



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARINDA HPV
TARAMASI VE KLİNİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şevin HOCAOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU

DİYARBAKIR

2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Prof. Dr. Umut KUYUMCUOĞLU, Prof. Dr. Talip GÜL, Doç. Dr. Ahmet YALINKAYA, Yrd. Doç Dr. Nurten AKDENİZ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet KALE, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ERDEMOĞLU, Yrd. Doç. Dr. M. Sıddık EVSEN, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli personele, Sayın Doç. Dr. Tuncer Özekinci'ye, bu çalışmada istatistik konusunda hiçbir yardımı esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Yusuf Çelik'e en içten teşekkürlerimi sunarım..

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR	4
TABLolar	5
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	7
GİRİŞ	8
TARİHÇE.....	9
GENEL BİLGİLER.....	10
MATERYAL METOD.....	35
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ASCUS	: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H	: Atypical Squamous Cells- HSIL dışlanamayan
CDC	: Centre of Disease Control and Prevention
CIN	: Cervical Intraepithelial Neoplasia
CYBH	: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
HC	: Hybrid Capture
HPV	: Human Papilloma Virus
HR HPV	: High Risk Human Papilloma Virus
HSIL	: High Grade Cervical Intraepithelial Lesion
LR HPV	: Low Risk Human Papilloma Virus
LSIL	: Low Grade Cervical Intraepithelial Lesion
NCI	: National Cancer Institute
PAP	: Papanicolau
PCR	: Polymerase Chain Reaction
SCJ	: Squamo Columnar Junction
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLolar

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa
Tablo 1	Olguların, yaş, evlilik süresi ve son doğumdan sonra geçen süreye göre dağılımı	37
Tablo 2	Cinsel aktiviteye başlama yaş ortalaması açısından grupların karşılaştırılması	38
Tablo 3	Cinsel ilişkiye başlama yaşının gruplara göre dağılımı	38
Tablo 4	İlk cinsel ilişkiye başlama yaşı açısından HPV(+)liği	39
Tablo 5	Grupların, kontrasepsiyon yöntemi uygulamalarına göre dağılımı	39
Tablo 6	Grupların sigara kullanımı açısından karşılaştırılması	39
Tablo 7	HPV tiplerinin Smear sonuçlarına göre dağılımı	40
Tablo 8	HPV (-) ve HPV (+) Olguların Yaş Grupları Arasındaki Dağılımı	41
Tablo 9	HPV tiplerinin smear sonuçlarına göre dağılımı	41
Tablo 10	Premalign lezyonu olan olguların kolposkopi bulgularına göre dağılımı	41
Tablo 11	Kolposkopi bulgularına göre olguların HPV tiplerine göre dağılımı	42
Tablo 12	Premalign lezyonu olan HPV+ olguların kolposkopi bulgularına (asetobeyaz epitel, punktuasyon, mozaikizm, lökoplaki, anormal damarlanma) göre dağılımı	42

ÖZET

Hocaoğlu Ş, Serviksin Premalign Lezyonlarında HPV Taraması ve Klinik Değerlendirmesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2009

Anahtar Kelimeler :Smear, HPV, Kolposkopi

Serviks kanseri, kadınlarda tüm yaşlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen bir kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serviks kanseri için majör risk faktörünün HPV olduğunu göstermiştir. Serviks kanserlerinde, klinik olarak iyi bilinen uzun bir preinvaziv sürecin varlığı ve serviksin kolay incelenabilir olması serviks kanserinin önlenmesinde önemli avantaj sağlamaktadır. Bu çalışmada, olgularımızda, servikal pap-smear tetkiki ile birlikte HPV varlığı araştırılmıştır. Smear sonucu premalign lezyon gelen 30 olgu ile smear sonucu normal olan 30 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalardan alınan servikal örneklerde PCR yöntemi ile HPV araştırıldı ve reverse hibridizasyon(Gen ID PCR) yöntemi kullanılarak HPV tiplendirilmesi yapıldı. Serviksin premalign lezyonlarına sahip olgular ile smear sonucu normal olan olgular, son doğum üzerinden geçen süre, cinsel aktiviteye başlama yaşı, sigara, kontraseptif kullanımı, yaş ve cinsel aktivite süresi arasındaki ilişki araştırıldı. Premalign lezyonu olan hastalara kolposkopik inceleme yapıldı. Premalign lezyonu olan olgu grubunda HR-HPV DNA(+)'liği yüksek oranda saptandı. Bölgemizde genel olarak HPV prevalansının nispeten yüksek olduğu görüldü. Anormal kolposkopik bulgular saptanan hastalarda HPV DNA (+) 'liği yüksek oranda saptandı.. Bu çalışma sonucunda başlıca sonuçlarımız; Servikal sitolojik bulgularla HPV pozitifliği arasında korelasyon varlığı, yüksek onkojenik HPV saptanan olgularda ≥ 2 anormal kolposkopi bulgusunun saptanması idi.

ABSTRACT

Hocaoğlu Ş, HPV Screening of cervical premalign lesions and its clinical importance

Residency Thesis in Obstetrics and Gynecology, Diyarbakir, 2009

Key Words: cervical Smear, HPV, Colposcopy

Cervical cancer is the third common cancer, following breast and lung cancer, among women of all ages. It occupies the second most common cause of death due to malignancy. The epidemiological studies established HPV as the major risk factor of cervical cancer. A long preinvasive period and easy cervical examination provide advances to prevent cervical cancer. In this study, we examined HPV presence as well as cervical pap-smear in our patients. 30 cases with a premalignant cervical lesions diagnosed by smear, and 30 cases with normal smears were included in our study. HPV was examined by PCR in cervical smears and subtyped by reverse hybridization (Gen ID PCR). Cases with premalign cervical lesions and normal cervical smears were compared according to the age of last delivery, cigarette smoking, contraceptive method, age, the beginning age and the period of sexual activity.

Colposcopic examination was performed on patients with premalignant cervical lesions, HRHPVDNA was commonly detected as positive in the group of cases with premalignant cervical lesions. The HPV prevalence was relatively higher in this region of our country. HPV DNA positivity was also more common in the group with abnormal colposcopy. The major results of this study were the correlation between cervical cytology and HPV positivity, presence of ≥ 2 abnormal colposcopic findings among the patients with oncogenic HPV.

GİRİŞ

Serviksin preinvazif lezyonları asemptomatik olmalarına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmekte ve uygun yöntemle takip ve tedavi edildiğinde serviks kanseri gelişimi ve buna bağlı ölümler önlenabilmektedir. Serviksin premalign ve malign lezyonları üzerinde uzun yıllardan beri sitolojik/histolojik, fiziksel ve virolojik tanı yöntemlerini kapsayan yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bugünkü bilgilerimize göre, serviks kanserinin aniden ortaya çıkmadığı, preinvazif lezyonların kişiden kişiye farklılık gösterdiği, belirli bir zaman süresi sonunda invazif hale dönüştüğü ve özellikle genç yaş grubunda ise premalign lezyonların belirli bir oranda geriledikleri kabul edilmektedir.

Serviks kanseri olgularının neredeyse tümünde (%99.70) HPV DNA'sı izole edilmesine rağmen, HPV varlığı, serviks kanseri gelişimi için gerekli, fakat tek başına yeterli değildir. HPV infeksiyonlarının ancak %1'inde serviks kanseri gelişir. Serviks kanseri HPV'nin nadir bir komplikasyonudur. Sigara, cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması, uzun süreli oral kontraseptif (OK) kullanımı, immun yetmezlik, multiparite, çok sayıda cinsel eşe sahip olma, diğer cinsel yolla geçen infeksiyonların varlığı gibi faktörler karsinogenezde rol oynar. Serviks kanseri sıklığında azalma, HPV infeksiyonlarının tanısı, önlenmesi ve tedavi edilmesi ile mümkün olabilir.

Geçen yüzyılda serviks kanseri ABD ile birlikte dünyada, kadınlar arasında görülen en sık kanserdi. Etkin tarama programlarının yaygın kullanılması ile ABD'de serviks kanseri görülme sıklığında hızla azalma görülmüştür. Bununla birlikte bu ülkede yılda 15.000 yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve bunların yaklaşık 1/3'ü kaybedilmektedir. Ayrıca yılda 45.000 yüksek grade'li premalign lezyon tespit edilmektedir. ABD dışında özellikle gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri hala yüksek oranlarda görülmektedir.

Bu çalışmada, hastanemize başvuran, servikal smear tetkiki sonucunda premalign lezyonu olan hastalar ile smear sonucu normal olan hastalarda HPV tarama ve tiplemesi yapılarak elde edilen sonuçlar ile etiopatogenezde rol oynayan risk faktörlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

TARİHÇE

Duyarlı kişilere, deneysel olarak hücre içermeyen ‘wart’ (verruka ya da papillom) ekstraktı verilerek deri papillomlarının bulaştığı bu yüzyıl başında gösterilmiştir. İnsan siğillerinin viral özellikleri ilk defa 1907’de tanımlanmıştır. İlk Papillomavirus 1933’te Richard Shope tarafından tavşanlardan izole edilmiştir. Bu çalışmada tıp literatüründe ilk defa memeli tümörü-virus ilişkisi gösterilmiştir. Bu kadar erken tanımlanmış olmalarına rağmen virusun hücre kültüründe üretilmemesi nedeni ile HPV ile ilgili geniş çaplı çalışmalar 1970’lerde başlayan ileri moleküler viroloji gelişmelerine kadar beklemiştir. Bu nedenle günümüze kadar HPV’nin in-vitro replikasyonu yapılamamıştır. Bugünkü bilgilerimizin çoğu sığır papilloma viruslarından elde edilmiştir. HPV ile servikal kanser arasındaki ilişki ilk kez 1977 yılında zur Hausen tarafından bildirilmiştir .

Kolposkopi, 1925 yılında Almanya’da Hans Hinselman tarafından keşfedilmiştir. İlk kolposkop bir kitap yığını üzerine tespit edilmiş sabit çift mercekli bir sistemden oluşuyordu. Hinselman, o çağda kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olan serviks kanserini bu sistemle etkin bir şekilde tarayacağını umuyordu. Serviksin prekanseröz lezyonlarını büyüterek erken dönemde yakalamayı, invazif hastalık gelişmeden ve yayılmadan, yeterli tedavinin yapılması planlanmıştı. 1960’lara kadar unutulmuş kolposkop, bu tarihten sonra anormal sitolojik bulguları tamamlayıcı bir test olarak kullanılmaya başlandı. Günümüzde kolposkop, serviks lezyonlarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra vulva ve vagina lezyonlarının değerlendirilmesinde de yararlı olduğu gösterilmiştir

Ancak önceki dönemlerde, bu protokol klinik olarak pratik değildi ve serviks kanseri taraması için alternatif metodların araştırılması sürdürüldü. 1943 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen sitolojik tanı metodu, serviks kanseri taramasında temel yöntem olarak klinik kullanıma girdi.

GENEL BİLGİLER

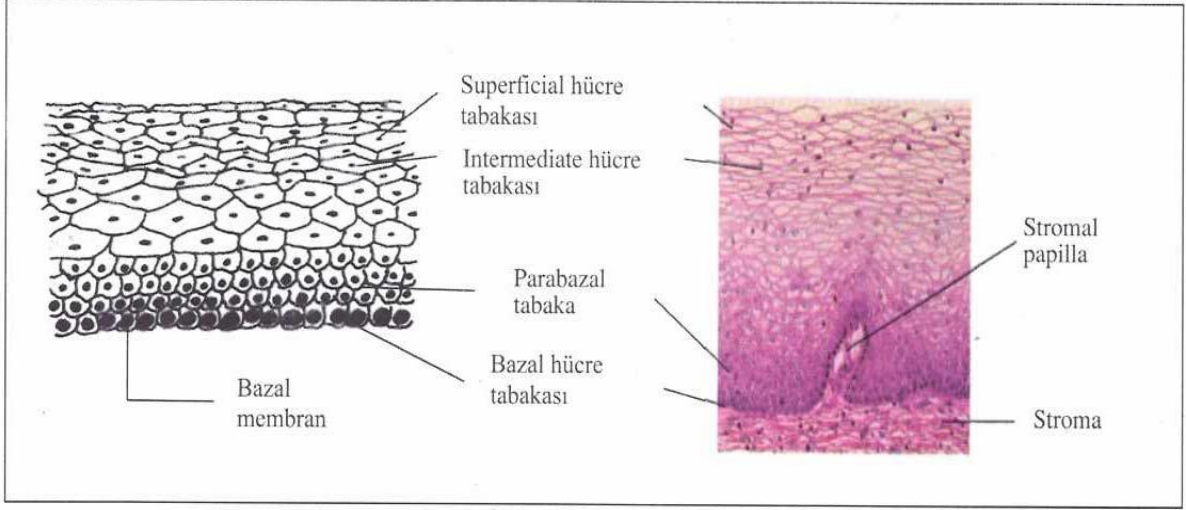
SERVİKSİN EMBRİYOLOJİ VE ANATOMİSİ

1. Embriyoloji : İntrauterin hayatın 6.-7. haftalarında müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal, kolumnar epitelle döşelidir. İntrauterin 4.ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamoz metaplazi ile skuamoz epitele dönüşmeye başlar (1). Bu dönemdeki, kolumnar epitel-yassı epitel sınırına, orijinal skuamokolumnar junction (SCJ) adı verilmektedir. Doğumdan sonra (özellikle menarşdan sonra) uyarılara (travma, hormonal faktörler, PH değişiklikleri, enfeksiyonlar vs.) yanıt olarak skuamoz metaplazi oluşur. Bu yeni oluşan sınıra da fizyolojik SCJ adı verilir. Orijinal SCJ ile fizyolojik SCJ arasındaki bu sürekli değişim gösteren bölge transformasyon zonu ismini alır. Serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının bu bölgede olduğu bilinmektedir (2-3).

