



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**SERVİKSİN PREMALİGN VE MALİGN LEZYONLARININ
TANISINDA SMEAR, KOLPOSKOPİ ve HİSTO PATOLOJİ
KORELASYONU**

Dr. Mert Ulaş BARUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Ahmet KALE

DİYARBAKIR

2008

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Teşekkür	ii
Kısaltmalar	iii
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2–35
3. Materyal ve Metot	36
4. Bulgular	37–47
5. Tartışma	48–55
6. Özet	56–57
7. Sonuç	58
8. Kaynaklar	59–62

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, babacan tavırları ile hoşgörü ve disiplini öğreten Anabilim Dalı Başkanı'mız kıymetli hocam Prof. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU'na,

Bu tezin hazırlanmasının her aşamasında bana destek olan, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet KALE ye,

Asistanlık eğitimim süresince eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Talip GÜL, Doç. Dr. Ahmet YALINKAYA, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ERDEMOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Nurten AKDENİZ e

Kliniğimizde çalışan tüm hemşire, memur ve yardımcı sağlık personeline,

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni sevgiyle büyütüp, hiçbir maddi ve manevi desteği esirgemeyen kıymetli annem ve babama

Dr. Mert Ulaş BARUT

KISALTMALAR

A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri

ACS: American Cancer Society

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AGUS: Önemli Saptanamayan Atipik Glandüler Hücreler

AGH: Atipik Glandüler Hücreler

AIS: Adenokarsinoma In Situ

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASCUS: Önemli Saptanamayan Atipik Squamöz Hücreler

ASC-H: Yüksek Grade Lezyonun Dışlanamadığı Atipik Squamöz Hücreler

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasia

Cx: Serviks

CIS: Carcinoma In Situ

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DES: Di Etil Stil Bestrol

ECC: Endo Cervical Curettage

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HPV: Human Papilloma Virus

HSIL: High-grade Squamous Intraepitelial Lesion

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

LSIL: Low-grade Squamous Intraepitelial Lesion

NCI: National Cancer Institute(Ulusal Kanser Enstitüsü)

OK: Oral Kontraseptif

PAP: Papanicolaou

PCR: Polymerase Chain Reaction

RİA: Rahim İçi Araç

SCJ: Squamo Columnar Junction

TZ: Transformasyon Zonu

VIA: Visual Inspection of cervix after acetic acid application

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Serviksin preinvaziv lezyonları asemptomatik olmasına rağmen, spesik tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir. Erken evrede tanı konulduğunda, küratif tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. İntraepitelial hastalıklar, genellikle serviks, vajina ve vulvada oluşur. Hastalığın invaziv kansere dönüşmesini engellemek için erken tanı ve tedavi gerekmektedir. Serviks kanseri 20.yy başlarına kadar kadın genital organ kanserleri içinde ön sıralarda iken 1950 lerden sonra insidans ve serviks kanserinden ölüm %50 oranında azalmıştır. Serviks kanseri mortalitesindeki bu düşüş, servikal kanser taramasının jinekolojik muayenenin bir parçası olmasına bağlanmaktadır (1,2)

Günümüzde, kolposkop, serviks lezyonlarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra vulva ve vagina lezyonlarının değerlendirilmesinde de yararlı olduğu gösterilmiştir.

Geçen yüzyılda serviks kanseri A.B.D. ile birlikte dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi olarak bilinmekteydi. Etkin tarama programlarının yaygın kullanılması ile A.B.D.'de serviks kanseri görülmesıklığı azalmıştır. Bununla birlikte bu ülkede yılda 15.000 yeni kanser vakası orataya çıkmakta ve bunların yaklaşık 1/3'ü ise kaybedilmektedir. Ayrıca yılda 45.000 yüksek grade'li premalign lezyon tespit edilmektedir. A.B.D. dışında özellikle gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri hala yüksek oranlardadır. Yirminci yüzyılın sonlarında dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada serviks kanseri yer almaktadır(3,4). En önemli özelliği, uzun bir premalign döneme sahip olması ve uygun takip ve tedavi edilmeyen premalign lezyonların progresyon göstererek kansere ilerlemesidir. Bu nedenle, serviks kanseri gelişmeden, öncü lezyonların saptanması, bu amaçla toplumun asemptomatik dönemde taranması klinik açıdan önem taşımaktadır.

CIN insidansı, son 20 senedir genç kadınlarda artış göstermiştir (3). Servikal kanserin hemen hemen %80'i gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmakta olup bu ülkelerde servikal kanser, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerindendir (5,6). Servikal kanser birçok biyolojik özelliği düşük riskli Human papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonuna benzemeyen yüksek risk (onkojenik) HPV çeşitlerinin kalıcı enfeksiyonu nedeniyle oluşur(7,8).

Çalışmanın amacı; servikal neoplazinin erken tanısında smear ve kolposkopi, smear ve histopatoloji, kolposkopi ve sitoloji, kolposkopi ve histopatoloji arasındaki korelasyonun araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

I. SERVİKSİN ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ

A. SERVİKSİN ANATOMİSİ

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 os ile uterusu, external os ile vajinaya açılır. Eksternal os doğurmamış kadınlarda küçük, yuvarlak iken, doğum yapmış kadınlarda enine bir yarık olarak görünür.

Servikal stroma, serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin içinde bulunduğu 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 nodlara 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 uyarabilir ve bazen baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir (9).

B. SERVİKSİN EMBRİYOLOJİSİ

Kadınlarda genital kanal, başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır.

- Çölomik mezodermden kaynaklanan Müller Kanalları (Paramezonefrik kanal)
- Ürogenital Sinüs

Müller kanalları orta hatta birleşerek uterovaginal taslağı meydana getirirler. Tuba, uterus ve vagina 1/3 üst kısmı bu taslaktan gelişmiştir. Serviks epiteli, uterovaginal taslağın alt kısmından oluşmuştur. Serviksin intravajinal kısmı (portio vaginalis, exocervix) çok katlı skuamöz epitelle döşeli olup temelde vajen epiteli ile özdeşdir. Portio vaginalisin çok katlı skuamöz epiteli, geleneksel olarak bazal, parabazal, intermediate ve süperfisyel olarak adlandırılan çeşitli katlardan oluşmuştur. (5) Bazal kat tek sıralı küçük veya alçak silindirik, iri çekirdekli hücrelerden oluşup (1) ince bir bazal membran üzerine oturur. Aktif mitoz bazal tabakada gerçekleşir.

