdf.
97. S. Abdul, B.H. Brown, P. Milnes, J.A. Tidy The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia Int J Gynecol Cancer 2006, 16, 1823–1832.

98. Twu N F, Chen Y J, Wang P H, Yu B K, Lai C R, Chao K C, Yuan C C, Yen M S Improved cervical cancer screening in premenopausal women by combination of Pap smear and speculoscopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Jul;133(1): 114-8. Epub 2006 Jun 23.
99. Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results (Pap test report)<http://www.uptodate.com/contents/cervical-and-vaginal-cytology-interpretation-of-results-pap-test-report>.
100. Wiliams Jinekoloji 2015Alt Genital Sistem Preinvaziv Lezyonları Bölüm:29, 730-68.
101. Kolposkopi Kullanımı <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Colposcopy>.
102. Atasü T, Aydın K. Servikal intraepitelyal neoplazi. Jinekolojik Onkoloji. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1999. p. 178-259. 11. Patnick J. Cervical cancer cont.
103. Atasü T. Erken Evre Serviks Kanserinde Cerrahi Tedavi Sonuçları Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi. 1998;12(4):208.
104. Atasü T, Aydın K. Servikal intraepitelyal neoplazi. Jinekolojik Onkoloji. İstanbul: Logos Yayıncılık 1999. p. 178-259.
105. Berek S J, Adashi E Y, Hillard A P. Novak Jinekoloji. 1998; 1:435- 458.
106. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 1996; 1:885-887.
107. Saslow D, Runowicz C D, Solomon D et al. American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52:342-62.
108. Krishnakumar Duraisamy, K.S. Jaganathan and Jagathesh Chandra Bose Shantha Biotechnics, Hyderabad, India Methods of Detecting Cervical Cancer Advances in Biological Research 5 (4): 226-232, 2011.
109. Patnick J. Cervical screening programme. J Med Screen. 1999;6:57.

110. I.Tsoumpou, M. Arbyn, M. Kyrgiou, N. Wentzensen, G. Koliopoulos, P. MartinHirschV. Malamou-Mitsi, E. Paraskevidis p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis.
111. Nurittin Ardiç, Oktay Öztürk, Koray Eergünay, Ogün Sezer Servikal sürüntü örneklerinde yüksek riskli HPV tiplerine ait E6-E7m RNA'ların ticari otomatize bir NASBA sistemiyle araştırılması Mikrobiyol Bul 2009; 43: 463-469.
112. Guglielmo Ronco, Paolo Giorgi-Rossi, Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Bruno Ghiringhello Salvatore Girlando, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Carlo Naldoni, Paola Pierotti, Raff aella Rizzolo, Patrizia Schincaglia, Manuel Zorzi, Marco Zappa, Nereo Segnan, Jack Cuzick and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group Efficacy of human Papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial Lancet On. 2010, 11: 249-57.
113. I. Tsoumpou, M. Arbyn, M. Kyrgiou, N. Wentzensen, G. Koliopoulos, P. MartinHirschV. Malamou-Mitsi, E. Paraskevidis p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis.
114. Screening for cervical cancer.<https://www.uptodate.com/contents/screening-forcervical-cancer?source=see>.
115. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al (2003). Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. Journal of the National Cancer Institute. 95:1336-43.
116. Berkowitz RP (2013). 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstetrics & Gynecology. 122:393.
117. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. Arch Pathol Lab Med 2000;124:672-81.

118. Screening for cervical cancer. <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer?source=se>.
119. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR (2004). Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 128:1224-9.
120. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, Dietrich CS, Eastham ML, Modesitt SC (2006). Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstetrics & Gynecology*. 107:1285-91.
121. Greenspan DL, Cardillo M, Davey DD, Heller DS, Moriarty AT (2006). Endometrial cells in cervical cytology: review of cytological features and clinical assessment. *Journal of lower genital tract disease*. 10:111-22.
122. Brunham R, Paavonen J, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis – the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* 1984; 311:1–6.
123. Marrazzo JM, Martin D. Management of women with cervicitis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (suppl 3):102–110.
124. Holmes KK, Stamm WE. Lower genital tract infections in women. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., editors. *Sexually transmitted diseases*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1999. pp. 761–781.
125. Marrazzo JM, Martin D. Management of women with cervicitis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (suppl 3):10.
126. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Inf Dis* 2003; 187:650–657.
127. Marrazzo JM. Mucopurulent cervicitis: no longer ignored, but still misunderstood. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19:333– 349.
128. Marrazzo JM, Wiesenfeld HC, Murray PJ, et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Inf Dis* 2006; 193:617–624.