2. Anatomi: Serviks erişkinlerde, uterusun alt bölümünü oluşturan 3-4 cm uzunluğunda, 2-3 cm çapında silindirik şekilli bir organdır. Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna bağlı olarak büyüklüğü ve şekli değişir. Vajinanın içine doğru çıkıntı yapan kısmına portio vaginalis, vajinanın üstünde kalan kısmına ise portio supravaginalis adı verilir. Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal, internal ostium ile uterusu, eksternal ostium ile vajinaya açılır. Eksternal ostium, doğurmamış kadınlarda küçük ve yuvarlak bir yapıda olup, doğum yapmış kadınlarda ise enine bir yarık olarak görünür. Serviksin stroması, içinden serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçtiği yoğun fibromusküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri, uterin arterin servikal ve vajinal dallarından köken alır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler. Venler, arterlere paralel seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Serviksin lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial lenf nodlarına drene olurlar. Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır. Endoservikste yoğun duyu uçları vardır ancak ektoservikste pek bulunmazlar. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikste çok bol bulunduğu için, endoserviksin manipülasyonu bu sinir uçlarını uyabilir ve bazen baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir (4).

3. Mikroskopik Anatomi

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; bu epitel yapıları, skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epiteldir. Skuamoz epitel, ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre (15-20) tabakasından oluşur.



Şekil.1: Çok katlı skuamoz epitel (x20)

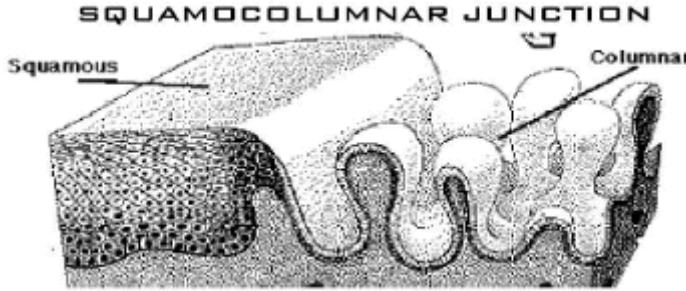
Gözle muayenede soluk pembe renkli görünür. Bazal hücreler parabazal, intermediate ve süperfisyal tabakaları oluşturmak için bölünür ve farklılaşırlar. Bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru gittikçe hücreler, sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde küçülme, böylece de protein içeriklerinde azalma gösterirler. Asetikasit, geri dönüşlü olarak hücrel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetikasit uygulanması, süperfisyal hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimine neden olmaz. Intermediate ve süperfisyal tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır. Postmenopozal dönemde, skuamoz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamazlar, böylece skuamoz epitel ince ve atrofik hale gelir.

Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. Gözle muayenede; damarlı, kırmızı renkli görünür, çünkü; tek katlı hücre tabakası alttaki

stromanın renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyonlar olur.

Kolumnar hücreler serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgırlar. Üst sınırında, endometrial epitel ile; alt sınırında ise skuamokolumnar bileşkede skuamoz epitel ile karşılaşır.

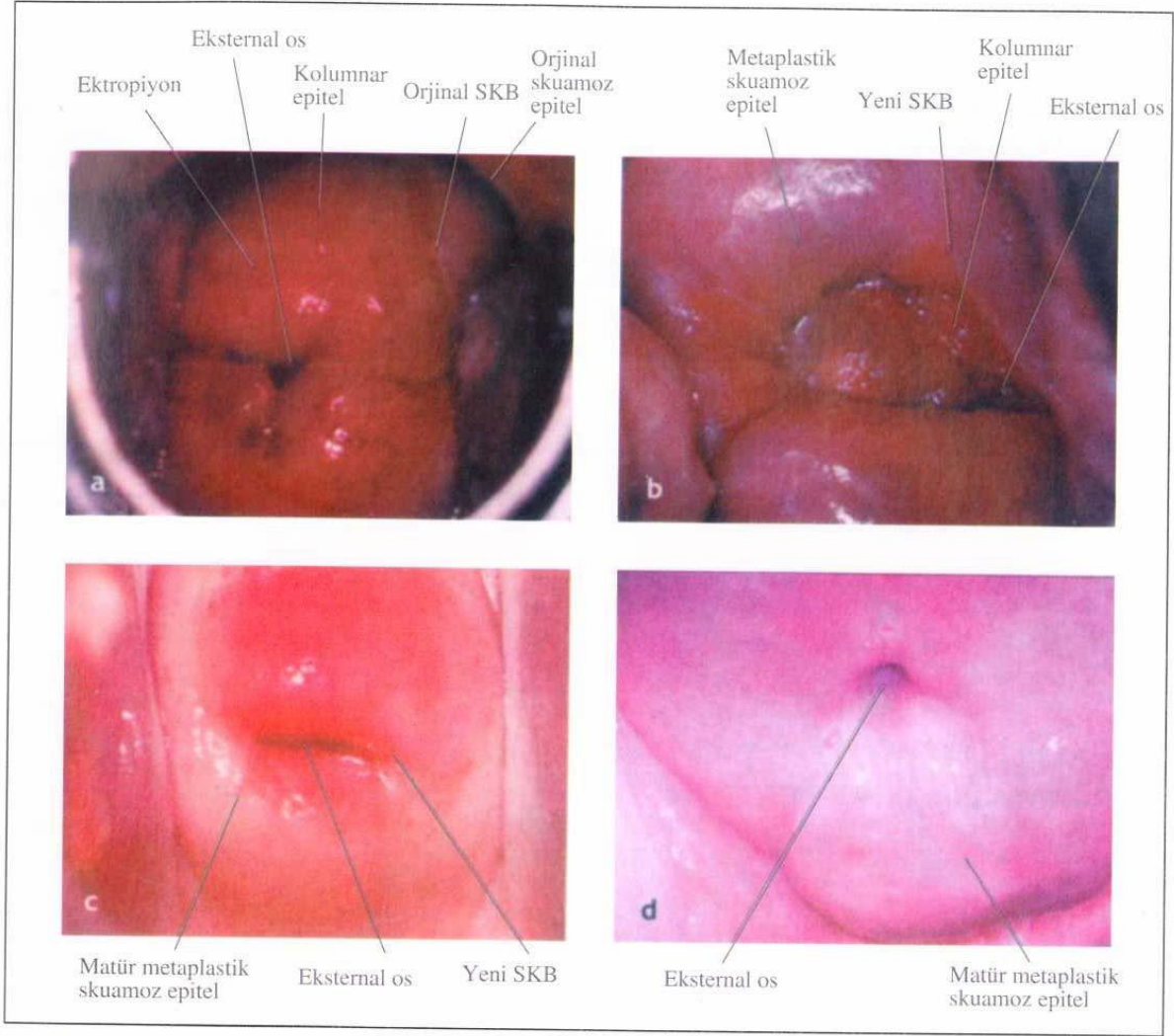
Squamo Columnar Junction (SCJ): Endoservikse ait silindirik epitelin sonlandığı, ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir. SCJ ; puberte, hamilelik, menopoz ve hormonal uyarılma olaylarına yanıt veren dinamik bir alndır (Resim 1).



Resim 1: Squamocolumnar junction

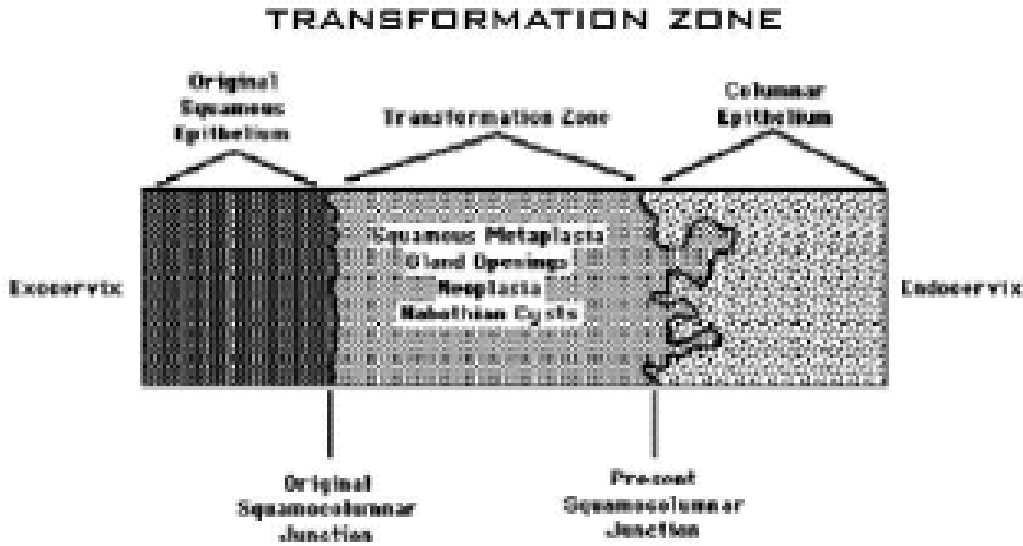
Yenidoğanlarda SCJ, ektoservikse yerleşmiştir. Reprodüktif dönemde ise östrojen üretimi vajinal epitelin glikojenle dolmasını sağlar. Laktobasiller, pH'ı değiştirmek suretiyle, skuamo-kolumnar rezerv hücrelerinin metaplaziye geçmesini uyarır. Metaplazi, orijinal SCJ'nın iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasına neden olur. Bir kadın reprodüktif yaşamında perimenopozal yaş gurubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak skuamo-kolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında skuamokolumnar bileşke endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve gözle muayenede görülemez (Şekil 2).

Metaplazi, orijinal SCJ'nın iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasına neden olur. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde (reproduktif dönem, gebelik sonrası) onkojenlerle karşılaşma (özellikle HPV) CIN gelişmesinde önemlidir (5).



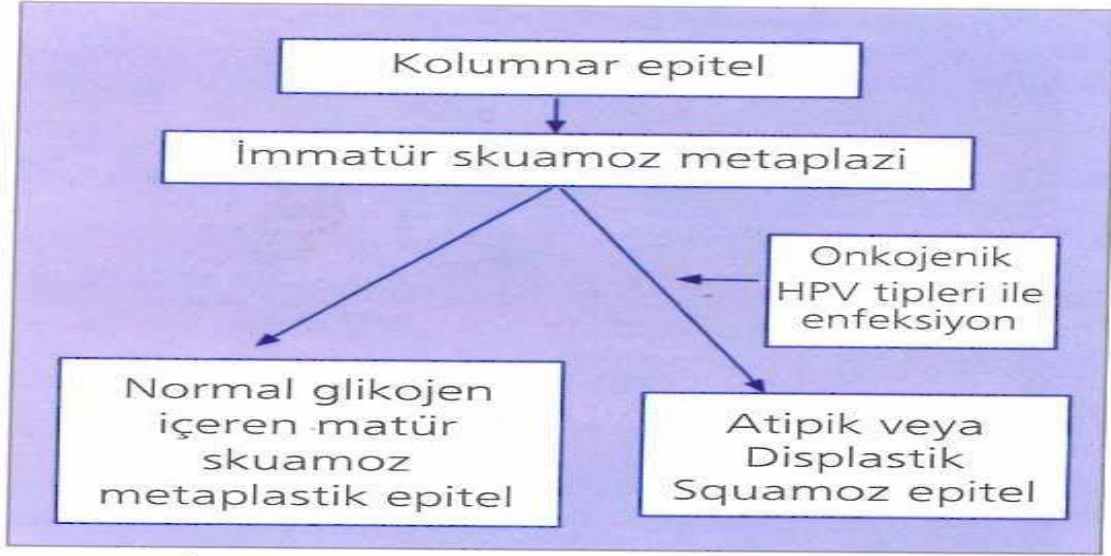
Şekil.2. (a): Erken reproduktif dönemde, genç bir kadında orijinal SCJ, eksternal ostan uzakta yer almaktadır. (b): Yeni SCJ, 30 yaşlarındaki kadınlarda eksternal osa yakın yerleşmiştir.(c): Perimenopozal dönemde SCJ eksternal osta bulunmaktadır. (d): Postmenopozal kadında yeni SCJ endoserviks çekilmiş olup gözle görülemez.

Transformasyon Zonu: Transformasyon zonu, kolumnar epitelin metaplastik skuamöz epitel tarafından değiştirildiği veya değiştirileceği serviks alanıdır. Ektoservikte yer alır. Menopozdan sonra, ileri yaşlara doğru östrojenlerin azalan seviyeleri ile serviks küçülür ve transformasyon zonu endoservikal kanalın içine doğru çekilir. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir (5) (Resim 2).