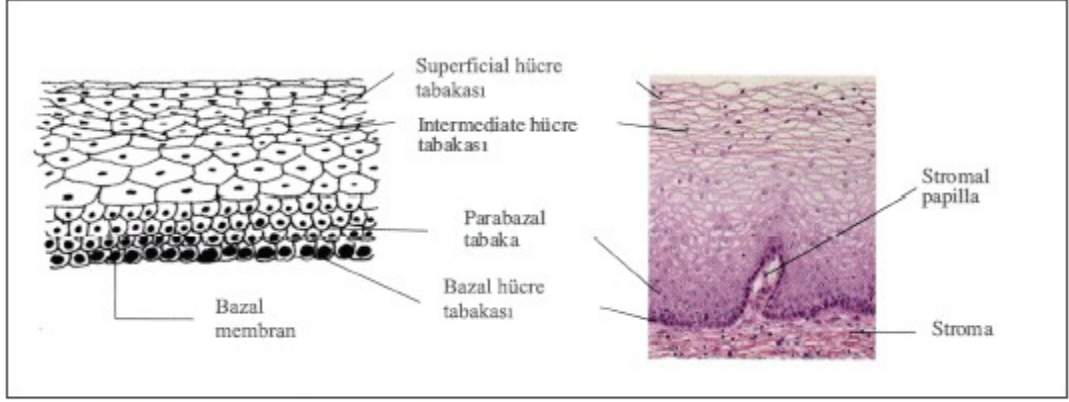
İri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşan çok sıralı parabazal hücre tabakası

ve sitoplazmaları glikojenden zengin, vakuolizasyon içeren, yassılaşılmaya başlamış hücre sıralarından oluşan intermediate (1).Katlar birlikte delikli hücre katını oluştururlar ki bu epidermisin aynı katıyla analogtur(5). Yassılaşılmış, bol sitoplazmalı, küçük piknotik çekirdekli, keratinizasyon gösteren hücrelerden oluşmuş süperfisyel hücre (1) tabakasının kalınlığı östrojen stimülasyonun derecesine bağlı olarak değişir. Epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar ve atrofik vajinitisdeki östrojenin tedavi edici etkisinden sorumludur. Portio vaginalisin normal epitelindeki glikojenin boyanması Schiller testinin temelini oluşturur (5). Endoservikal mukoza, dallanan katmanlar şeklinde düzenlenmiş olup (Plica palmatae) silindirik epitelle döşelidir. Tek sıralı olarak endoserviksi döşeyen bu epitelin ince, uzun, uniform yapıdaki hücreleri apokrin sekresyon yaparlar. Endoservikal guddeleri döşeyen epitel, yüzeyi döşeyen epitel ile aynıdır ve bu nedenle endoservikal müküs yapan sistem, glandüler bir yapı değil karmaşık bir şekilde kıvrılıp, katlanmış müsinöz bir zar olarak kabul edilir (1). Silindirik hücreler arasında yer yer salgı yapmayan titretili tüylü (siliyalı) hücreler görülür. Bunların başlıca görevi, endoservikal müküsün yayılmasıdır. Endoservikal yüzey epiteli ile döşeli olan yarıklar, metaplastik olay ile tıkanıp kör tüneller oluşturabilirler. Lokalize mukus birikimi ile epitelyal kistik bir yapı ortaya çıkar bu yapıya "Naboth Folikülü" denir (1).

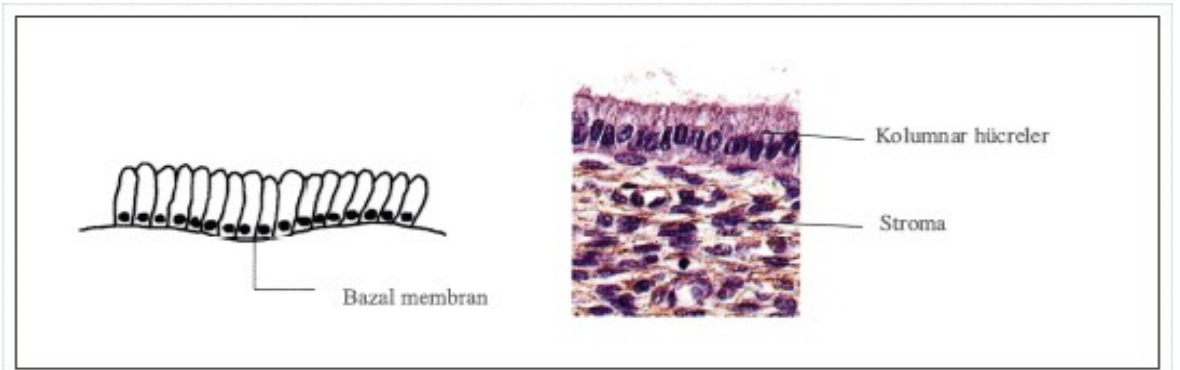
Servikal stroma ise çok katlı kas lifleri ve elastik doku olan bağ dokusundan gelişir.

C. SERVİKSİN HÜCRESEL YAPISI

Serviks, 2 tip epitelle kaplıdır. Bunlar, çok katlı squamöz epitel ve kolumnar epiteldir. Serviksin intravajinal kısmı vajen epiteli ile özdeş olan çok katlı squamöz epitelle döşelidir. Bu epitel, nonkeratinize, glikojen içeren hücrelerden oluşmuştur ve çok katlıdır.



Şekil 1: Çok katlı skuamöz epitel(x20)



Şekil 2:Kolumnar epitel

Epitel, altındaki stromadan bir bazal membranla ayrılır. Epitel sırasıyla bazal, parabazal, intermediate ve superfisial olarak adlandırılan çeşitli tabakalardan oluşur. Bazal hücre tabakası aktif mitozun olduğu kattır. Parabazal hücre tabakası iri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşur. İntermediate hücre tabakası, sitoplazmaları glikojenden zengin, vakuollü hücrelerden oluşur. Bazal tabakadan superfisial tabakaya doğru gittikçe hücrelerin sitoplazmalarında artma, çekirdek büyüklüğünde, dolayısıyla protein içeriğinde azalma görülür. Superfisial hücre tabakasında hücreler geniş sitoplazmalı, küçük çekirdeklidir. Bu özellik, asetik asit uygulamasının temelini oluşturur. Asetik asit, reversibl olarak hücresel proteinleri presipite ettiğinden normal epitele asetik asit uygulandığında, superfisial hücreler düşük miktarda protein içermeleri nedeni ile renk değişimi olmayacaktır.

Superfisial tabakanın kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar. Glikojenin boyanması, Schiller testinin temelini oluşturur. Intermediate ve süperfisial tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır.

Endoservikal kanal, çekirdekleri koyu boyanan, yüksek hücrelerin tek tabakasından oluşan kolumnar epitel tarafından döşenmiştir. Gözle muayenede damarlı, çarpıcı kırmızı bir alan olarak görünür. İnce, tek sıralı hücre tabakası altındaki stromanın renginin daha kolayca görünmesine izin verir. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumuyla sonuçlanan (bazen endoservikal gland olarak adlandırılır) çok sayıda invajinasyonlar oluşturur. Kolumnar hücreler, serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgırlar. Üst sınırında, uterusun gövdesinde endometrial epitel ile kaynaşırlar. Alt sınırında, SCJ'de skuamoz epitel ile karşılaşır. Arasıra, kolumnar epitelin polip şeklinde lokalize proliferasyonu, eksternal ostan dışarı çıkan kırmızımsı kitle şeklinde görünebilir. Kolumnar epitel glikojen üretmediğinden, lugol solüsyonu uygulamasından sonra renk değiştirmez veya ince film şeklinde iyot solüsyonu ile hafifçe rengi bozulmuş kalır.