129. Marrazzo JM, Martin D. Management of women with cervicitis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (suppl 3):102–1.
130. Marrazzo JM, Handsfield HH, Whittington WLH. Predicting cervical infection: implications for management of cervicitis. *Obstet Gynaecol* 2002; 100:579–584.
131. Nyirjesy P. Nongonococcal and nonchlamydial cervicitis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3:540–545.
132. Nugent RP, Hillier SL. Mucopurulent cervicitis as a predictor of Chlamydia infection and adverse pregnancy outcome. *Sex Transm Dis* 1992; 19:198–202.
133. Paavonen J, Kiviat N, Brunham RC, et al. Prevalence and manifestations of endometritis in women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:280–286.
134. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002; 100:456–463.
135. Currie MJ, Bowden FJ. The importance of chlamydial infections in obstetrics and gynaecology: an update. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2007; 47:2–8.
136. Peipert JF, Ness RB, Soper DE, Bass D. Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8:83–87.
137. Hakakha MM, Davis J, Korst LM, Silverman NS. Leukorrhea and bacterial vaginosis as in-office predictors of cervical infection in high-risk women. *Obstet Gynecol* 2002; 100:808–812.
138. Geisler WM, Yu S, Venglarik M, Schwebke JR. Vaginal leucocyte counts in women with bacterial vaginosis: relation to vaginal and cervical infections. *Sex Transm Infect* 2004; 80:401–405.
139. Bakken IJ, Skjeldestad FE, Nordbo SA. Chlamydia trachomatis infections increase the risk for ectopic pregnancy: a population-based, nested casecontrol study. *Sex Transm Dis* 2007; 34:166–169.

140. Ovalle A, Romero R, Gomez R, et al. Antibiotic administration to patients with preterm labor and intact membranes: is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation? *J Maternal-fetal Neonat Med* 2006; 1:453–4.
141. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of 2 overlapping epidemics. *J AIDS* 2004; 35:435– 445.
142. McClelland RS, Wang CC, Mandaliya K, et al. Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS* 2001; 15:105–110.
143. Coleman JS, Hitti J, Bukusi EA, et al. Infectious correlates of HIV-1 shedding in the female upper and lower genital tracts. *AIDS* 2007; 21:755–759.
144. Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Lower Genital Tract Dis* 2004; 8:224–230.
145. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Eng J Med* 1992; 327:1272–1278.
146. Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, et al. An association of cervical inflammation with high grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1021– 1027.
147. Lukic A, Canzio C, Patella A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Res* 2006; 26:4843–4850.
148. Romoren M, Sundby J, Velauthapillai M. Chlamydia and gonorrhoea in pregnant Botswana women: time to discard the syndromic approach? *BMC Infect Dis* 2007; 7:27.
149. Stern JD, Givan AL, Gonzalez JL, et al. Leukocytes in the cervix: a quantitative evaluation of cervicitis. *Obstet Gynecol* 1998; 91:987–991.

150. Geisler WM, Suchland RJ, Rockey DD, Stamm WE. Epidemiology and clinical manifestations of unique *Chlamydia trachomatis* isolates that occupy nonfusogenic inclusions. *J Infect Dis* 2001; 184:879–884.
151. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with and without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect* 2005; 8:73–78.
152. Schlicht MJ, Lovrich SD, Satin JS, et al. High prevalence of genital Mycoplasmas among sexually active young adults with urethritis or cervicitis in La Crosse, Wisconsin. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4636–4640.
153. Ross JDC, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing and treatment. *Sex Transm Infect* 2006; 82:269–271.
154. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium* – an update. *Int J STD AIDS* 2002; 13:145–151.
155. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002; 359:765–766.
156. Taylor-Robinson D. The role of Mycoplasmas in pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21:425–438.
157. Svenstrup HF, Fedder J, Kristoffersen SE, et al. *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and tubal factor infertility - a prospective study. *Fertil Steril* 2007 (Epub ahead of print).
158. Jurstrand M, Jensen JS, Magnuson A, et al. A serological study of the role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. *Sex Transm Infect* 2007; 83:319–323.
159. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TRH, et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses and the association of oro-genital exposure. *J Inf Dis* 2006; 193:336–345.