Resim 2: Transformasyon zonu

Servikal metaplazi: Metaplazi, matür bir epitel türünün yerini başka bir matür epitelin almasıdır. Skuamöz metaplazide ilk olay, kolumnar epitelin ekspozite alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak, *subkolumnar* hücrelerin ortaya çıkışıdır. Düşük vajinal asidite varlığında bu rezerv hücreler çoğalırlar ve çok hücreli immatür skuamöz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar. İmmatür skuamöz metaplastik epiteldeki hücreler glikojen içermezler. Bu hücrelerin sonraki gelişimi iki yolun herhangi birine doğru olabilir. Kadınların büyük çoğunluğunda; matür, sıralı, glikojen içeren, her bakımdan ektoservikte bulunan skuamöz epitele benzeyen skuamöz metaplastik epitel gelişir. Kadınların bir kısmında ise, immatür skuamöz metaplazi, bazı HPV tipleri ile enfeksiyon sonucu displastik epitele (prekanseroz hücresel değişiklikler gösteren değişime uğramış epitel) dönüşebilir (4) (Şekil 3).



Şekil 3: İmmatür skuamoz metaplazinin sonraki matürasyonunun şematik diagramı

Servikal Metaplazinin Önemi: Yukarıda açıklandığı gibi, servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve benign bir olaydır. Ancak bugün bilinmektedir ki, servikal neoplaziye götüren tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Yassı epitel metaplazisinin daha başlangıcında, genç metaplastik hücrelerin fagositoz yeteneği vardır. Bunlar vajinada ne bulursa fagosit eder. Bu durumda yassı epitel metaplazisinin erken dönemleri, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada vajinada bir mutajen (virus vs.) bulunduğu taktirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşüm olabilmektedir. Bu yeni viral DNA ile birleşmiş metaplastik olay, atipik metaplazi olarak da adlandırılmaktadır. Atipik metaplastik epitel; hücrelerin kendi aralarında şekil, büyüklük, çekirdek ve kromozom içeriği ile epitel diferansiyasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle fizyolojik metaplaziden ayrılır.

Sonuç olarak serviksin yassı epitel metaplazisi, hemen her genç kadında rastlanan fizyolojik bir olaydır, iyi huyludur, klinik, kolposkopik, sitolojik veya histolojik olarak saptanmış olması, bir patolojiyi göstermez, sadece uygun ve yeterli bir inceleme yapıldığını kanıtlar (6).

SERVİKSİN BENİGN LEZYONLARI

1. Kondilomlar(Genital siğiller, Condyloma Acuminata)

Genellikle servikste, bazen vajina ve vulvada bulunan HPV 6 ve 11 tipleri ile enfeksiyon sonucu oluşan, sıklıkla çok sayıda olan ekzofitik lezyonlardır. Serviks ve vajinayı tutan diffüz, grimsi-beyaz lezyonlar şeklinde de olabilirler. Kondilomlar (asetik asit uygulamasından önce) çıplak gözle görülebilirler. Servikal smearde büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip hücrenin etrafında halka bulunması HPV enfeksiyonu için tipiktir. Bu hücrelere Koilosit adı verilir.

2. Serviksin İnflamasyonu

Kadınların serviksini etkileyen en yaygın patolojik olay inflamasyondur. Çoğunlukla enfeksiyon (genellikle polimikrobiyal) ve daha az sıklıkla, yabancı cisimler, travma, jeller ve kremler gibi kimyasal iritanlar tarafından oluşturulur. Servikste inflamasyon oluşturan enfeksiyon etkenleri şunlardır: Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Gardnerella vaginalis, G. mobilluncus , Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Escherichia coli, Streptococci, Staphylococci, Peptostreptococcuslar gibi bakteri enfeksiyonları, ve HSV gibi viral enfeksiyonlardır. Kolumnar epitel, enfeksiyonlara skuamöz epitelden daha duyarlıdır. Klinik olarak servisit, aşırı akıntı, vulva ve vajinada kaşıntı, ağrı ve cinsel ilişkide yanma hissi ve alt abdominal ağrı gibi belirtilerle ilişkili olabilir. Klinik bulgular; aşırı, renkli (gri, gri-beyaz,süt kesiği-beyaz, sarı veya yeşilimsi-sarı),kötü kokulu veya kokusuz, köpüklü veya köpüksüz akıntılar, hassas, veziküllü veya vezikülsüz, kırmızımsı serviks, ülserasyonlar ve fibrozisi içerebilir. Kolumnar epitel düzleşmiş görünebilir. Vulvar eritem ve ödem, vulvada, vajinada ve uyluk içleri ile perinede ekskoriasyon işaretleri bulunabilir (4).

3. Servikal Polipler ve Kistler

Endoservikal polipler serviksin en sık rastlanan tümöral gelişimleridir. Sıklıkla çok ince bir sapı vardır, bu sapı döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilirler (7). Maligniteye dönüşme insidansı %1'den az olup en sık skuamöz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişebilir (8). Servikal kistlerden en sık görüleni Nabothi kistleridir. Bu kistler, servikal kripta ağzlarının travma, fibrozis veya dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanması sonucu ortaya çıkan küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, mukus içerirler. Diğer kistler arasında embriyolojik kalıntı kistleri ve endometriotik kistler sayılabilir(7).

4. Servikal Lökoplaki (Hiperkeratoz)

Keratoza bağı olarak servikte (asetik asit uygulanmasından önce) bulunan, çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz alanlardır. Genellikle idiopatiktir, ancak kronik yabancı cisim irritasyonu, HPV enfeksiyonu veya skuamöz neoplazi tarafından da oluşturulabilir (4).

5. Servikal Leiomyomlar

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

SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

Servikal İntraepitelial Neoplazi (CIN)

Bir ucunda hafif displazi ile başlayan ve sonunda invaziv kanserle biten intraepitelial değişim spektrumuna servikal intraepitelial neoplazi (CIN) adı verilir. Bazal membranı geçerek stromayı istilaya başlayan hücre kolonları ortaya çıkınca CIN süreci bitmiş, invaziv serviks kanseri başlamıştır.

İntraepitelial neoplazinin belirgin özellikleri hücrel immaturite, hücrel düzensizlik, nükleer anormallikler ve artan mitotik faaliyetlerdir (9). Lezyonların çoğu transformasyon bölgesinden gelişir. Anormal lezyonların gelişimi, epitelin alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN I , alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakınına atake etti ise CIN III, tamamını içeriyorsa CIS olarak adlandırılır. Bütün bu lezyonlarda bazal membran sağlamdır.

CIN Etiyolojisi ve Sınıflama

Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine katılan bir dizi risk faktörünü belirlemiştir. Bu risk faktörleri: Bazı HPV tipleri ile enfeksiyon, erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda cinsel eş, multiparite, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik durum, Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, yetersiz beslenme, sebze ve meyveden yoksun diyet olarak sıralanabilir.

HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 tipleri ile CIN ve invaziv kanser arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile süregelen

enfeksiyonun servikal neoplazi gelişimi için gerekli olduğu kabul edilmektedir. Onkojenik HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile enfeksiyon, viral genomun konakçı hücre genomuna bağlanması ve buna bağlı servikal neoplastik hücrelerin oluşumu ile sonuçlanır. Bu hücrelerin çoğalması, değişen dercelerde CIN (I, II, III) ve invaziv servikal kanser oluşumuna yol açar (4). CIN ile ilişkili spesifik bir belirti veya görülebilir bir bulgu mevcut değildir. Bununla birlikte; %3-5 asetik asit uygulanmasından sonra transformasyon zonunda skuamo-kolumnar bileşkeye yakın veya ona bitişik, iyi tanımlanmış asetowhite alanların çıplak gözle tespit edilmesi ile CIN varlığından şüphe edilebilir (4). Asetik asit, hücrelerde dehidratasyona ve hücre proteinlerinin koagülasyonuna neden olur. Böylece epitelin saydamlığı azalır. Bu değişiklikler daha yoğun nükleer dansiteli ve daha fazla protein içeriği olan anormal hücrelerde daha belirgindir.

CIN I

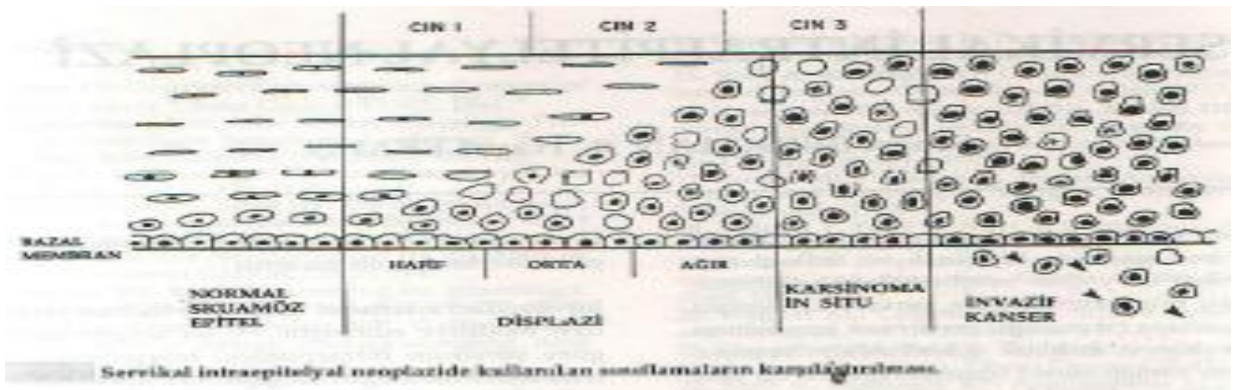
Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise, nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur, fakat çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir.

CIN II

Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I 'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 ' de mevcuttur ve anormal formları görülebilir.

CIN III

Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar sıkır.



Resim 3: CIN'de kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması

CIN'ın kesin tanı, serviksten alınan doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Yüksek dereceli CIN'lerin (CIN II ve III) bir kısmı gerilese de, yüksek oranda invaziv kansere ilerleme olasılığı taşırlar. Servikal öncü lezyonların invaziv kansere ilerlemesinin ortalama 10 ila 20 yıl kadar uzun bir zaman aldığı bilinmektedir..

BETHESDA SİSTEMİ

NCI çalışması, sitolojik raporlar için Bethesda Sistemin'nin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (11). 1991 yılında Bethesda II olarak yeniden düzenlenmiştir. 2001 yılına kadar yaygın bir şekilde kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır (12,13,14).

Bethesda sisteminde, potansiyel premalign skuamöz lezyonlar dört kategoriye ayrılmaktadır:

- Önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS)
- Ekarte edilemeyen HSIL (ASC-H)
- Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL)
- Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL).

Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise bu sistemde, önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinom, endometriyal adenokarsinom, ekstrauterin adenokarsinom ve orijini belirlenemeyen adenokarsinom başlıkları altında toplanmaktadır (6).

ASCUS

Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt veremeyen anormal hücreler ASCUS olarak adlandırılır. Daha önceleri ‘‘atipik’’ olarak adlandırılan küçük anormalliklerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. ASCUS kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda sisteminde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif ve düzeltici değişiklikler ASCUS kategorisine dahil değildir (15).

ASC-H

Hastalarda, fazla miktarda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyon olasılığı vardır. ASCUS'a göre daha ciddidir.

LSIL

CIN I (hafif displazi) ve koilositotik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (koilositozis ve CIN), LSIL kategorisi altında birleşmektedir. Çünkü, her iki lezyonun da doğal yapıları, çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun dönem izleme çalışmaları göstermiştir ki "koilositozis" olarak sınıflandırılan lezyonlar, vakaların %14 'ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %16'sında ağır displazi / CIS'e dönüşmektedir (15).

HSIL

CIN II ve CIN III ise (orta displazi, ağır displazi ve karsinoma in situ) yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar arasında yer almaktadır. HSIL, nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı, nükleer kontürlerde düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir (16).

Kansere progresyon, ASCUS 'ta %0.25, LSIL'de %0.15 ve HSIL'de %1.44 oranında görülmektedir. Normale gerileme ise, ASCUS'ta %68, LSIL 'de %47 ve HSIL 'de %35 oranında görülmektedir (15).

AGUS

Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler. Bu hatalı bir adlandırmadır. İsim ASCUS gibi, önemi belirlenemeyen bir bulguyu tanımlamaktadır, bu sebeple de daha az ciddiye alınabilir. AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 268 AGUS smearından 68'inde (%18) serviksin premalign yada malign lezyonu olduğu gösterilmiştir (16).

Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücrelere (AGUS) sahip pap smearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve ECC önerilmekte ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse ayrıca endometrial örnekleme de yapılmalıdır.

Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Sınıflandırması		
<i>Bethesda sistemi</i>	<i>Displazi/CIN sistemi</i>	<i>Papanicolaou sistemi</i>
Normal limitler içerisinde	Normal	I
Enfeksiyon (organizma tesbit edilmeli)	İnflamatuar atipi (organizma)	II
Reaktif ve reperatif değişiklikler		
Skua moz hücre anormallikleri		
Atipik skuamoz hücreler (1) önemli belirsiz (ASC-US)	Skua moz atipi HPV atipisi, LSIL ekarte edilmeli	IIR
(2) yüksek gradeli lezyonların ekarte edilmesi gereken grup (ASC-H)	HSIL ekarte edilmeli	
Düşük gradeli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)	HPV atipisi Hafif displazi Orta derecede displazi	CIN 1 CIN 2
Yüksek gradeli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)	Ciddi displazi Karsinoma <i>insitu</i> Skua moz hücreli karsinom	CIN 3
Skua moz hücreli karsinom		III IV V

SERVİKSİN MALİGN LEZYONLARI

İNVAZİV SERVİKS KANSERİ

İnvazif serviks kanseri, uzun preinvazif dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvazif lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir (16).