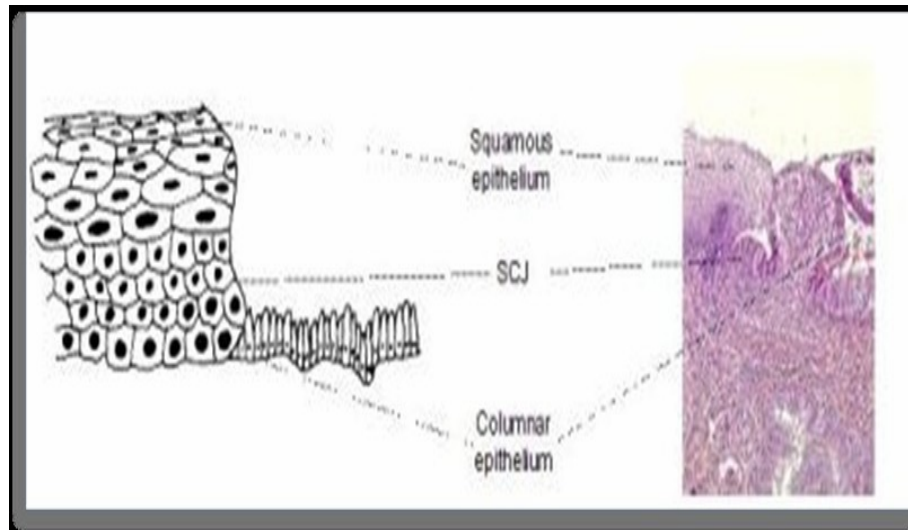
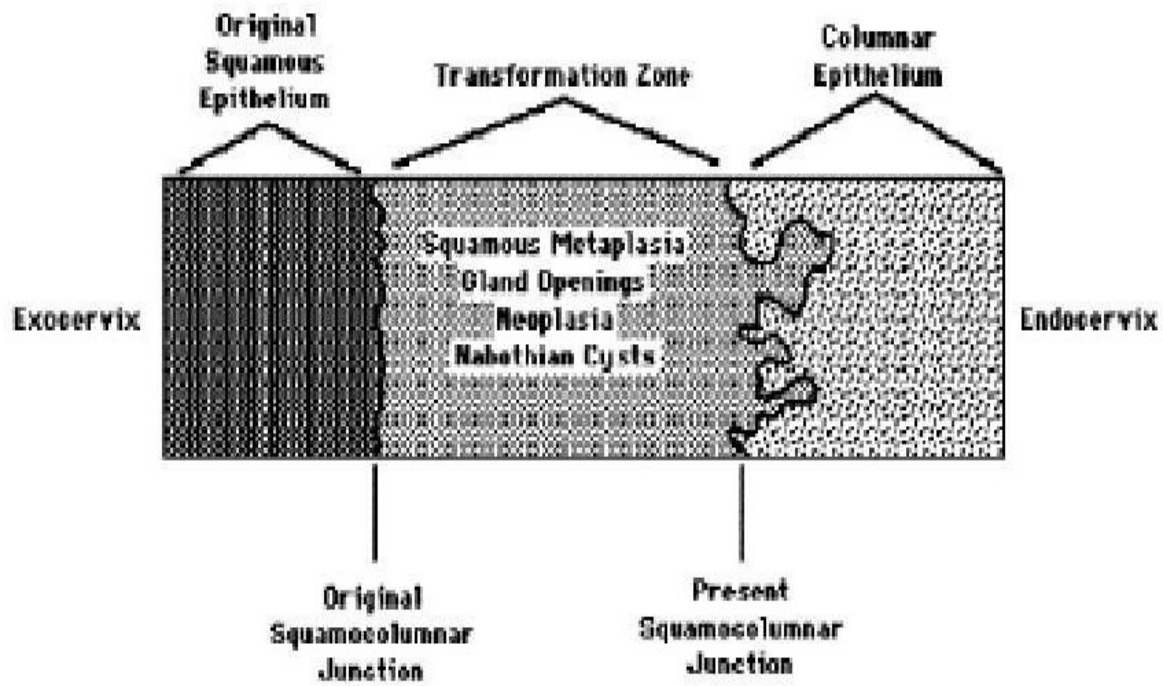
Skuamokolumnar bileşke (Şekil 3) keskin bir sınır olarak görünür. Skuamokolumnar bileşke'nin eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, doğum travması ve gebelik gibi çeşitli durumlara bağlı olarak değişir. Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reproduktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece, serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoservikte kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna (dışa dönme) yol açar ve ektropiyon (ektopi) ile sonuçlanır. Bu nedenle, reproduktif çağda ve gebelik sırasında skuamokolumnar bileşke ektoservikte eksternal ostan uzakta yerleşmiştir. Gözle muayenede, ektropion çarpıcı kırmızı ektoserviks olarak görünür (Şekil 5). Dışa dönen kolumnar epitel asidik vajen ortamı ile karşılaştığında kolumnar hücreleri kaplayan mukusun tamponlayıcı etkisi asitle etkileşir. Bu durum, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamoz epitel tarafından nihai olarak yerinin alınmasına yol açar. Metaplazi, bir epitel tipinin bir diğeri tarafından değiştirilmesi veya yerinin alınmasıdır. Bir kadın reproduktif yaşamının perimenopozal yaş grubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoservikten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Bu nedenle, ektoservikte kolumnar epitelin etkilenen alanlarında yeni metaplastik

skuamoz epitelin artarak oluşması sonucu eksternal ostan değışen uzaklıklarda yer alır. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değıştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında, skuamokolumnar bileşke, endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve bu nedenle sıklıkla gözle muayenede görülemez (3).

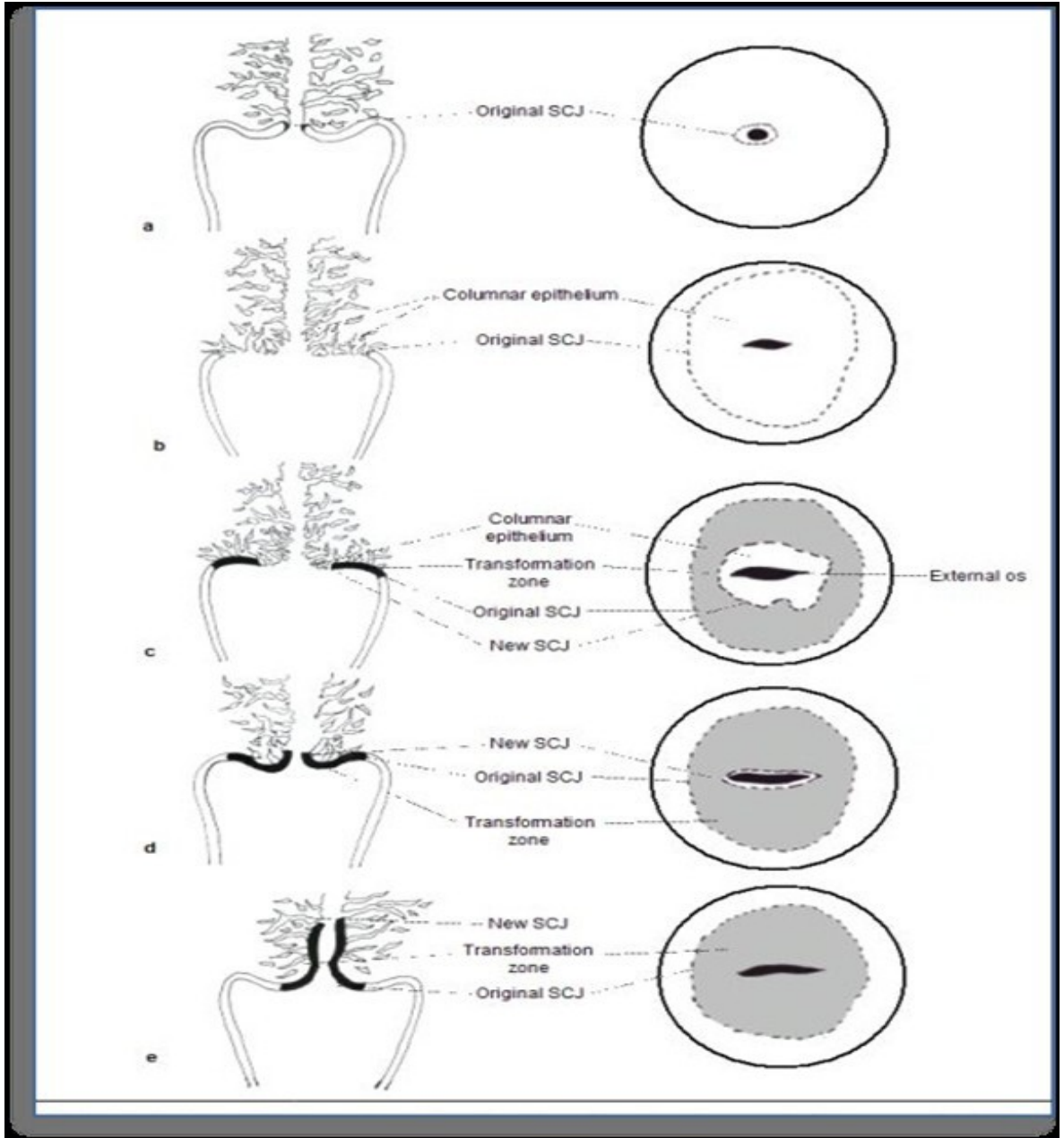
SCJ ve Transformasyon Zonu:

SCJ, endoservikse ait silindirik epitelin bitip, ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir (Şekil 3). Hiç metaplastik değışiklikler geçirmemiş yani intrauterin ve yenidoğanın serviksindeki orjinal squamöz-kolumnar epitel sınırına orjinal SCJ denir. Metaplazi, orjinal SCJ'nın iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerlemesine neden olur. Bu yeni oluşan sınıra ise fizyolojik SCJ denir. Orjinal SCJ ile fizyolojik SCJ arasındaki bu sürekli değışim bölgesine transformasyon zonu denir (Şekil 3). Bu bölge orijinal yassı-silindirik epitel sınırı ile metaplazi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan yeni yassı-silindirik epitel sınırı arasında kalan alan şeklinde tarif edilir. Bu bölge, mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için mutajenik ve karsinojenik etkilere çok hassastır (2).

TRANSFORMATION ZONE



Şekil 3: Squamocolumnar Junction



Şekil 4: Skuomokolumnar Bileşke ve Transformasyon Zonunun Yerleşimi: **a)** menarş öncesi **b)** puberta sonrası ve erken reprodüktif dönem **c)** otuzlu yaşlar **d)** perimenopozaldönem **e)** postmenopozal

Squamöz metaplazi:

Servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve benign bir olaydır. servikal neoplaziye götüren tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Metaplazi, bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer bir tip dokunun almasıdır. Skuamoz metaplazide ilk olay kolumnar epitelin ekspozite alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak,

subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır. Bu rezerv hücreler çoğalırlar ve ince, tabaka oluşturmayan, çok hücreli immatür skuamöz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar. İmmatür skuamöz metaplastik epiteldeki hücreler glikojen oluşturmazlar ve bu nedenle Lugol solüsyonu ile kahverengi veya siyah boyanmazlar. Aynı anda bir çok immatür skuamöz metaplazi odakları ortaya çıkabilir. Yeni oluşan immatür metaplastik epitelin sonraki gelişimi iki yolun herhangi birine doğru olabilir. Kadınların büyük çoğunluğunda; matür, sıralı, glikojen oluşturan, pratik olarak her bakımdan ektoservikste bulunan skuamöz epitele benzeyen skuamöz metaplastik epitel gelişir. Bu nedenle, Lugol solüsyonu uygulanması sonrası kahverengi veya siyaha boyanır. Nabothi kistleri adı verilen birçok kist, matür metaplastik skuamöz epitelde gözlenebilir. Bunlar, üstlerini örten metaplastik skuamöz epitel tarafından sıkıştırılan kolumnar epiteldeki kriptlerin ağızlarının tıkanması sonucu gelişen retansiyon kistleridir. Kistlerin içine gömülen kolumnar epitel mukus salgılamaya devam edebilir, sonuçta kistleri büyütebilir. Kapalı kalan mukus gözlem muayenesinde kiste fildişi beyazı bir renk verir. Kadınların çok küçük bir azınlığında, immatür skuamöz metaplazi, bazı human papillomavirus (HPV) tipleri ile enfeksiyon sonucu displastik bir epitele (prekanseroz hücresel değişiklikler gösteren değişime uğramış epitel) dönüşebilir (3).

Metaplazi, hücre çekirdeği ve sitoplazmasındaki değişiklikler ve hücrelerarası ilişkilerdeki farklılanmalarla immatür metaplaziden matür hale geçinceye kadar 4 evre gösterir.

Servikal metaplazi, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik bir olaydır. Ancak günümüzde servikal neoplaziye giden tüm değişikliklerin, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda geliştiği bilinmektedir. Metaplazi sürecinde, virus gibi bir mutajenik etkenle karşılaşıldığında, premalign değişiklikler ortaya çıkabilir. Viral DNA host DNA sına entegre olduğunda hücreyi ölümsüzleştirir ve yüksek onkogenik HPV tipleri ile oluşan bu tabloda oluşan premalign lezyonlar progresyon göstererek serviks kanseri gelişimine neden olurlar.

Metaplazide evreler aşağıdaki gibidir

Evre I: Silindirik hücreler müköz kıllarını kaybeder, yükseklikleri azalır, genişlikleri artar. Subepitelyal bölgede yer alan stromal hücrelerde ise artmış bir aktivite vardır.

Evre II: Subsilindirik hücreler proliferer olur ve silindirik epitel altında çok sıralı bir primitif hücre tabakası oluştururlar. Bunlar iri çekirdekli uniform, yuvarlak, oval

veya böbrek şeklinde kromatin yapısı ince granüllü, sitoplazması az bazen ince vakuollü, sınırları belirgin olmayan hücrelerdir.

Evre III: Tek sıralı bazal hücre tabakası belirginleşir; bunun üstünde çok sıralı, uniform, sitoplazmaları daha eozinofil, hücre sınırları daha belirgin immatür yassı epitel hücreleri ortaya çıkar. Orijinal yassı epitelin tipik katmanları henüz seçilemez. Bütün epitel sıralarında hücre tipi aynı olup parabazal hücrelere benzer. Yüzeyde endoservikal epitel kalıntıları bazen korunmuş olarak görülebilir. Silindirik ve metaplastik elemanların bir karışımı şeklinde gözüken bu evre immatür skuamöz metaplazi evresi olarak adlandırılır.

Evre IV: Farklılaşma ve matürasyon olayı ilerledikçe, orijinal yerli yassı epitele daha çok benzeyen bir yassı epitel ortaya çıkar: “Matür Skuamöz Metaplazi”.

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 (12).

II. SERVİKSİN BENİGN LEZYONLARI

a. Servikal inflamasyon:

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. Servikte 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 enfeksiyonlar.

Kolumnar epitel enfeksiyonlara skuamöz epitelden daha duyarlıdır.

b. Servikal Polipler ve Kistler:

Endoservikal polipler serviksin en sık rastlanan tümöral gelişimleridir. Sıklıkla çok ince bir sap vardır, bu sapı döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilir (13). Malign değişiklik insidansı %1’den az olup en sık skuamöz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir (14).