160. 12 Ross JDC, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing and treatment. *Sex Transm Infect* 2006; 82:269–271.
161. Andersen B, Sokolowski I, Ostergaard L, et al. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect* 2007; 83:237–241.
162. Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, Ness RB. *Mycoplasma genitalium* among women with nongonococcal, nonchlamydial pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynaecol* 2006; article ID 30184:1–5.
163. Korte JE, Baseman JB, Cagle MP, et al. Cervicitis and genitourinary symptoms in women culture positive for *Mycoplasma genitalium*. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55:265–275.
164. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. *Mycoplasmas* and *Ureaplasmas* as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:757–789.
165. Paavonen J, Critchlow CW, DeRouen T, et al. Etiology of cervical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:556–564 .
166. Schwebke JR, Weiss HL. Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation. *Sex Transm Dis* 2002; 29:59–64.
167. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometriosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:990–99.
168. Yudin MH, Landers DV, Meyn L, et al. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102:527–53.
169. Olmsted SS, Meyn LA, Rohan LC, et al. Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2003; 30:257–261.
170. Center for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1–9.

171. Paavonen J, Critchlow CW, DeRouen T, et al. Etiology of cervical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:556–564.
172. Mitunari M, Yoshida S, Deura I, et al. Cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women without prophogistic microorganisms on routine examination. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31:16–21.
173. Critchlow CW, Wolner-HaNon spesifik servisiten P, Eschenbach DA, et al. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking and douching. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:534–543.
174. McGalie CE, McBride HA, McCluggage WG. Cytomegalovirus infection of the cervix: morphological observations in 5 cases of a possibly underrecognised condition. *J Clin Pathol* 2004; 57:691–694.
175. Daxnerova Z, Berkova Z, Kaufman RH, Adam E. Detection of human cytomegalovirus DNA in 986 women studied for human papillomavirus-associated cervical neoplasia. *J Lower Genital Tract Dis* 2003; 7:187–193.
176. Swenson PD, Lowens MS, Celum CL, Hierholzer JC. Adenovirus types 2, 8 and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2728–2731.
177. Gaydos CA. Rapid tests for sexually transmitted diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:115–124.
178. Workowski KA, Bolan GA., Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavi kılavuzları, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Haziran 05; 64 (RR-03)::1-137.
179. Mattson SK, Polk JP, Nyirjesy P. Kronik Servisit: Sunulan Özellikler ve Tedaviye Yanıt. *J Düşük Genit Trakt Dis*. 2016 Temmuz; 20 (3):e30-3.
180. Young C, Argáez C. Servisit Tedavisi ve Tedavisi: Klinik Etkinlik ve Yönergelerin Gözden Geçirilmesi [İnternet]. Kanada Sağlıkta İlaç ve Teknolojiler Ajansı; Ottawa (AÇIK): 21 Eylül 2017.

181. Bradshaw CS, Jensen J, Tabrizi S, et al. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1149–1151.
182. Gitau RW, Graham SM, Masese LN, Overbaugh J, Chohan V, Peshu N, Richardson BA, Jaoko W, Ndinya-Achola JO, McClelland RS. Antiretroviral tedavi alan kadınlarda servikal enfeksiyonların edinilmesi ve tedavisinin HIV-1 bulaşmasına etkisi. *AIDS*. 13 Kasım 2010; 24 (17):2733-7.
183. Dalgic H, Kuscü NK. Laser therapy in chronic cervicitis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265:64–66.
184. Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2007; 44:953–960..
185. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. *Mycoplasma genitalium* enfeksiyonlarına ilişkin 2016 Avrupa kılavuzu için arka plan incelemesi. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Ekim; 30 (10):1686-1693.
186. Das BB, Ronda J, Trent M. Pelvik inflamatuvar hastalık: farkındalığın artırılması, önlenmesi ve tedavisi. *İlaç Direncini Etkileyin*. 2016; 9 :191-7.
187. Brun JL, Graesslin O, Fauconnier A, Verdon R, Agostini A, Bourret A, Derniaux E, Garbin O, Huchon C, Lamy C, Quentin R, Judlin P., Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Pelvik inflamatuvar hastalığın teşhisi ve yönetimi için güncellenmiş Fransız kılavuzları. *Int J Gynecol Obstet*. 2016 Ağustos; 134 (2):121-5].
188. Lawley TB, Lee RB, Kapela R. The significance of moderate and severe inflammation on class I Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol*. 1990;76:997-9.
189. Mark H Stoler MD, Realistic Estimates from ASCUS-LSIL Triage Study İnterobserver Reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations *JAMA* 2001 Vol:285 No:11.
190. Mark E. Sherman MD, Diane Solomon and Mark Schiffman for the ALTS Group A Comparison of Equivocal LSIL and Equivocal HSIL Cervical Cytology in the ASCUS LSIL *Am J Clin Pathol* 2001;116: 386-394.