Serviks kanseri görülme yaşı, genel olarak 20-80 yaş gibi geniş bir yelpazeye yayılır. En sık 50-59 yaşları arasında görülmektedir. Ülkemiz koşullarında invaziv serviks kanserlerinin %65'i 40-60 yaş grubunda görülmektedir.

Erken serviks kanserinin olası ilk semptomu, sıklıkla hasta tarafından farkına varılmayan ince, su gibi, kanla bulaşık vaginal akıntıdır. Klasik semptomu, en sık rastlanan belirti olmamasına rağmen ara ara olan, ağrısız metroraji veya postkoital lekelenmelerdir. Geç semptomlar veya daha fazla ilerlemiş hastalık belirtileri, sekonder olarak üreterler, pelvik duvar veya siyatik sinirlerin tutulumuna bağlı yana veya bacağına vuran ağrıdır. Hastaların çoğu, dizüri, hematüri,

rektal kanama veya konstipasyondan şikayetçidir. Terminal dönemde ise üremi gelişimi sözkonusudur (15).

Serviks karsinomunun görüntüsü oldukça değişkendir. Makroskopik olarak, en yaygın görülen serviks kanseri tipi ''Ekzofitik'' olup, ''infiltratif'' ve ''ülseratif'' tiplerine de rastlanır.

Serviks kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı skuamöz hücrelidir ve kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognoza sahip olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir (15).

SERVİKAL DİSPLAZİ ve SERVİKAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ

Birçok epidemiyolojik çalışmada, serviks kanseri ile multipl bağımsız sosyal faktörler arasında pozitif bir birliktelik olduğu bildirilmiştir (15).

Bir kadının seksüel aktivitesi onun CIN riskini etkileyebilir. Gittikçe artan veriler göstermektedir ki, bir kadın, erken ilişki ve multipl partner şartlarına uymasa da partneri tarafından artmış risk grubuna dahil edilebilir. Zunzunegui'nin bir çalışmasında servikal kanserli kadınlar ile seçilmiş kontroller kıyaslanmıştır. Her iki grup, İspanya'dan Kaliforniya'ya göç etmiş sosyoekonomik düzeyi düşük olan insanlardan oluşmaktadır. Hastalığın mevcut olduğu grupta ilk koitus yaşı, kontrol grubundan daha küçüktür (19.5 yıl ile 21.7 yıl). Hastalar ve kontroller kıyaslandığında yaşamları boyunca edindikleri ortalama seksüel partner sayısında bir değişiklik yoktur. İlginçtir ki, hastaların eşlerinin partner sayısı kontrollerin eşlerinin partner sayısından daha fazladır, ilk ilişkilerini daha erken yaşta yaşamışlardır ve venereal hastalıklara ait daha fazla anamnez vermişlerdir. Her iki grupta da farklı sokak kadınlarıyla birlikte olma sayısı eşdeğerdir, fakat hastaların eşlerinden oluşan grup, kontrollerin eşlerine kıyasla sokak kadınlarıyla daha sık birlikte olmuşlardır.

Eşin seksüel partner sayısı, 20'den fazla ise eşinin servikal kanser riski 5 kat artmaktadır (15).

Sigara içimi, serviks kanseri için yüksek bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu gözlem, diğer sigarayla ilişkili kanserlerin dağılımıyla korelasyon göstermektedir. Sigara içenlerde preinvaziv ve invaziv hastalık riski artmıştır. Seksüel faktörler sabit tutulsa bile sigara içimi bağımsız bir risk faktörüdür.

Oral kontraseptif kullananlarda, serviks kanserinin daha sık görüldüğüne dair bazı çalışmalar vardır. Hormonal etkilere serviksin hassasiyetinden dolayı, oral kontraseptiflerin servikal karsinomayı arttırdığı veya indüklediği biyolojik olarak kabul edilebilir. Oral kontraseptiflerin özellikle servikal adenokanser oluşumunda risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir (1). Gestagenden zengin olan kontraseptiflerin uzun süre kullanılması halinde servikal silindirik epitelin, adenomatöz hiperplaziye uğradığı ve bu değişikliğin aynı endometrial hiperplazi kadar riskli olduğu bildirilmektedir. Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin artmadığını, sadece oral kontraseptif kullanıldığı için sıkça yapılan kontroller sayesinde yakalanma oranının arttığını savunanlar da vardır (15).

Çok doğum yapan kadınlarda, hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Yine bu kadınlarda serviks kanseri görülmesindeki artış muhtemelen ilk evlilikteki yaş ve ilk gebelikteki yaş gibi diğer faktörlerle de ilgilidir (15).

Vitamin eksikliğinin, servikal kanseri de içine alan bazı malignitelerde rolü olduğu düşünülmektedir. Plazmadaki besin düzeyleri risklerle ilişkili değildir. Fakat eritrositlerdeki 660 nmol/L 'nin altındaki folat düzeyleri HPV-16 enfeksiyonu ile ilişkilidir. Vitamin A bazı kanserleri önleyebilir. Vitamin A deriveleri, özellikle de retinoidler, in vitro ve in vivo olarak normal epitel hücrelerinin büyümesini modüle ederler, bu süreçte proliferasyonu önleyip, hücrelerin diferansiasyon ve matürasyonunu sağlarlar.

HPV

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar serviks kanseri için ana risk faktörünün Human Papilloma Virus (HPV) olduğunu göstermiştir.

1970'li yılların ortalarında Zur Hausen HPV'nin genital sistem neoplazilerinde rolü olduğunu ileri sürmüştür (15). Papilloma viruslar deri ve müköz membranların skuamöz epitel hücrelerini enfekte ederek burada çoğalırlar ve epitelyal proliferasyona yol açarlar. HPV son derece spesifik bir türdür. Türler arasında HPV bulaşması bildirilmemiştir. HPV'nin bilinen tek konağı insandır. Servikal mukozayı 40'tan fazla HPV tipi enfekte eder ve bunların onkojenik tipleri tanımlanmıştır. HPV genotipleri prekanseröz lezyon ve servikal kanserle ilişkilerine göre yüksek risk (HR HPV) ve düşük risk (LR HPV) HPV tipleri olarak sınıflandırılır.

HR HPV tipleri: 16-18-31-33-35-39-45-52-56-58-59-67-68 ve 70

LR HPV tipleri: 6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-74-81-83 ve 84

Muhtemel yüksek riskli tipler olarak gruplandırılan HPV 26-51-53-56-66-69 ve 82, hem malign ve hem de benign lezyonlarda bulunur. Düşük risk tipleri HPV 6 veya 11 başlıca selim, iyi huylu genital siğillere (condylomata accuminata) sebep olur ve anogenital siğillerin % 90'ında bulunur. Düşük risk HPV 6 ve 11 tipleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlarda % 25 oranında, yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve invaziv skuamöz karsinomada ise çok nadiren bulunurlar. HPV infeksiyonu, genellikle lokal olarak kalır ve spontan olarak geriler. Virus, infekte olan bir kadında bir yılda % 70, iki yılda ise % 90 oranında immun sistem tarafından ortadan kaldırılır. Virusun vücuttan eradikasyonu, tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden HR HPV tiplerinde (Tip16 ve18) eradikasyon uzun sürmektedir. Hastaların %10'unda persistan infeksiyon görülür ve bu olgularda invaziv servikal kanser gelişmesi, 15-20 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Bu nedenle preinvaziv lezyonların PAP smear tarama programları ile erken dönemde yakalanması son derece önemlidir (17).

HPV16, sitolojik olarak hem normal kadınlarda hem de servikal kanser vakaları arasında en sık tip olmasına rağmen, servikal kanser, HPV infeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. Genç kadınlardaki HPV infeksiyonlarının çoğu (%80'den fazlası) geçicidir, genellikle klinik belirti görülmeden 6-12 ay içerisinde spontan iyileşir. İmmun cevabın etkisi ile virus temizlenir. HPV infeksiyonunun ortalama süresinin sekiz ay olduğu bildirilmektedir. Sekiz aydan daha uzun sürede HPV DNA'nın tespiti ise persistan infeksiyonun göstergesidir. HR HPV ile persistan infeksiyonu olanlar high grade servikal intraepiteyal lezyon (HSIL) ve servikal kanser gelişmesi bakımından büyük risk altındadır. Buna karşılık, servikal kanser gelişmesi için HPV infeksiyonu gerekli fakat tek başına yetersizdir. HR HPV infeksiyonu olan hastalarda uygun ko-faktörler varsa prekanseröz lezyonların ileri formları gelişir. Erken tanınmadığı ve tedavi edilmediği takdirde ortalama 15 yıl sonra servikal kansere dönüşürler (18).

Bütün bu risk faktörlerinin dışında, servikal kanser için en büyük risk, hiç pap-smear yaptırmamak veya yeterli sıklıkta yaptırmamaktır. Dünyada, servikal kanser ve buna bağlı ölüm oranı insidanslarının azaldığı her yerde, aktif bir tarama programının mevcut olduğu görülmektedir (15).

SERVİKAL LEZYONLARDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

SERVİKOVAGİNAL SİTOLOJİ (PAP-SMEAR)

Dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Serviks kanseri tanısı için sitolojik örnekler vaginal forniks, ektoserviks ve endoserviksten alınmalıdır. Servikal smearde yetersiz sonuç, endoservikal hücrelerin bulunmaması anlamında kullanılır. Yapılan smearlerin %10-20 kadarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (20).

Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer yöntemlerle(kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir yansımadır. Servikal smear'in yanlış negatif oranını azaltmak için dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır (19):

- Hastanın kanaması olmamalıdır. Hasta proliferatif fazda iken yapılmalıdır.
- Vaginal spekulum kuru ve steril olmalı, lubrikan kullanılmamalıdır.
- Postmenopozal hastalarda endoservikal fırça kullanılmalıdır.
- Smeari fikse etmek için %95 'lik alkol, spreye tercih edilmelidir.
- Smear alınmadan 48 saat önce koitus, vaginal duş yapılmamalı, 7 gün önceden vaginal ovül kullanımına son verilmelidir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kriterleri

1. Tarama başlama zamanı

- a. Cinsel ilişkiye başladıktan 3 yıl sonra
- b. 21 yaşına dek

2. Tarama sonlanma zamanı

- a. Uygun teknikle alınan ardışık >3 smear sonucu negatif olan ve son 10 yılda anormal smear sonucu olmayan >70 yaş kadınlar

3. Tarama devamlılığı

- a. Servikal kanser, intrauterin DES ile karşılaşma, immün yetmezlik veya HIV pozitifliği mevcut olan kadınlar, genel sağlık durumları iyi olduğu ve yaşamı sınırlayıcı hastalıkları olmadığı sürece
- b. Daha çok veri elde edilene dek, HPV DNA testi pozitif olanlar

4. Tarama gereğinin olmaması

- a. Benign nedenlerle histerektomi geçirmiş hastalar
- b. Histerektomi öncesi CINII-III saptanmış veya şüphesi olan histerektomili hastaların, uygun teknikle alınan ardışık >3 smear sonucu negatif ise ve son 10 yılda anormal smear sonucu yoksa

5. Tarama aralığı

- a. Konvansiyonel smear ile yılda bir, sıvı bazlı smear ile 2 yılda bir
- b. >30 yaş ve uygun teknikle alınan ardışık >3 smear sonucu negatifse 2-3 yılda bir

YENİ TANI YÖNTEMLERİ

Pap-smear, serviks kanserine bağlı ölüm insidansını dramatik olarak azaltmakla beraber, yalancı negatif sonuçlar (%10-35) yüzünden yeni teknolojiler geliştirilmektedir.

1. THİN PREP

Bu yöntem, alınan sitolojik örneğin, özel bir sıvı ortamda toplanmasına dayanmaktadır. Smear klasik tarzda alınır ve lam üzerine yaymak yerine, hücre örneği içeren smear çubuğu, özel bir koruyucu sıvı solüsyonu içine daldırılır. Laboratuvara gönderilen bu sıvı, orada kan, müküs ve debristen arındırılarak hücreler özel bir filtrede toplanır ve lama yayılır. Bu yöntemin avantajı uniform dağılmış kan, müküs ve inflamatuvar hücrelerden temizlenmiş bir hücre preparatı sağlamasıdır (6).

2. PAPNET

Bilgisayarlı yeniden tarama yöntemi. Bu yöntem , daha önce mikroskopla taranmış negatif sitolojik smearlerin (konvansiyonel pap-smearler) bilgisayarlı bir mikroskop ve renkli kamera ile yeniden taranmasına dayanır. PAPNET Bilgisayar sistemi sayesinde lam üzerindeki en kötü görünümlü 128 alan patoloğun yeniden incelemesine sunulmaktadır. Bu hücreler anormal olarak değerlendirilirse patolog, smear'i yeniden sınıflamakta, normal kabul edilirse ilk tanı değiştirilmemektedir (6).

3. OTOPAP

Bu bilgisayarlı yeniden tarama sistemide, yanlış negatif preperatların saptanmasına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Normal sınırlarda ve yeterli kabul edilen tüm smear'leri yeniden tarayarak anormal hücreler içerme olasılığı bulunan lamaları ayırır. Bunlar yeniden manuel olarak taranır (6).