Servikal kistlerden en sık görüleni Naboth Kistleridir. Bu kistler, servikal kripta ağzılarının travma, fibrozis veya dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanması sonucu ortaya

ıkan küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, mukus içerirler. Diğerkistler arasında embriyolojik kalıntı kistleri ve endometriotik kistler sayılabilir (13).

c. Parakeratoz-Hiperkeratoz:

Keratoza bağlı olarak servikste (asetik asit uygulanmasından önce) bulunan, çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz alanlardır. Genellikle idiopatiktir, ancak kronik yabancı cisim irritasyonu, HPV enfeksiyonu veya skuamoz neoplazi tarafından da oluşturulabilir (10). Servikste kronik irritasyon veya mekanik tahriş nedeniyle çok katlı yassı epitelde lokal veya yaygın parakeratoz veya hiperkeratoz görülebilir.

d. 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). Komřu organlara bası yaparak kabızlık, idrar sıklığında artış ve retansiyon gibi semptomlara , gebelikte ise distosiye neden olabilirler.

e. Endoservikal Papillomlar:

Serviksin portio vaginalisinde bulunan lezyonlar olup, iki tipi vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikste tabandan yüksek skuamöz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdır ve nedeni bilinmez.

Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikste hafifçe yükseklik yapan “condylomata acuminata” olup, etyolojisinde Human Papilloma Virüs (HPV) rol oynar ve insidansı %1–2’ dir. Servikal smealde büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip skuamöz hücrelerin çekirdeklerinin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV enfeksiyonu için tipiktir. Bu tipik hücrelere “Koilosit” adı verilir. Servikste Condylomata Acuminata’nın bulunması, serviksin skuamöz hücreli kanser riskini önemli ölçüde arttırır (6,7,8).

f. Erozyon (Eritroplaki, Kırmızı Plak):

Bu tanım, çoğu zaman yanlışlıkla collum inspeksiyonu sırasında çok katlı yassı epitelin yerini almış kırmızı görünüm veren silendirik epitel için kullanılmaktadır. Gerçekte adlandırmanın çağrıştırdığı gibi epitel dökülmesi (ok yanlış deyimle yara) (şekil 5) söz konusu değildir, sadece silendirik epitelin normalde bulunmaması gereken yerde bulunması söz konusudur (ektopi). Günümüzde eritroplaki ya da ektopi deyimleri

daha kabul görmektedir. Silendirik epitelin mikroorganizmalara çok katlı yassı epitelyumdan daha dayanıksız olması nedeniyle sekonder enfeksiyonlar görülebilir.



Normal porti



Ektropion

Şekil 5: Ektropion

B. SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

Sitolojik inceleme yöntemleriyle serviks kanserinin önüne geçilmesinde en önemli konu, birçok kanser vakasında öncü bir lezyonun bulunmasıdır. Bu tür lezyonların bir kısmı uzun yıllarca (20 yıl) noninvaziv kalabilir ve dolayısıyla bunlardan dökülen hücreler ile erken tanıya gidilebilir. Bu lezyonlar için önceleri displazinin değişen dereceleri ve en son aşamada da karsinoma in situ terimleri kullanılırdı. Daha sonraları uzunca bir zaman dilimi servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) terimi kullanıldı. Ancak bazı vakaların regrese olduğu yani normale döndüğü göz önüne alındığında CIN teriminin de doğru olmadığı kanısına varılarak ve skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) terimi kullanılmaya başlanmıştır.

a. Servikal İntraepitelyal Neoplazi(CIN)

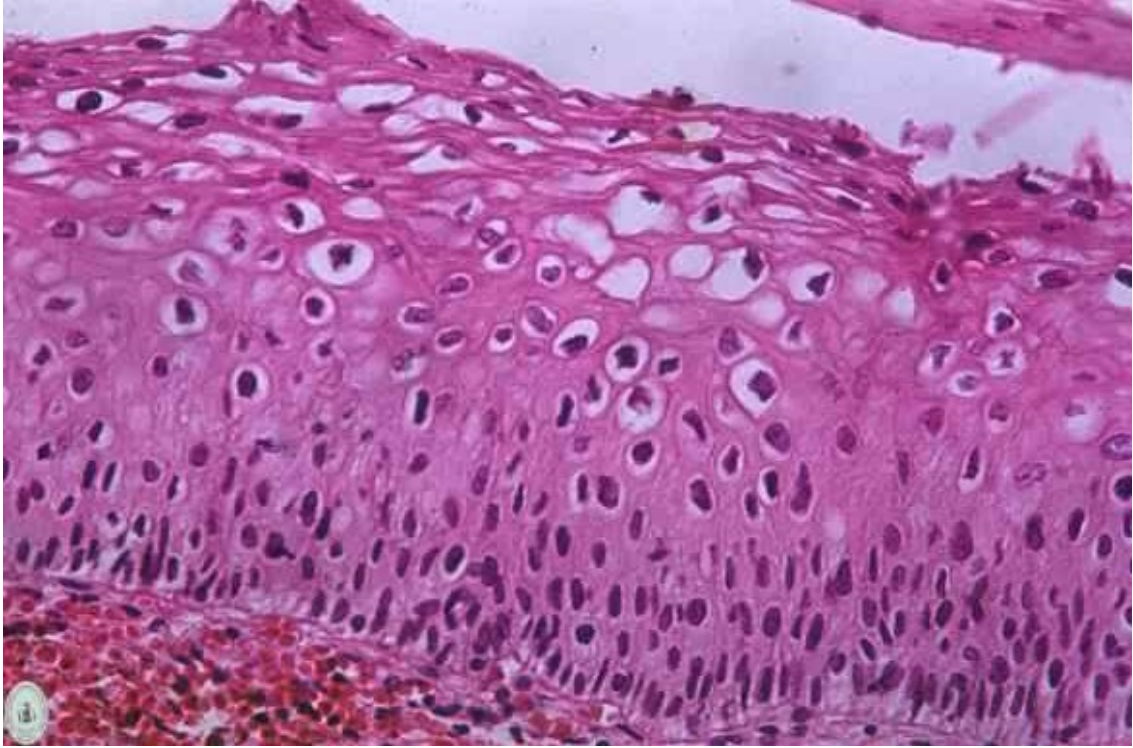
Servikal İntraepitelyal neoplazi, serviks epitelindeki displazik hücre değişikliğini ve İntraepitelyal karsinomu içine alan bir tanımlamadır.

CIN, hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklere kadar değişen geniş bir spektrumdur. CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade'leme, progresyon riski ile ilişkilidir.

SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ HİSTOLOJİSİ:

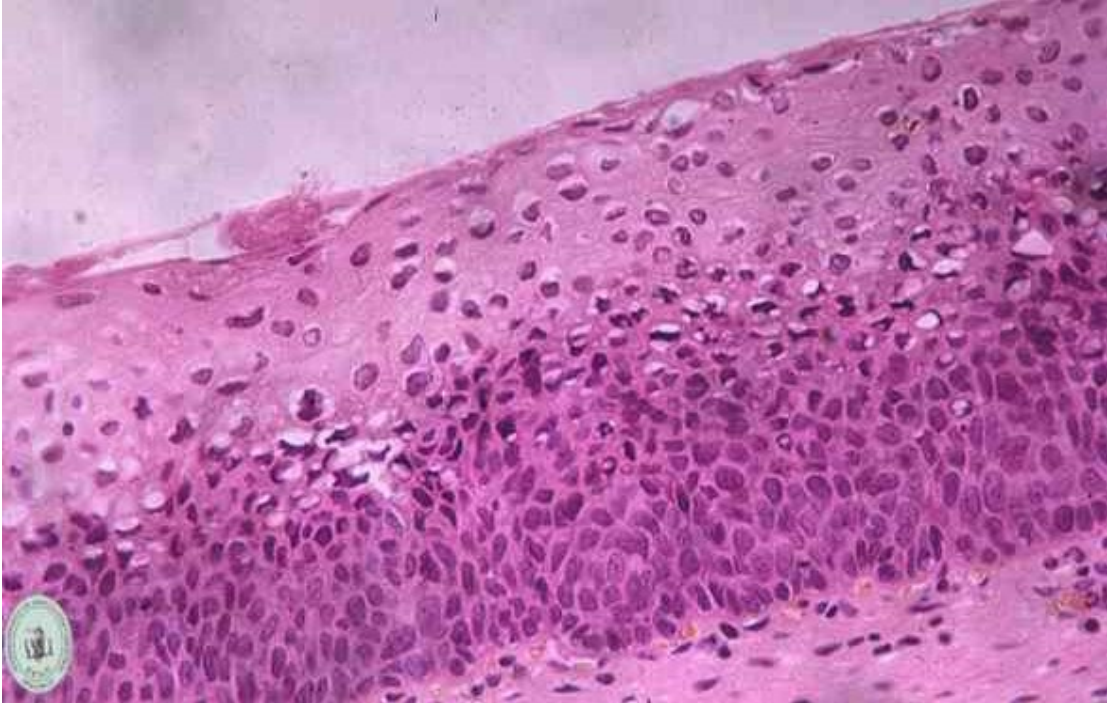
1. Diferansiyasyon (Matürasyon, Stratifikasyon): Varlığı veya yokluğu, diferansiyasyon gösteren epitelin oranı
2. Nükleer anormallikler: Nükleus/sitoplazma oranı, hiperkromazi, nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis
3. Mitotik aktivite: Mitoz sayısı, epiteldeki düzeyi, anormal konfigürasyon

CIN 1 (Hafif Displazi) : 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.



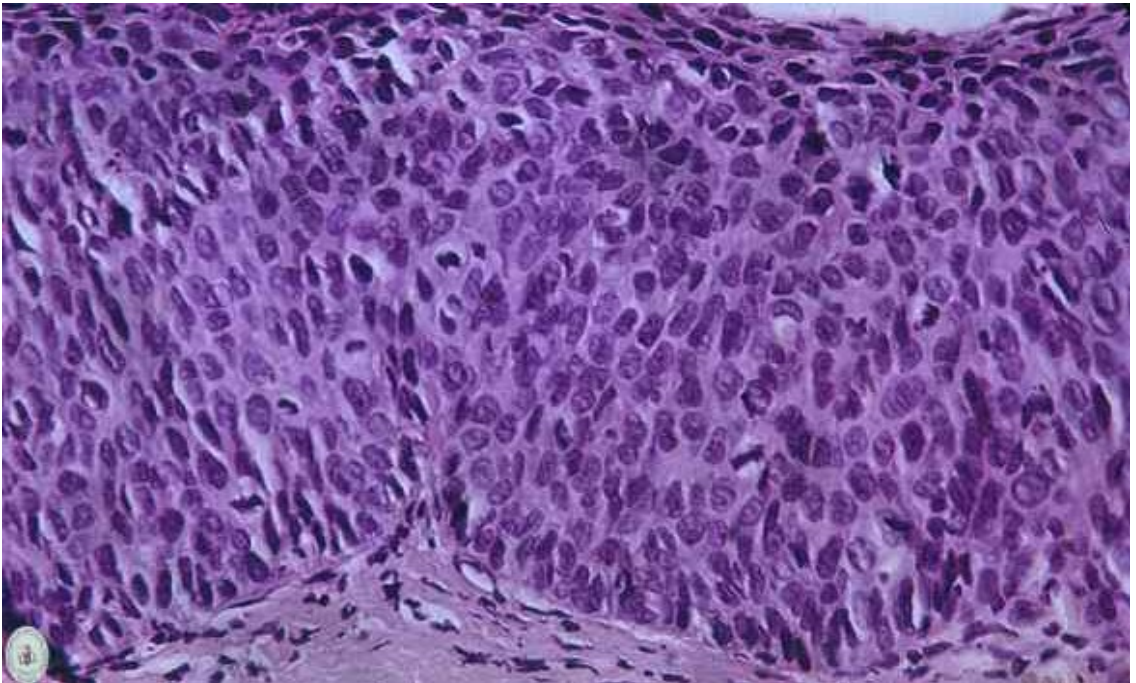
Şekil 6: CIN-1

CIN 2 (Orta Displazi) : 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.



Şekil 7: CİN-II

CIN 3 (Ağır Displazi, Karsinoma in situ) : Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitoz sıktır (2).



Şekil 8: CİN III

İnvaziv servikal kanserler genellikle uzun bir preinvaziv hastalık evresini izlerler. Mikroskopik olarak, invaziv karsinomlara ilerlemeden önce hücresel atipiden, değişen derecelerde servikal intraepitelyal neoplazilere (CIN) ilerleyen prekürsor lezyonlar spektrumu ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine katılan bir dizi risk faktörünü belirlemiştir. Bu risk faktörleri; bazı human papillomavirus (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 enfeksiyon servikal neoplaziye neden olur. 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 (9)

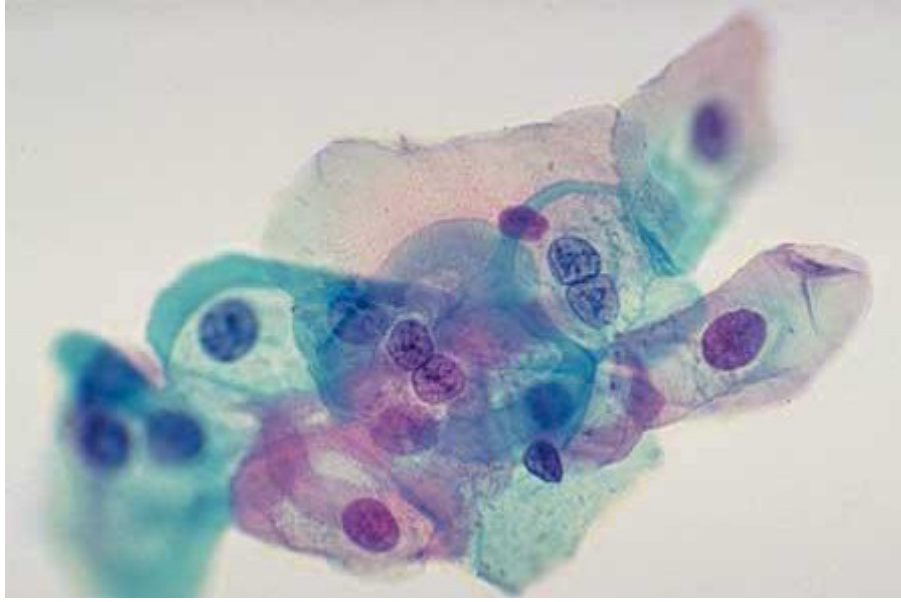
b. Squamöz İntraepitelyal Lezyon(SIL)

SIL, anormal hücre proliferasyonu, maturasyon kaybı ve sitolojik atipi ile karakterizedir. L-SIL'in preneoplastik olmadığını bu nedenle de neoplazi teriminin kullanılmasının yanlış olacağını, L-SIL'in tedavi gerektirmeyen bir lezyon olduğunu ve CIN 1 veya hafif displazi ile "flat condyloma"nın morfolojik bulgularının aynı olduğunu, bu iki lezyonun birbirinden ayırt edilemeyeceğini, ayrıca servikovaginal sitolojide kullanılan Bethesda sisteminde aynı terminoloji tercih edildiği için sitoloji-histopatoloji uyumunun da sağlanacağını belirtmektedir. Diğer yanda CIN terminolojisini kullananlar, lezyon diyerek bunların neoplastik potansiyellerinin gözardı edildiğini, CIN 1'lerden bir kısmının invazif karsinoma ilerlediğini, CIN 1 ile "flat condyloma"nın morfolojik ayırımının mümkün olduğunu söylemektedir. Serviksin prekanseröz ve kanseröz lezyonlarının patogenezi tam olarak anlaşılincaya kadar terminolojinin yine değişeceği açıktır.