191. Lambert B, Bovoin Y, Lepage Y. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): clinical-cytological significance International Journal of Gynecological Cancer: July/August 1999 - Volume 9 - Issue 4 - pp 329-332.
192. Liu J, Song XH, Wang QX. Clinical significance of atypical squamous cells and low grade squamous intraepithelial lesions in cervical smear. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007 Jul 3;87(25):1764-6.
193. Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Verheijen RH. HPV testing in cervical screening. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2006;20(2):253-66.
194. Güner H. Jinekolojik Onkoloji. In: Güner H., Editor. Serviksin Preinvaziv Hastalıkları. Ankara: Çağdaş Medikal Kitapevi ve Yayıncılık Hizmetleri, 3. Basım, 2002: 63–76.
195. Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management. Minerva Ginecol 2002; 54: 263-9.
196. Kantathavorn N, Phongnarisorn C, Srisomboon J, Suprasert P, Siriaunkgul S, Khunamornpong S, et al. Northern Thai women with high grade squamous intraepithelial lesion on cervical cytology have high prevalence of underlying invasive carcinoma. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2006;7(3):477-9
197. Boonlikit S. Prevalence of high-grade cervical lesion in women with LSIL and HSIL cytology and prevalence of invasive cancer in women cytologically positive for malignancy. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2008;9(4):715-8.
198. Erdem H, Şahiner C, Yıldırım Ü, Köse SA, Karataş A, Uzunlar AK, Kadioğlu N, Şipal S. Comparison of Cervicovaginal Pap Smear Results with Clinical Parameters. J Kartal TR 2011;22(3):121-126.
199. Tekin YB, Güven ES, Ural ÜM, Üstüner I, Balık G, Güçer H. Evaluation of abnormal cervical cytology results of women at eastern black sea region. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2014 (2):20-24.

200. Erden K. Servikovajinal smear sonuçları premalign tanısı alan olgularda kolposkopik tanı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi 2005, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
201. Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, Hardt NS. Benign cellular changes in Pap smears. Causes and significance. *Acta Cytol.* 2001;45:5-8.
202. Parsons WL, Godwin M, Robbins C, Butler R. Prevalence of cervical pathogens in women with and without inflammatory changes on smear testing. *BMJ.* 1993;1;306:1173-4.
203. Bertolino JG, Rangel JE, Blake RL Jr, Silverstein D, Ingram E. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women. *Fam Med.* 1992 Aug;24(6):447-52.
204. Kos M, Sarkanj-Golub R, Cupic H, Balicevic D. The correlation of inflammation and epithelial changes in the Pap smears of cervix uteri. *Acta Med Croatica* 2005;59(4):297-302.
205. Edwards SK, Sonnex C. Influence of genital infection on cervical cytology. *Sex Transm Inf* 1998;74:271-273.
206. Parashari A, Singh V, Gupta MM, Satyanarayana L, Chattopadhyaya D, Sodhani P, Sehgal A. Significance of inflammatory cervical smears. *APMIS* 1995;103(4):273-8.
207. Frisch LE, Buckley LD, Chalem SA. Inflammatory epithelial changes and nonviral cervicovaginal pathogens. *Acta Cytol.* 1990;34:129-32.
208. Frisch LE. Inflammatory atypia and the false-negative smear in cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol.* 1987;31:873-7.
209. Kelly BA, Black AS. The inflammatory cervical smear: a study in general practice. *BJ Gen Pract* 1990;40:238-240.

EKLER

EK 1. Olgu Raporu

OLGU FORMU

Ad-Soyad:
Dosya no:
Kolposkopi:
Smear :
HPV:
Doku Tanısı:

EK 2. Etik Kurul Onayı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 01.07.2021-47704



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-47704
Konu : Kararlar

Sayın Prof. Dr. Hasan YÜKSEL
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.06.2021 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 21 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

KARAR 21

Protokol No: 2021/103

Sorumlu Yürütücü: Prof.Dr. Hasan YÜKSEL
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prof.Dr. Hasan YÜKSEL'in "**Servikal Smear Patolojisi Nedeni ile Biyopsi Yapılan Hastalarda Enfeksiyon Tanısı**" başlıklı klinik araştırmasının 10.06.2021 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştı. 14.06.2021 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüldü.

Sonuçta, klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), e ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAĞLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSCK9R.B6B5 Pin Kodu :61842 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5740&eD=BSCK9R.B6B5&eS=47704>
Adres:ADÜ Merkez Kampüs Aytepe Mevkii 09100 Etiler AYDIN Bilgi için: Neda YILDIZ
Telefon:0256 225 31 66 / 4224 / 4225 Faks:0256 212 31 69 Uzmanı: Memar
e-Posta: goetik@adu.edu.tr Web: akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kop Adresi: adnanmenderesuniversitesi.gsjhs01.kop.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.