KOLPOSKOPİ

Kolposkop, Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. 1960'ların sonu ve 1970'lerin başlarında özellikle Coppelsan ve ark., Kolstad, Stahl, Townsed ve ark. ve Burghardt gibi yazarların kolposkopi ile ilgili terminoloji ve nomenklatürü genişleterek değiştirmeleri, bu arada eğitim amaçlı kurslar düzenlenip kolposkopinin asistanlık eğitimine sokulmasıyla, serviks, vagina, vulva, perine hatta penis ve scrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir (6). Bu gecikmede muhtemelen sitolojide daha erken gelişmelerin olmasının da yeri vardır. Ancak sitoloji ve kolposkopi birbirine rakip değil, tam tersine birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi ise pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılır. Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım yapılmış olur. Her kolposkopik incelemenin amacı en az invazif serviks kanserinin dışlanması olmalıdır.

Kolposkop, parlak ışıktaki serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks

lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tesbit edilmesidir (6).

Kolposkopi endikasyonları

- İnvaziv kanser şüphesi olan smearler
- Altı ay arayla 2 kez LSIL yada hafif diskaryoz/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear
- HSIL
- Sürekli yetersiz smear
- Smearde glandüler lezyonların varlığı, özellikle şiddetli glandüler atipi/adenokarsinoma in situ
- Menstrüasyon arası ve cinsel ilişki sırasında olan kanamalar
- Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- Fetal hayatta DES'e maruz kalma
- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak amaçlı
- Servikal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertilite tanısında
- Hymenin adli nedenlerle incelenmesi amaçlı
- Sitolojik değerlendirme imkanı olmayan merkezlerde tanı koymak amaçlı

Kolposkopi tekniği

Bir çok araştırmacı tarafından çok çeşitli kolposkopi teknikleri tarif edilmişse de, pek çoğunun temelde ortak noktaları vardır. Hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra, serviksi tamamiyle ortaya koyacak tarzda spekulum vaginaya yerleştirilir. Serviks dikkatlice gözlemlendikten sonra gerekiyorsa pap-smear tekrarlanır. Bu aşamadan sonra teknik iki farklı ekole göre değişiklik gösterir (6).

- * Klasik veya uzun kolposkopi tekniği
- * Tuzlu su (salin) tekniği

Klasik kolposkopi

İlk tanımlanan ve en çok kullanılan tekniktir. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vagina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir ve mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra, %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar

beklenir ve ardından serviks ve üst vagina tekrar incelenir. Anormal epitel gri-beyaz bir görünüm alır ki, aseto-beyaz (aceto-white) etki adı verilen bu durum, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından koagüle edilmesi ve bunun da daha altta yatan stromaya ışığın ulaşmasını engellemesiyle ortaya çıkar. Normal ve anormal alanları birbirinden keskin sınırlarla ayıran bu aseto-beyaz etki ,

30-40 saniye içinde ortadan kaybolduğundan birkaç kez asetik asit uygulanması gerekebilir.

Klasik teknikte, bu aşamadan sonra serviks ve üst vaginaya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu, anormal epitel hücrelerini, glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen ve dolayısı ile iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller Pozitif) olarak isimlendirilirken, iyotu tutan ve koyu kahverengi boyanan bölgeler iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir.

Salin tekniği

Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve schiller solüsyonu, subepitelyal damar yapısını gizlediği için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (6). Burada servikse asetik asit yerine tuzlu su tatbik edilmekte ve yeşil filtre kullanımıyla da kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır.

Kolposkopi terminolojisi günümüzde de halen tartışmalıdır. Ama genel olarak kolposkopik görünüm ‘normal’, ‘anormal’, ‘başarısız’ olarak değerlendirilmektedir.

Normal kolposkopi bulguları

- Orijinal skuamöz epitel
- Kolumnar epitel
- Transformasyon zonu

Orijinal skuamöz epitel, düz pembe renkli görülür. Kolumnar epitel ise tek sıra bir epiteldir. Endoservikse doğru uzanır. Yüzey irregülerdir, uzun stromal papillalar ve derin yarıklar görülmektedir. Glikojen içermez ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır. Transformasyon zonu, bu iki epitel arasındaki sınır olup, prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonu, damar bakımından oldukça zengindir ve damarlar regüler seyrederler. Bu düzenli damarlanmaya fizyolojik vaskülarizasyon adı verilir. Bu damarlanmayı kolposkopta yeşil ışık filtresi kullanarak net bir biçimde görmek mümkündür.

Kolposkopik muayene ile, normal bir transformasyon zonu içinde silindirik epitel adacıkları, bez ağzları, naboth kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir (16).

Anormal kolposkopi bulguları

- Asetik-asit beyazı
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mozaizm
- Atipik damarlanma

Asetik asit beyazı

Basit kolposkopik muayene ile görülmeyip, serviks üzerinde %3'lük asetik asit emdirilmiş tamponun 60 saniye tutulmasından sonra yüzeyden kabarık veya düz lezyonlar şeklinde görülür. Olay daha önce izah edildiği gibi tamamen nükleer dansite ile ilgilidir.

Lökoplaki(hiperkeratoz)

Kelime anlamıyla beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre ise, bu plak, asetik-asit uygulanmasından önce görülen beyaz epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vagina ve serviksteki normal farklılaşma glikojene doğrudur. Servikovaginal mukozadaki, keratin üretimi anormaldir. HPV, CIN 'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diafram, pesser veya tampon kullanımından doğan kronik travma ve radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir. Lökoplaki, pamuklu aplikatör yoluyla tamamen temizlenebilen monilial enfeksiyonun beyaz plağıyla karıştırılmamalıdır. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (16).

Puntuasyon

Vasküler görünüm, şüphesiz en önemli özellik olup, patolojik bulgular için en önemli yol göstericidir. Normal epitel, düzgün kapillerlerin oluşturduğu bir şebekeyi içerir. Ancak, displastik süreç başladığında anormal damarlar ortaya çıkmaya başlar. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları, kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alırlar ki buna puntuasyon adı verilir.

Mozaizm

Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillerlere, görünümüleri mozağe benzediği için “mozaik” adı verilir. Anormal epitel blokları etrafında bir “ağ” oluşturan bu damarlar, bir çok punktuasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağzlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir (16).

Atipik damarlanma

Fizyolojik damarlanmanın tersine, damar yapıları irregüler olup simetrilerini kaybetmişlerdir. Kapiller damarlar, çoğunlukla bir ağ oluşturarak yumak şeklinde görülürler. Atipik damarlanma, diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktuasyon ve mozaizm ile birlikte bulunabilir.

Başarısız kolposkopi: Transformasyon zonunun tam görülemediği durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal hastalarda, transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Bu durumlarda servikal kanalı açmak için “kogan” “kurihasa” gibi özel, küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalıdır. Ancak yine de de zon görülemiyorsa, kolposkopi yapılmış sayılmamalı ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır (21).

Kolposkopi, en tecrübeli ellerde bile kesin tanı yöntemi değildir. Yukarıda ifade edilen anormal bulgular, sadece biyopsi alınmasını gösteren şüpheli sahaları belirtme yönünden önemlidir. Yoksa onkoloji biliminde tek kesin tanı yöntemi, histopatolojidir (21).

Kolposkopide, görülen bir lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Eğer ortada gözle görülen lezyon yoksa ve sitoloji pozitif ise kolposkopi altında şüpheli bölgeye biyopsi yapılır. Biyopside, alttaki stromadan 3-4 mm ve serviks epitelinden 5mm uzunluğunda doku bulunması gerekir.

Kolposkopik muayenenin yetersiz olduğu veya kolposkopik muayenede pozitif sitolojiyi izah edecek bir bulgu saptanmayan olgularda, ECC uygulanmaktadır. ECC ile servikal kanal içerisinde bir lezyon saptanması özellikle perimenopoz ve postmenopozdaki hastalarda daha sıktır. Gebelikte ECC kontrendikedir.

Kolposkopinin spesifitesi, tarama için çok kötü olup, %30’ un altındadır. Diğer bir ifade ile, yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Sensitivite nisbeten iyidir, ama endoservikal kanal her zaman

görülemediği için yanlış negatiflik oranı artabilir. Sitolojide yanlış negatiflik oranı % 20 (%10-35) kadardır. İki yöntem birlikte kullanılacak olursa, doğruluk oranı % 98.8' lere çıkacaktır (21).

Servikal HPV araştırılmasının ve sitolojik testlerle birlikte değerlendirilmesinin önemi

1. HPV tespit teknikleri ile yapılan yaygın çalışmalar, skuamöz hücre karsinomlarının HPV içerip içermediğinin araştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır (22).
2. Normal Pap smear sonucu alınan kadınlarda, HPV varlığı yaşa bağlıdır. Yaşları 20-25 arasında olan kadınların % 20'sinin servikal smearlerinde HPV DNA pozitif olup, HR HPV oranı ise % 7'dir. Bu oran, 30 yaş ve üstü kadınlarda sırasıyla % 4.5 ve % 1.5'a düşmektedir (23).
3. Her üç ayda bir kolposkopi ve sitoloji ile takip edilip anormal sitoloji gösteren kadınlardaki ilk bulgular, yalnızca yüksek riskli HPV tiplerini taşıyan kadınların daha şiddetli lezyonlar geliştirdiğini göstermiştir. Sonuç olarak HPV testi ve sitolojik taramanın kombine kullanımının getireceği yararlar oldukça fazladır (22).

Tedavi ve Korunma

Kadınlarda HPV enfeksiyonlarının tedavisinde, WHO, genel olarak lezyonları iki başlık altında toplamaktadır.

1. Servikte premalign olduğu düşünülen lezyonlar
2. Serviks dışı genital siğiller

Serviksin premalign lezyonlarının tedavisinde amaç, mümkün olduğunca tüm transformasyon zonunun ortadan kaldırılması ve hastanın genelde 6 ayda bir smear ve diğer yöntemlerle kontrol edilmesidir. Başlıca tedavi yöntemleri kriyoterapi, lazer, elektrokoter ve cerrahidir. Serviks dışı genital HPV enfeksiyonu tedavisindeki amaç ise enfeksiyonun başka bireylere geçişini önlemek ve kişiyi psikolojik olarak rahatlatmaktır.

Servikal lezyonların kolposkopi ile değerlendirilmesinden sonra, histolojik tanıya göre uygun tedavi uygulanmalıdır. Hastanın yaşı, fertilité isteği ve lezyonun histolojisi tedavi seçimini belirler. Pek çok tedavi seçeneği vardır. Bu seçeneklerin çoğu ayaktan tedavi doğrultusundadır. Servikal intraepitelyal neoplazilerde şu tedavi seçenekleri kullanılır:

- Gözlem
- Lokal eksizyon
- Ablatif tedaviler
- Soğuk konizasyon
- Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP)
- Histerektomi

AŞI İLE KORUNMA

Servikal kanser ve HPV arasındaki bu denli güçlü bağlar, çalışmalarını servikal kanseri önleyecek etkin bir aşının bulunması üzerine yoğunlaştırmıştır. HPV aşıları profilaktik ve terapötik aşılar olarak iki gruba ayrılabilir. Çoğu virus aşısında, canlı atenüe ya da inaktif virionlar kullanılırken, HPV'nin çoğaltılmasındaki güçlükler ve daha da önemlisi virusun onkoprotein içermesi nedeni ile bu yöntemler kullanılamamıştır. HPV aşıları subunitler kullanılarak hazırlanmıştır (24, 25).

Profilaktik aşıda hedef, HPV infeksiyonunun olduğu bölgede etkin bir immun cevap oluşturarak, oluşabilecek infeksiyonu ve reinfeksiyonu önlemektir. Böyle bir aşı , özellikle HPV infeksiyonu riski taşıyan kişilerde oldukça faydalı olacaktır. Terapotik aşı ise daha önceden meydana gelmiş bir infeksiyonun ortadan kaldırılması ve malign hastalığın gelişmesi yönünden koruyucu etki yaratmaktadır. Bu nedenle, profilaktik aşıda HPV L1/L2, terapötik aşıda ise E6/E7 gen ürünlerinin kullanılması, kendilerinden beklenen görevleri yerine getirme bakımından oldukça doğrudur. Profilaktik aşıda kullanılan antijenler, ana kapsid antijeni olarak sentezlenen, DNA içermeyen virusa benzer partiküller (VLP) olup, yüksek titrede nötralizan antikor oluşturarak humoral yanıtı neden olmaktadır. VLP'ler elektron mikroskopunda gerçek viruslardan ayırt edilemezler (26).

Servikal kanserlerin etiyolojisinde, tüm dünyada en önemli etken olarak HPV 16 bulunduğundan (olguların % 50-60'ı) ilk HPV aşıları HPV 16 VLP ile yapılmıştır. Bu aşılar tüm aşılanmış kadınlarda doğal infeksiyondan 40 katı kadar fazla antikor oluşumuna yol açmakta; HPV infeksiyonundan, persistan HPV infeksiyonundan ve HPV ile ilişkili CIN'den korumaktadır. HPV aşıları tipe spesifik olduğundan, diğer tiplere karşı koruyucu değildir. Sadece HPV 16 ile HPV 31, HPV 33, HPV 58 ve de HPV 18 ile HPV 45 arasında nötralizan epitopların ortak kullanımı sonucu çapraz koruma olmaktadır (27).