Hücresel atipi içinde nükleusta hiperkromazi, pleomorfizm ve sınırlarında düzensizlik, anormal kromatin dağılımı, nükleus/sitoplazma oranında artış vardır.

Nükleus bulguları, sitoplazmik maturasyon derecesinden bağımsız olarak epitelin tüm katlarında izlenir. Mitotik aktivite de artmıştır ve atipik mitozlar izlenir.

SIL kavramının ortaya çıkmasının nedeni, CIN için öne sürülen, CIN'in aslında aynı hastalığın farklı evreleri olduğu temel varsayımının geçersiz olduğunun düşünülmesidir. Bugün bu lezyonların en azından 2 farklı hastalığı içerdiği düşünülmektedir. Bunlardan biri HPV'nin yaptığı bir viral enfeksiyon olarak düşünülürken, diğeri gerçek bir intraepitelyal neoplazi sürecidir. Bu bağlamda 1988 yılında Maryland eyaleti Bethesda kentinde yapılan çalışmada sitolojik raporlar için Bethesda Sistemi geliştirilmiş, 2001 yılında da en son halini almıştır. Bu sistemde premalign squamöz lezyonlar 4 gruba ayrılmaktadır (1):



Şekil 9: LGSİL

ASCUS (Önemi Belirlenemeyen Atipik Squamöz Hücreler):

ASCUS 1988 yılında Bethesda sistemi ile, normal gelen sonuçla, anormal gelen sonuç arasında net bir yargı oluşamayınca tanımlanan bulgudur.

Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine uymayan anormal hücrelere ASCUS denir.

Daha önce Papanicolaou sınıflandırmasının II. kısmında yer alan ve şimdi LSIL olarak sınıflandırılan kondilomatöz veya koilositotik atipi, ASCUS kategorisinde yer almaz. ASCUS kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sistemi'nde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif ve düzeltici değişiklikler ASCUS kategorisine dahil değildir. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, ASCUS tanısı, Pap bulgularının %5'inden fazla olmamalıdır. **ASC-H (Ekarte Edilemeyen HSIL):** Smear sonuçlu hastalarda fazla miktarda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyon olasılığı vardır. ASCUS'a göre daha ciddidir.

LSIL (Low Grade SIL): CIN I (hafif displazi) ve koilositotik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör: koilositozis ve CIN) , LSIL kategorisi altında birleşmektedir. Çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları, çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun vadeli 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 (10).

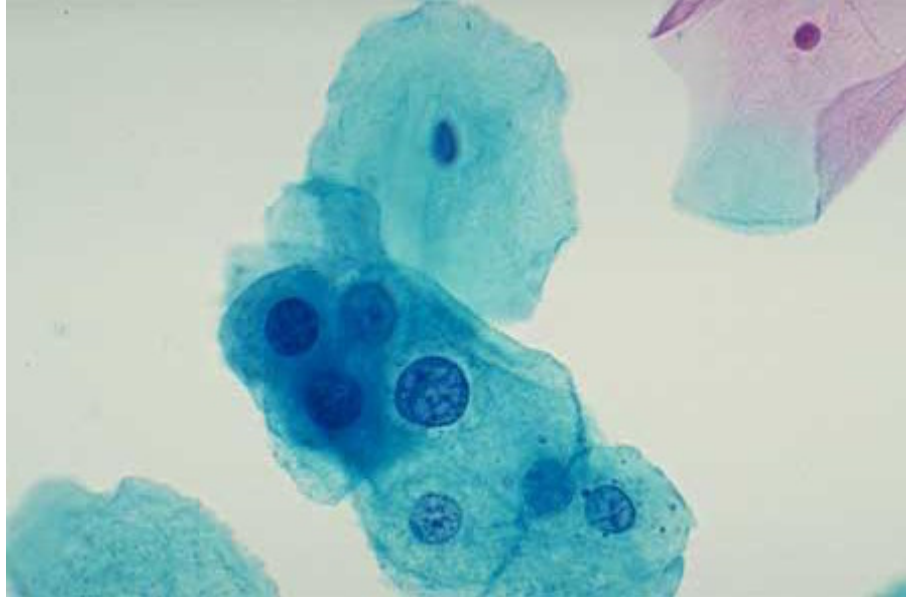
HSIL (High Grade SIL): Nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı, nükleer kontürlerde düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir. CIN II ve CIN III ise (orta displazi, ağır displazi ve karsinoma in situ) yüksek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

Bethesda Sisteminde glandüler epitelle ilgili patolojiler ise, önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinom, endometriyal adenokarsinom, extrauterin adenokarsinom ve orjini belirlenemeyen adenokarsinomdur.

AGUS (Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler): "Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler", hatalı bir adlandırmadır. İsimlendirme, ASCUS gibi önemi belirlenemeyen bir bulguyu tanımlamaktadır. Bu nedenle de daha az ciddiye alınabilir. AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 268 AGUS smear'inin yeniden değerlendirilmesinde 68'inde (%18) servikal premalign ya da malign lezyon varlığını gösterilmiştir (11).

Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücrelere (AGUS) sahip pap smearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve ECC yapılması ancak hasta 35 yaşın üzerinde ise ayrıca endometrial örneklemenin de ilave

edilmesi önerilmektedir(11).