Terapötik aşılama amaç, hücresel immunitenin uyarılmasıdır. Aşı ile CD4 ve CD8 hücrelerinin uyarılması sonucu sitotoksikite ve sitokinler aracılığıyla, viral DNA'yı integre etmiş E6 ve E7 proteinlerini aşırı üreten infekte hücreler yıkılır. Terapotik aşı etkenle temas sonrasında, düşük dereceli hastalıkta ve yüksek dereceli intraepitelyal kanserde etkili olmalıdır. Aşılarla yenilmesi güç olan problemler; CIN 2/3 ve invaziv kanserlerde neoplastik fenotiple ilişkilidir. Buna dayanarak terapötik aşılama cevapsızlık ile tam ve tama yakın iyileşmeye kadar çeşitli sonuçlar elde edilebilir (28).

Glaxo Smith Kline'in bucalovirus rekombinant teknolojisi kullanarak geliştirdiği aşı olan "Cervarix", onaylanmış olup 55 ülkede uygulanmaktadır. Faz 3 çalışmalarında Kuzey Amerika, Latin Amerika, Asya ve Avrupa'da 18.000'in üstünde kadın aşılanmıştır ve 27 aylık takip süresi içinde yeni enfeksiyona karşı % 92, persistan enfeksiyona karşı % 100 koruma sağlamıştır (29,30).

Merck Sharp & Dome ilaç firmasının üretilen, rekombinant maya teknolojisi esaslı "Gardasil" adlı HPV 6, 11, 16, 18 tiplerini içeren L1 VLP aşısı ise kuadriyalan bir aşı olup faz 3 çalışmaları tamamlanmıştır. Bu aşı ile 33 ülkede 25.000 kadın aşılanmış ve aşının persistan enfeksiyonu önlemede %100 etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Villa ve arkadaşları çalışmalarında, 15-26 yaş arasındaki 12.000 kadını aşılamış ve HPV 16/18'e karşı CIN I /CIN II gelişimini de %100 önlediğini göstermişlerdir. Gardasil 15.01.2007 tarihinde ruhsat alıp ülkemizde de satışa sunulmuştur (31).

CDC İmmünizasyon Komitesi'nin önerilerine göre, HPV aşısı 3 doz olarak ve ikinci ile üçüncü dozları ilk dozdan 2 ve 6 ay sonra yapılmalıdır. Virus, her kadında enfeksiyona ve buna bağlı olarak kansere neden olabildiğinden, HPV aşısı için bir risk grubu söz konusu değildir. Hedef 9-26 yaş grubundaki her kadının mümkünse ilk cinsel ilişkiden önce, değilse mümkün olan en kısa zamanda aşılanmasıdır(32). Aşı, tüm HR-HPV tiplerini içermediğinden, aşılanan kadınların da rutin smear takiplerini yaptırmaları gerekmektedir.

Aşının erkeklerde HPV'na bağlı penil ve anal kanserlerde etkili olabileceği düşünülse de henüz bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır. Aşının gebelikte kullanılmaması önerilmektedir (33).

MATERYAL VE METOD

Şubat 2009 - Haziran 2009 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji polikliniğine jinekolojik şikayetlerle başvuran hastalardan rutin Pap smear ve HPV DNA için örnekler alındı. İntraepitelyal lezyonu olmayanlar ile birlikte LSIL, HSIL ve ASCUS tanısı alanlardan elde edilen servikal sürüntü örneklerinde HPV DNA'nın varlığı araştırıldı ve tespit edilen HPV tiplerinin insidansı belirlendi. Prekanseroz lezyonları olan hastalarda aynı zamanda kolposkopik değerlendirme yapıldı. Sonuçlar değerlendirilirken sigara kullanımı, cinsel aktivitenin süresi, kontraseptif yöntem kullanımı, yaş, multiparite gibi faktörler göz önünde bulunduruldu. Histerektomi geçirmiş olan olgular, gebe olanlar ve vaginal kanaması olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Vajinal smearlar, hastaların menstruasyon dönemi dışında, son 72 saat içinde koitus ve vajinal duş yapmamış, herhangi bir vajinal ilaç kullanmamış olgulardan alındı. Hastalar, jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Muayene spekulumu kuru olarak vajene yerleştirildi. Işık kaynağı altında serviksin portio vajinalis kısmı net olarak görüldükten sonra plastik süpürge tarzı smear fırçası ile servikal eksternal ostian (endoservikal kanala da girilerek), fırça, saat dönüş istikametinde 360° döndürülerek örnekler alındı. Alınan materyal lam üzerine yayıldı. Yayma sırasında fırçanın uzun eksenini lamın uzun eksenine paralel tutularak, nazik hareketlerle önce fırçanın bir yüzü, sonra diğer yüzü lam üzerine sürüldü. Alkol ile fikse edilerek incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji laboratuvarında Hematoksilin + Eozin boyası ile boyanıp Bethesda 2001 sistemi ile değerlendirildi.

Hastalardan muayene esnasında servikal HPV DNA'nın saptanması için reverse hybridization based GenID HPV-screening kiti kullanılarak sürüntü örnekleri alındı ve HPV DNA tarama ve tiplemesi yapılmak üzere hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Burada reverse hibridizasyon yöntemi kullanılarak HPV DNA tarama ve tiplemesi yapıldı.

Servikal HPV için örnek alma

Transport kitinin içindeki eküvyon endoservikal kanal içinde (1/2 - 1 cm) 10-30 saniye 360 derece döndürülerek örnek alındı ve vagen mukozasına değdirilmeden çekilip taşıyıcı besiyerini içeren tüpe yerleştirildi. Tüpün bittiği yerden eküvyon kırılarak kapağı kapatılıp 15-30 dakika içinde hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi.

Smear sonuçlarında preanseröz lezyon (ASCUS, LSIL, HSIL) saptanan hastalarda , kliniğimizde Leisegang marka BG/LED model, teaching monitor bağlanabilen binoküler kolposkop ile serviks incelendi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu, serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3-5 lik asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60 saniye beklenildi ve ardından küçük ve büyük büyültmelerde serviks yeniden tarandı. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Anormal kolposkopi bulgusu saptanan olgularda, kolposkopik yönlendirilmiş biyopsi alındı. Biyopsi parçaları alkol içinde laboratuara gönderildi. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre hastalara takip veya tedavi kararı verildi.

Daha sonra hasta bilgi ve bulguları, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik paket programına kaydedildi. Tanımlayıcı istatistikler için, değişken sürekli olduğunda, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Kesikli değişkenler için ise frekans ve oranlardan yararlanıldı. Çarpaz tabloların karşılaştırılmasında, Khi-Kare ve Yates düzeltmeli Khi-Kare testleri kullanıldı. İki bağımsız grup ortalamalarını karşılaştırmak için Student's t testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, anlamlılık, $p < 0.05$ olduğunda önemli farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamızın verilerini polikliniğimize başvuran, 20-54 yaşlar arasındaki toplam 60 kadın olgu oluşturmaktadır. Olguların tanımlayıcı özelliklerinden yaş, evlilik süresi ve son doğumdan sonra geçen süre değişkenlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ($\bar{x} \pm SD$) Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo1. Olguların, yaş, evlilik süresi ve son doğumdan sonra geçen süreye göre dağılımı

GRUP (n:Olgu Sayısı)	Yaş ($\bar{x}$: Ortalama $\pm$ SD: Standart Sapma)	Evlilik süresi ($\bar{x} \pm SD$)	Son doğum ($\bar{x} \pm SD$)
NORMAL (n:30)	37,70 $\pm$ 7,52	16,95 $\pm$ 9,00	7,02 $\pm$ 6,01
HSIL LSIL ASCUS (n:30)	38,90 $\pm$ 9,58	19,43 $\pm$ 9,69	7,40 $\pm$ 5,59
TOTAL (n:60)	38,30 $\pm$ 8,56	18,19 $\pm$ 9,36	7,21 $\pm$ 5,76

Tablo 1. incelendiğinde, premalign lezyonu olan 30 olgunun yaş ortalaması 38.90 $\pm$ 9.58, smear sonucu normal olan 30 olgunun yaş ortalaması ise, 37.70 $\pm$ 7.52 idi. Student’s t testi ile yapılan analizde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (t=0.539, p=0.592).

Ortalama evlilik süresi, smear sonucu normal olan grupta 16.95, smear sonucu premalign lezyon gelen grupta ise 19.43 sene idi. Evlilik süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (t=1.028, p= 0.308).

Son doğum tarihinden sonra geçen süre, smear sonucu normal olan olgularda, ortalama 7.02, smear sonucu premalign lezyon olarak rapor edilen grupta ise 7.40 sene idi (Tablo1).

Son doğum üzerinden geçen süre karşılaştırıldığında Tablo 1’de görüldüğü gibi lezyonların gelişimi açısından premalign grup ile normal grup arasında t testi kullanılarak yapılan istatistiksel hesaplamada anlamlı bir fark saptanmamıştır (t: 0,25, p:0,250).

Tablo 2. İlk cinsel aktiviteye başlama yaşı açısından grupların karşılaştırılması

Grup	Sayı (n)	İlk Cinsel Aktivite yaşı ($\bar{x} \pm SD$)
Smear: Normal	30	20,75±5,03
Smear: Premalign	30	19,46±3,03

t :1,196 p: 0 ,237

Cinsel aktiviteye başlama yaş ortalaması, kontrol grubunda 20.75 ± 5.03 , premalign lezyonu olan grupta 19.46 ± 3.03 idi (Tablo2). Bu değerler incelendiğinde, cinsel aktiviteye başlama yaşı ile premalign ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (t testi, $p>0.05$).

Tablo 3. Cinsel ilişkiye başlama yaşının gruplara göre dağılımı

Cinsel ilişki başlama yaşı	Normal sitoloji (n)	Premalign sitoloji (n)
15-20 y.	18	19
21-25 y.	8	10
26-30 y.	2	1
30+ y.	1	1

$\chi^2 = 0.516$ p= 0.915

Gruplar, cinsel aktiviteye başlama yaşı açısından değerlendirildiğinde; Premalign lezyonu olanlarla, normal grup Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır.

Tablo 4. İlk cinsel ilişkiye başlama yaşı açısından HPV(+)lığı

Olgular		HPV DNA(-) (n)	HPV DNA(+) (n)
İlk cinsel ilişki yaşı	15-20 y	16	21
	21-26 y	12	8
	27 + y	2	1
Total		30	30

$$\chi^2 = 0.809 \quad p=0.405$$

HPV DNA(+)’liğinin , ilk cinsel ilişkiye başlama yaşı açısından olgular arasında dağılımına bakıldığında ; Olguların %35’inde 20 yaş altında saptanmıştır. Ancak gruplar arasında HPV pozitifliği ile ilk cinsel ilişkiye başlama yaşı arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Tablo 5. Grupların, kontrasepsiyon yöntemi uygulamalarına göre dağılımı

Olgular		Smear: Normal (n)	Smear: Premalign Lezyon(+) (n)	Total (n)
Kontrasepsiyon	Yok	11	9	20
	Var	19	21	40
Total		30	30	60

$$\chi^2 = 0.10 \quad p=1.00$$

Tablo 5’den de anlaşılabileceği gibi, Khi-Kare testi ile yapılan hesaplamada, premalign lezyonu olanlar ile olmayanlar arasında kontraseptif kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Grupların sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

Olgular		Smear: Normal (n)	Smear : Premalign Lezyon (+) (n)	Total (n)
Sigara Kullanımı	Yok	21	23	44
	Var	9	7	16
Total(n)		30	30	60

$$\chi^2=0.001 \quad p= 1.00$$

Premalign lezyonu olan ve olmayan gruplar arasında sigara kullanımı açısından Yates düzeltilmeli Khi-Kare testi ile analiz edildi. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Grupların, HPV tipleri açısından dağılımı

<i>Olgular</i>		<i>Smear: Normal (n)</i>	<i>Smear: Premalign Lezyon (n)</i>	<i>Total (n)</i>
HPV	Negatif	20	9	29
	HRHPV	9	15	24
	LRHPV	1	6	7
	Total	30	30	60

$$\chi^2=9.244 \quad p=0.01$$

Prekanseröz lezyonu olanlar ve prekanseröz lezyonu olmayanlar olarak ayrılan iki grup, HPV pozitifliği bakımından karşılaştırıldığında, yapılan Ki-Kare testinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Premalign lezyonu olanların HRHPV pozitifliği %50 olarak saptandı. Tüm çalışma grubunda toplam HPV DNA pozitifliği %51.66 olarak saptandı. Smear sonucu normal olan olgularda HPV DNA pozitifliği %33.33 olarak bulundu. Smear sonucu normal, HPV pozitif olguların çalışma grubu içindeki oranı %16.66 olarak bulundu. Smear sonucu normal olguların 9(%30)'unda HRHPV pozitif saptandı. Tüm çalışma grubuna bakıldığında HRHPV pozitifliği %40 olarak saptanmıştır.

Tablo 8. HPV (-) ve HPV (+) Olguların Yaş Grupları Arasındaki Dağılımı

		HPV			Total
		Negatif	HR-HPV	LR-HPV	
Yaş	20-25	2	1	0	3
	26-30	5	2	1	8
	31-35	6	7	2	15
	36-40	5	4	0	9
	41,00	12	10	3	29
Total		30	24	6	60

Tablodan anlaşılacağı gibi çalışmamızda HPV (+) ‘liği en sık 31-35 yaşları arasındaki 9(%15) olguda ve 41 yaş üstü 13(%21.66) olguda saptandı.

Tablo 9. HPV tiplerinin smear sonuçlarına göre dağılımı

HPV	Normal Sitolojik Bulgular gösteren Smear (n)	HSIL + LSIL (n)	ASCUS (n)
Negatif	20	4	5
HRHPV	9	14	1
LRHPV	1	2	4

$$\chi^2 = 21.62 \quad p < 0.001$$

Smear sonuçlarında “Normal”, “HSIL+LSIL” “ASCUS” dikkate alındığında; HPV negatifliği ile, onkojenite (düşük veya yüksek) olması arasında önemli bir fark olduğu Ki-Kare testi ile belirlendi (p<0.001).

Tablo 10. Premalign lezyonu olan olguların kolposkopi bulgularına göre dağılımı.

Premalign Lezyonu Olan Olgular		Sayı (n)	%
Kolposkopi	Anormal	25	83,33
	Normal	5	16,66
	Total	30	100,0

Premalign Lezyon saptanan olgularda eş zamanlı anormal kolposkopi bulgusu saptanma sıklığı %83.3 olarak saptanmıştır.

Tablo 11. Kolposkopi bulgularına göre olguların HPV tiplerine göre dağılımı

		HPV (n)			Total(n)
		Negatif	HR-HPV	LR-HPV	
Kolposkopik bulgu	Anormal	8	18	5	31
	Normal	22	6	1	29
	Total	30	24	6	60

Anormal kolposkopi bulgusu olan 31 hastanın 18'inde (%58.06) HR-HPV saptandı. Yine bu grupta 8 olguda (%25.80), HPV (-) olduğu halde anormal kolposkopi bulgusu saptandı. Kolposkopik olarak normal bulgular gösteren 6 (%20.68) olguda HR-HPV (+) saptandı.

Tablo12 . Premalign lezyonu olan HPV+ olguların kolposkopi bulgularına (asetobeyaz epitel, punktuasyon, mozaizm, lökoplaki, anormal damarlanma) göre dağılımı

Premalign Lezyonu olan HPV (+)Olgularda Anormal Kolposkopik Bulgu Dağılımı	Sayı	%
Bulgu yok	4	18,18
1 Bulgu	6	27,27
2-3 Bulgu	9	40,90
4 ve + bulgu	3	13,63
Total	22	100,0

Smear sonucu premalign olup da, HPV(+) olgular arasındaki Anormal kolposkopik bulguların dağılımına bakıldığında , %40.90 oranla hastalarda 2 -3 bulgu saptanmaktadır.

TARTIŞMA

Serviks kanserinin yavaş doğal seyri, displastik lezyonların erken tanınmasında ve invaziv kansere progresyonun önlenmesinde tarama programlarının önemini göstermektedir. Hastalığın hafif displazi ile başlayıp invaziv kansere ilerleme göstermesinin en önemli kanıtlarından birisi, servikal displazinin 20' li yaşlarda, karsinoma in situ'nun 25-35'li yaşlarda ve invaziv hastalığın 40 yaşından sonra görülmesidir (5).

Çalışmamızda; smear sonucu normal olan grup ile premalign lezyonu olan grup arasında, yaş, evlilik süresi ve son doğum üzerinden geçen süre açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 1). Bu durum olguların jinekolojik şikayetleri olmadan muayeneye veya rutin jinekolojik kontrole gelmemeleri ile açıklandı

Çalışmamızda tüm olgularda, evlilik süresi ile cinsel ilişki süresi aynı kabul edilmiş ve premalign lezyon gelişimi ile cinsel ilişki süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 1). Bu durum bölgenin sosyoekonomik düzeyi ile ilişkilendirildi. Premalign lezyonu olanlar ile smear sonucu normal olan olguların ilk koitus yaşları incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2). Cinsel ilişkiye başlama yaşı ile normal ve premalign sitolojiye sahip olma arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 3).

Yapılan bir çalışmada erken koitus yaşının HPV enfeksiyonu için risk faktörü olabileceği, HPV DNA (+) olguların % 75.6'sında ilk koitus yaşının <20 ve %24.4'ünde ise >20 olduğunu bildirilmiştir (39). O'Keefe ve ark. (50) ise, 16-19 yaşlar arasındaki seksüel aktif kadınları dahil ettikleri çalışmalarında, ilk koitus yaşı ile HPV DNA arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ilk cinsel ilişkiye başlama yaş grupları ile HPV DNA (+) liği karşılaştırıldığında; anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4). Çalışmamızda HPV DNA (+) hastaların 21 (%70)inde koitus yaşı <20 olarak saptandı.

Olguların kontraseptif yöntem kullanımına bakıldığında; %66.66 kontraseptif yöntem kullanırken %33.33 kullanmamaktadır. Kontraseptif yöntem kullanımı ile, smear sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında premalign lezyon gelişimi açısından fark bulunmadı (Tablo 6). Ancak, sigaranın servikal premalign lezyon oluşumunda ko-faktör olduğu bilinmektedir. Bu durumu inceleyebilmek için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

HPV tipleri karşılaştırıldığında; premalign grupta, yüksek onkojenik HPV oranının artmış olduğu görülmektedir (%50)(Tablo 7.) Sharifah ve ark. (33) çalışmasında ise bu oran %92 olarak rapor edilmiştir. Bu yüksek oran, çalışmanın yapıldığı ülke, bölge, sosyal yaşam ve cinsel yaşam alışkanlık ve gelenekleri ile ilişkili olarak değerlendirildi.

İran'dan bildirilen bir çalışmada, normal servikal sitoloji gösteren hastalarda, HPV DNA pozitiflik oranı % 13 olarak bulunmuştur (34). Çin'den bildirilen bir çalışmada, normal servikal sitoloji gösteren 16.803 olguda HPV prevalansı % 14.40 olarak bildirilmiştir (35). Yine 2007 yılında yapılan Rusya, Belarus ve Litvanya'yı içine alan bir çalışmada HPV prevalansı tarama grubunda % 27.20 olarak bildirilmiştir (36). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada normal servikal sitolojik bulgulara sahip olan kadınların % 23.60'ında HPVDNA (+) olarak gösterilmiştir (37). Çalışmamızda, toplam HPV-DNA pozitifliği %51.66 idi. Pap-smear testinde hücresel değişiklik saptanmayan olgularda ise, HPV-DNA pozitifliği %33.33 bulundu (Tablo 7).

Ülkemizde 2007 yılında, 1353 kadın taranarak yapılan bir çalışmada olguların % 20'sinde HPV virusu saptanmış olup, %0.7'sinde HPV'nin neden olduğu preinvaziv lezyonlar tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %35 olarak bulunmuştur(Tablo 7).Türkiye için servikal HPV kolonizasyon sıklığı % 2.1 olarak belirtilmektedir (38).

Yukarıda belirtilen farklı ülke ve farklı oranlarla birlikte ülkemizde yapılan çalışmada %20 HPV pozitifliği saptanmış olduğu halde bizim çalışmamızda HPV DNA pozitifliğinin %51.6, HRHPV pozitifliğinin ise %40 gibi çok yüksek bulunması açıklanması gereken bir durumdur. Yüksek oranların nedeni olarak; HPV geçişini de sınırlandıracak bir korunma yönteminin (prezervatif) kullanılmadığı, olguların ve eşlerinin cinsel yaşamlarının farklı olduğunu (multipl cinsel partner), kocaların ailelerinden uzakta ve değişken yerlerde çalışmaları, özellikle bazı bölgelerde giderek artan yabancı uyruklularla ilişkiler, kapalı toplumlarda gizlenen aileiçi cinsel yaşam, erkeklerde ilk cinsel yaşam deneyimini kazandıkları hayat kadınlarının CYBH yönünden yeterince takip ve kontrol altında olmayışları vb. nedenlerin ayrıca dikkatle incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, HPV (+) ve smearı normal hastaların oranı %16.66 bulunmuştur(Tablo 7). Bu hastalar değerlendirilirken; smearın yeterli örneklem sağlayıp sağlayamadığı, sito-patolog yorum farklılıkları, HPV ile yeni karşılaşmış olma nedeni ile sitolojik değişiklikler için yeterli zaman geçememiş olması gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

HPV pozitifliğinin, yaşla ters korelasyon gösterdiği, genel HPV prevalansının, 30 yaş üstündeki kadınlara göre genç kadınlarda (18-25 yaş) daha yüksek olduğu, ilerleyen yaşla birlikte prevalansın düştüğü bildirilmektedir(1). Çalışmamızda HPV pozitifliği en sık 31-35 (%15) ve 41yaş ve üzeri(%21.66) olgularda saptanmıştır (Tablo 8). Genç yaş grubundaki HPV pozitifliğinin, her iki cinsin, cinsel davranış ve alışkanlıkları ile ilgili olduğu, oysaki ilerleyen yaşla birlikte erkeğin cinsel davranış ve alışkanlıklarındaki muhtemel değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, normal sitolojiye sahip kadınlar arasında %30 HR-HPV (+) saptanmıştır(Tablo 7). Chan ve ark. (32) yaptığı çalışmada, normal sitolojiye sahip 680 kadından 55'inde (%8.10) HR-HPV saptanmıştır. En yüksek prevelans gösteren HR-HPV tipleri, 21-30 yaş grubunda saptanmış, ileri yaş gruplarında ise prevalansda azalma olduğu görülmüştür. Polat ve ark. (40), yapmış oldukları çalışmada, HPV için risk faktörlerinden olan yaş ile HPV arasında pozitif ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde iki sene önce yayınlanan bir çalışmada HPV enfeksiyonunun en fazla 16-20 yaş arasında görüldüğü bildirmektedir (41). Yapılan diğer araştırmalarda, HPV DNA pozitiflik oranının < 25 yaş olgularda %32-64 olmasına karşın, ≥45 yaş grubunda bu değerlerin %2.80-4 olduğu bildirilmiştir (42). Yapılan bir çalışmada, 17-30 yaş arasında HPV DNA pozitifliği %38 olarak bulunurken, >55 yaş grubunda %5.10 olarak saptanmıştır (39).

ABD'de yapılan HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği bir çalışmada, HPV prevalansı 14-19 yaşları arasında %24.50, 20-24 yaş arasında %44.80, 25-29 yaş arası %27.40, 30-39 yaş arası %27.50, 40-49 yaş arası %25.20 ve 50-59 yaş arasında %19.60 olarak bulunmuştur (43). Bu bilgilerden, HPV prevalansının 20-24 yaş arasında en yüksek olduğu görülmektedir. Bu da cinsel aktivitenin en yoğun olduğu dönemle uyumlu olup 40 yaştan sonra azalan koitus frekansı ile prevalans da azalmaktadır.

Çalışmamızda HSIL, LSIL ve ASCUS gibi smear sonucu pozitif olan olgularda, HPV-DNA pozitifliği sırasıyla; % 85, %76 ve %50 olarak bulundu. Smear sonucu normal gelen grupta ise %30 HPV-DNA pozitifliği saptandı. Abalı ve ark. (46) çalışmasında, HPV DNA pozitifliğini HSIL grubunda %100, LSIL grubunda %14.20 ve ASCUS grubunda ise %13.50 olarak bildirmişlerdir. Kandışer ve ark. (47) çalışmasında, HR-HPV pozitiflik oranlarını, LSIL grubunda %17.30, HSIL grubunda %44.40 olarak saptamıştır. Sitolojisi HSIL rapor edilen HR-HPV

pozitif olgularda, servikal biyopsi histopatolojisinde % 100 oranında servikal intraepitelyal neoplazi ve daha ağır displastik değişiklikler saptanmış olup, bu oran HR-HPV negatif olgulardan (%23.50) daha yüksek bulunmuştur. Bao ve ark. (35), çalışmalarına dahil ettikleri; 1653 HSIL, 958 LSIL ve 16803 normal servikal sitolojiye sahip olguda, HR HPV DNA prevalansını sırasıyla % 81, %72.90, ve %14 olarak bildirmişlerdir .

Bir başka çalışmada, HSIL veya kanser tanısı alan 61 hastanın %55.73'ünde HPV 16 ve/veya HPV 18'i izole edilmiş, bu oranı ASCUS grubunda %7.90, LSIL grubunda ise % 22 olarak bildirilmiştir (48). Çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak, HSIL ve LSIL grubundaki HPV DNA pozitifliği, ASCUS grubundaki pozitiflikten anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 9, $\chi^2=21.62$ p<0.001).

Çalışmamızda, pap smearde hücresel değişiklik saptanmayan 30 olgudan dokuzunda HR-HPV pozitif olarak bulundu. ASCUS grubunda ise beş olguda HPV DNA pozitifliği tespit edilmiş, bunlardan biri HR-HPV, diğer dördü ise LR-HPV olarak bulunmuştur (Tablo 9). Ancak, HPV DNA pozitif olgu sayımızın sınırlı oluşu, HPV tipleri için ileri düzeyde bir irdeleme yapmaya imkan vermemiştir. 8 senelik bir süreci kapsayan prospektif bir çalışmada, HR-HPV (+) LSIL'li hastaların %30'unun 3 yıl içerisinde HSIL'a ilerlediği gösterilmiştir (31).

Çalışmamızda, premalign lezyonu olan olguların kolposkopik incelemesinde, %83.33 'ünde anormal kolposkopik bulgu saptandı (Tablo 10). Bu sonuçlar, beklenen bir durum olup, kolposkopi ve smear'ın birbirini tamamlayan yöntemler olduğunu göstermektedir.

Anormal kolposkopi bulguları olan hastalardaki HPV dağılımına bakıldığında; %58.10 HR-HPV, %16.12 LR-HPV pozitifliği saptanmıştır (Tablo 11). Aynı zamanda HPV DNA(-) olmasına rağmen anormal kolposkopi bulgusu saptananların oranı ise %25.80 idi. Bu olgularda neden, HPV dışında diğer viral ajanlarla ilgili olabileceği gibi skuamöz metaplaziye bağlı da olabilir. Carta ve ark.nın (49) yaptığı çalışmada, HPV enfeksiyonu olan hastalarda anormal kolposkopi bulgusu %83.40 olarak bildirilmiştir.

Raksha ve ark.(44), anormal kolposkopik bulgu gösteren 56 olgunun 12(%21.42) sinde ve normal kolposkopik bulgu gösteren olguların ise %4 ünde HPV 16-18 saptandığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ise, Tablo 11 de görülebileceği gibi , anormal kolposkopi bulgusu gösteren olgularda HR-HPV oranı %58.10 iken, normal kolposkopik bulgu gösteren grupta ise bu

oran %20.68 idi(Tablo 11). Bu durum hastalarda, HPV ile temasın yeni olabileceğini ve histolojik değişiklik oluşturmada saptanmış olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda, HPV ile infekte hastalarda birden fazla anormal kolposkopi bulgusu saptanmıştır (Tablo 12). Bu durum, HPV enfeksiyonunun hastalarda, multipl lezyonla karakterize olduğunu düşündürmektedir. Ji ve ark. (45) yaptıkları çalışmada, HPV enfeksiyonu saptanan olgularda kolposkopik incelemede multisentrik lezyon saptamışlardır. Lezyonlara, en sık transformasyon zonunda rastlanmıştır.

Tüm dünyada, tarama testi olarak yaygın kullanılan Pap-smear yöntemi ile, premalign lezyonların erken tanı ve tedavisi ve sonuçta da serviks kanserinin önlenmesi mümkün olmuştur. Smear testinin bir tarama testi olduğu unutulmamalı ve tek bir smear sonucuna göre tedavi yapılmamalıdır. Smear ve kolposkopi birbirlerine alternatif değil, birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Günümüzde iyi bilinen, HPV–serviks kanseri ilişkisi nedeni ile HPV DNA’yı tespit edip tipini belirlemenin klinik ve epidemiyolojik açıdan önemi açıktır. Serviksten alınan biopsi örneklerinde düşük ve yüksek onkojenik risk taşıyan HPV DNA’ nın tespiti, serviks kanseri gelişiminin tahmininde veya kanser öncesi değişikliklerin gösterilmesi ile uygun tedavi ve takip protokolünün planlanmasında önem taşımaktadır.

Gelişmiş ülkelerin çoğunda, preinvaziv servikal lezyonların tespiti ve tedavisi ile kanser gelişimi önlenabilmektedir. Sitolojik takibin serviks kanseri riskini azaltmada etkin bir yöntem olduğu bilinmektedir. Ancak, hafif derecede sitolojik bozukluklar gösteren kadınlarda da ileride ciddi lezyonlar ortaya çıkabilir. Bu nedenlerle, servikal karsinogenezisin değişik basamaklarında, erken ve duyarlı/özgün yöntemlere ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Serviks kanseri, tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de kadın genital kanserleri içinde önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serviks kanseri için majör risk faktörünün HPV olduğunu göstermektedir. Serviks kanserinde, invaziv kanser gelişinceye kadar iyi tanımlanmış bir preinvaziv sürecin varlığı ve serviksin kolayca gözlenebilir olması, serviks kanserini önlenabilir kılmıştır. Değişen derecelerde servikal displazinin görüldüğü, servikal intraepitelyal neoplazi döneminde, sitolojik tarama, HPV DNA tarama ve tiplemesi, kolposkopik inceleme ve servikal doku örneklerinin histopatolojik incelemesi ile servikal kanser gelişiminin önlenmesi mümkündür.

Bu çalışmada, hastaların servikal örneklerinden yapılan Pap-smear sonuçlarıyla, kolposkopik bulgular ve HPV birlikteliği araştırılmıştır. Sonuç olarak, tanı ve taramaya yönelik yöntemlerin kombine kullanımının önemi gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Patnick J. Cervical cancer control in Europe.CME Journal of Gynecologic Oncology 2000;5p:8-12.
2. Patnick J. Cervical screening programme. J Med Screen 1999;6:57.
3. Foltz AM, Kelsey SL, Annual Pap test: dubious policy success Mulbank Mem Fund&Health Soc 1978;54:426-62.
4. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı.1. baskı. Ankara 2005.
5. Hatch KD. Handbook of colposcopy. Diagnosis and treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. Boston:Litle, Brown and Co 1989;sf 7-19.
6. Atasü T, Aydınli K. Jinekolojik Onkoloji; 2. baskı,1999 (sf 178-259).
7. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji; 2. baskı, 2001 (sf 249-54).
8. Hill EC, Pernoll ML. Benign disorders of the uterine cervix in:Current Obstet Gynecol diagnosis& treatment Eds. Decherney AH.Pernoll ML. Connecticut, Appelton&Lange, 8. edit.1994;731-43.
- 9 . Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O Connor D. The 2001 bethesda system terminology for reporting results of cervikal cytology. JAMA, April 24, 2002-Vol 287:2114
- 10.Berkman S., Ermiş H., Servikal intraepitalial neoplazi Ed: Atasu T., Aydınli K. Jinekolojik Onkoloji 2. baskı Logos Kitabevi. İstanbul 1999: 239-60.
11. Cheng X , Bian X , Lang J ,Gai M , Liu X , Zhang J , Liu M. Papanicolaou test in pregnancy ;Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2000 Apr ; 22 (2) : 174-6
12. APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. In Beckman CRB et al, editors. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 547-65.
- 13.Raab SS, Hart AR, D'Antonio JA, Grzybicki DM. Cinical perception of disease probability associated with Bethesda system diagnoses. Medscape General Medicine (serial online) 2001; 1(1) : [11 screens]. Available from: URL: [http:// www.medscape. com/viewarticle/406859](http://www.medscape.com/viewarticle/406859)

14. Banks E. Highlights in gynecology from the annual meeting of the American College and Obstetricians and Gynecologists. Medscape General Medicine (serial online) 2002 June; 1(1): [5screens]. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle / 43433>
15. Dısaia J. Philip, Creasman T. William.; Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı (sf 3-61, 633)
16. Berek S.J., Adashi E.Y., Hillard A.P.; Novak Jinekoloji; 1998; birinci baskı (sayfa ; 435, 458_1111)
17. Akhan E S. Ülkemizde servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri Ankem Dergisi 2007. Cilt 21, Ek 2, S: 96-8
18. Yarkın F. Human Papillomavirus: Patogenez ve İmmunité. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Kongre kitabı) S:234-236
19. Cancer and Pregnancy. Creasman W.T., Ann NY Acad Sci;2001 Sep;943:281-6
20. Bibbo M, Wied G.L., Keebler C.M.; Evaluation of the endocrinologic condition of the female genital tract by exfoliative cytology. in: Compendium on Diagnostic Cytology. Eds. Wied G.L., Keebler C.M., Koss L.G., Patent S.F., Rosenthal D.L. Chicago, International Academy of Cytology (TOC). 7th edit. 1992, 44-51
21. Kışnişçi H., Gökşin E., Durukan T.; Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; 1996; birinci baskı (sf; 885-87)
22. Ağaçfıdan A. İnsan Papilloamvirusları. I. Ulusal Viroloji Kongresi 21-25 Eylül 2003 Kongre Kitabı S: 90-3
23. Stanley M. HPV Vaccine 2006; 24 (Suppl 1):sf:16-22
24. Salman N. İnsan Papillomavirus Aşısı. Aknem Der 2007; 2 (1) ek 2: 99-101
25. Stanley M. HPV Vaccine 2006; 24 (Suppl 1):sf:16-22
26. Ustaçelebi Ş. İnsan Papillomavirus Aşısı XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı sf: 237-42
27. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine, N England J Med 2002; 347(21):1645-51
28. Stanley MA. HPV vaccines Best practice and research, Clin Obstet Gynaecol 2006; 20(2):1-15

- 29 . Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 viruslike particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial, *Lancet* 2004;364(9447):1757-65
 30. Koutsky LA, Harper DM: Current Findings from prophylactic HPV vaccine trials, *Vaccine* 2006;24(Suppl 3) p:114-2154)
<http://www.gardasil.com.tr/secure/resources/circular/images/GARDASIL2.pdf>
 31. Ceyhan M.İnsan Papilloma Virusu (HPV) Aşısı Uygulamasında Ülkemizde Mevcut Problemler. *Aknem Dergisi* 2007;21(Ek 2)sf:102-104
 32. Chan PK, Chang AR, Yu MY, Li WH, Chan MY, Yeung AC, Cheung TH, Yau TN, Wong SM, Yau CW, Ng HK.*Int J Cancer*. 2009 Jul 8.
 33. Sharifah NA, Seenii A, Nurismah MI, Clarence-Ko CH, Hatta AZ, Ho NP, Rafae T, Adeeb N, Jamal R.*Asian Pac J Cancer Prev*. 2009 Apr-Jun;10(2)p:303-6.
- Prevalence of human papillomavirus in abnormal cervical smears in Malaysian patients
34. Ghaffari SR, Sabokhar T, Mollahajian H, Dastan J, Ramezanzadeh F, Ensani, Yarandi F, Mousavi-Jarrahi A, Mohageghi MA, Moradi A. Prevalence of human papillomaviruse genotypes in womwn with normal and abnormal cervical cytology in İran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006 Oct-Dec;7(4)p:529-32
 35. Bao YP, li N, Smith JS, Qiao YL; ACCPAB members. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta analysis. *İnt J Gynecol Cancer*. 2008 Apr; 18(1)p:71-9.
 36. Kulmaal SM, Shabalova IP, Petrovitchev N, Syrjänen KJ, Gyllensten UB, Syrjänen SM;NIS Study Group. Prevalence of the most common high-risk HPV genotypes among women in three new independent states of the former Soviet Union. *J Med Virol*.2007 Jun;79(6)p:771-81
 37. Kroupis C, Thomopoulou G, Papathomas TG, Vourlidis N, Lazaris AC. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens,Greece. *Epidemiol Infect*.2007 Jun 7;p:1-8 .

38. İnal M, Yıldırım Y,Özelmas I. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepitelyal neoplasia in Turkish women. *IJ.Gynecol Cancer* .2007 Nov-Dec;17(6)p:1266-70 .
39. Koyuncu E. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Haşvuran Hastaların Servikal Sitolojilerin Servikal Kanser Risk Faktörlerine Göre analizi –Normal ve Anormal Sitolojik Sonuçlarda Yüksek Onkojenik HPV Prevalansı Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006
40. Polat H, Yarkın F, Vardar MA, Serin MS, Köksal F.Servikal kanserli kadınlarda Human Papillomavirusu İnfeksiyonları ve Diğer risk Faktörlerinin Saptanması *İnfeksiyon Dergisi* 1996;10(1)p:13-9
41. Bilir N.Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı.Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Teknik Raporları No:03/2007
42. Güner H,Taşkıran Ç. Serviks kanseri Epidemiyolojisi ve HPV. *Ankem Dergisi* 2007; cilt 4 sayı 1 sf:11-19
43. Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, McQuillan G et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*.2007Feb 28;297(8)p:813-9
44. Raksha Arora, Arunaz Kumar, Bhupesh K. Prusty, Uma Kailash, Swaraj Batra, Bhudev C. Das *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 121, Issue 1, 1 July 2005, p:104-9
45. H.X. Ji, M. Yliskoski, M. Väyrynen, M. Hippeläinen, S. Syrjänen, K. Syrjänen *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 36, Issue 4, December 1991, p: 291-300
46. Abalı R, Bozkurt S, Arıkan İ, Şahin A, Erdener O, Özkılıç T, Erginç S, Midilli K. Serviksin Prekanseroz Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Sitoloji, Kolposkopi, Histoloji ve Human Papillomavirusun Yeri
47. Kandişer A, Şimşek T, Mutlu D, Peştereli E, Dilara Ö, Gültekin M. Sıvı bazlı taşıma sıvısına alınmış servikla örneklerde onkojenik HPV genotiplerinin PCRELİSa yöntemi ile saptanması. *Aknem Dergisi* 2007;p: 21(ek 1)
- 48 Chan PK, Li WH, Chan MY, Ma WL, Cheung JL, Cheng AF High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and

precancerous lesions. J Med Virol. 1999 Oct;59(2)p:232-8.

49. Carta G, Di Stefano L, Catellani Perelli A, Toro G, Moscarini M. Colposcopy, cytology and histology in the diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Clin Exp Obstet Gynecol. 1999;26(2)p:60-6.

50. O'Keefe Ej, Gardner A, Currie MJ, Garland S, Tabrizi S, Bowden FJ.

Prevalence of genital human papillomavirus DNA in a sample of senior school –

aged women in the Australian Capital Territory. Sex Health. 2006 May;3(2)p:91-4