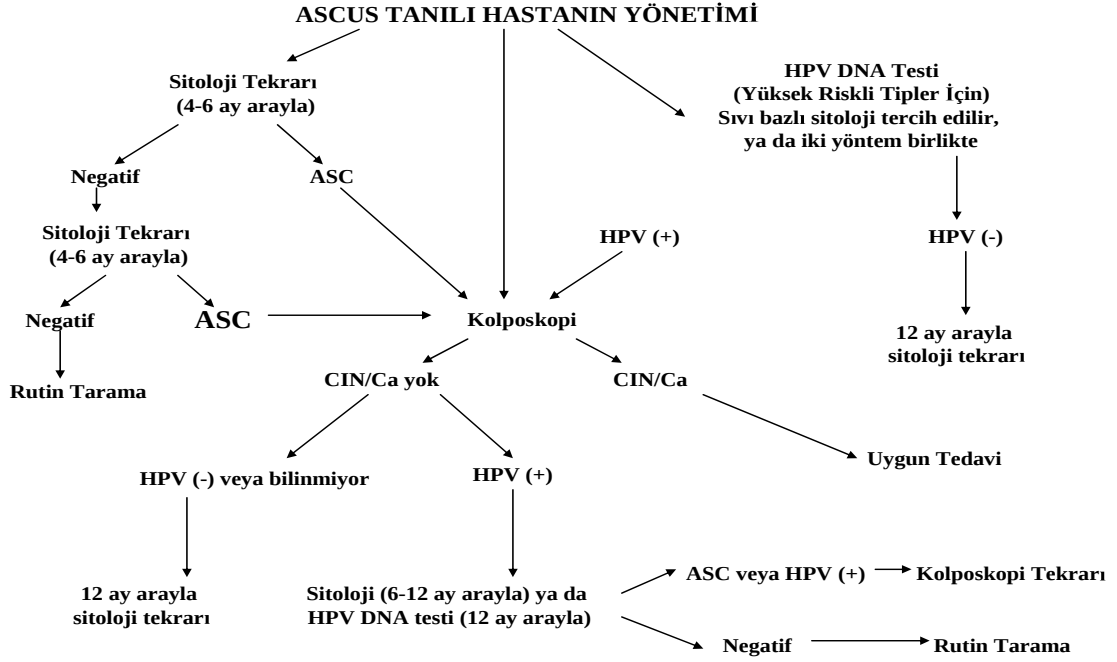


Şekil 10: ASCUS

ASC Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi

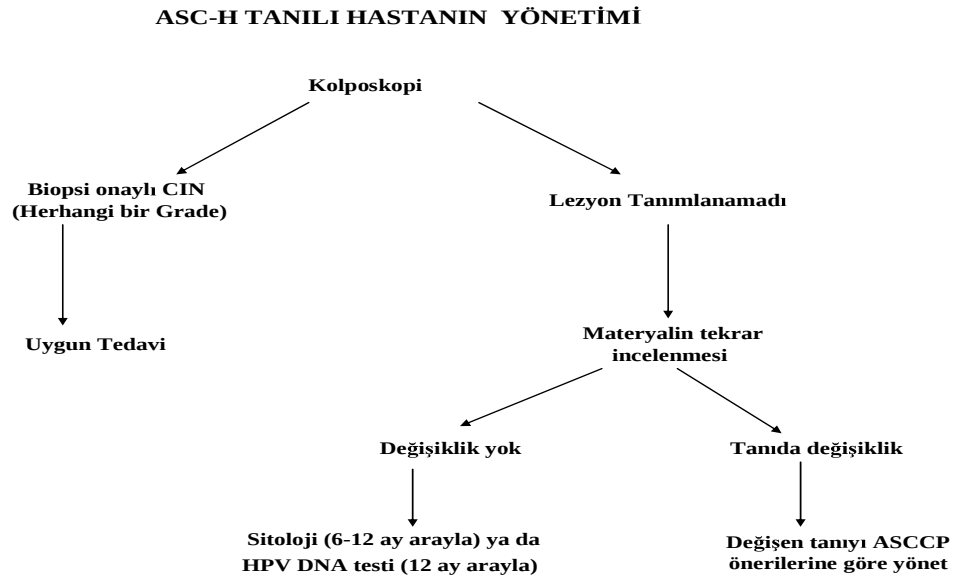
ASCUS Yönetimi:

Monsenogo ve ark.nın (12) çalışmasında ASCUS'lu olguların %80'inde normal bulgu ile birlikte yüksek oranda HSIL olgusu da saptanmıştır. Pap-smear ile 6 ay aralarla yapılan takipte, birlikte bulunan HSIL'in %25-40'ı tanı alamadığı bildirilmiştir (12). Sensitivitesindeki bu düşüklük nedeniyle izlemde smear'in limitasyonu söz konusudur. Bu durumda yapılan kolposkopi, optimal sensitivite, ancak yüksek olmayan spesifisite değeri sağlar. HPV tarama ve tiplemesi yönünden yapılan Hybrid Capture(HC) testinin %100'e yaklaşan negatif prediktif değeri, ASCUS bulunan ve sürekli smear kontrolü, kolposkopi ve biopsi yaptıran hastaların bu durumdan güvenle kurtulmalarını sağlar. HC tekniğiyle saptanan onkojenik HPV pozitifliği, prekanseröz lezyon olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Referans smear, likit bazlı olursa HC testi, suspansiyondaki rezidü hücrelerle yapılabilmekte, böylece hastanın yeniden görülmesine yeniden örnek alınmasına gerek kalmamaktadır (12).



Şekil 11: ASCUS yönetimi

ASC-H Yönetimi: Mutlaka hemen kolposkopi uygulanmalıdır(13). Biopsi sonucu CIN-2, 3 gelirse uygun tedavi yapılmalıdır. Lezyon tanımlanamazsa veya CIN-1 gelirse örnek tekrar incelenmeli, sonuca göre hareket edilmelidir (13)



Şekil 12: ASC-H tanılı hastanın yönetimi

LSIL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi:

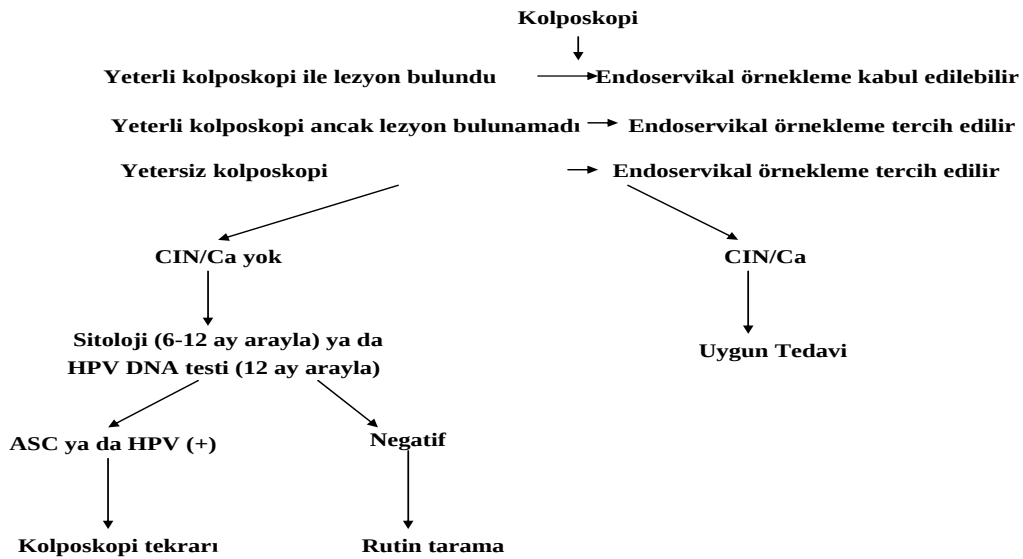
Tedavi edilmediğinde, spontan düzelebilir, ancak %1 invaziv kansere ilerleme riski vardır(14). Kolposkopi uygulanır ve biyopsi alınırsa %15-30 oranında CİN varlığı saptanır(13). Minimal sitolojik anomaliler tespit edilirse, HPV DNA araştırılması imkanı varsa mutlaka yapılmalıdır. HPV DNA negatif ise olgu 6-12 ay aralıklarla rutin kontrole çağrılarak takip önerilir. HPV DNA pozitif ise kolposkopiye yönlendirilir.

HPV DNA test olanağı yoksa kolposkopik muayene yapılır; normal ise 6 ay ara ile Pap-smear normale dönünceye kadar periodik olarak kontrol edilir. Kolposkopide anormal lezyon varlığında ise hemen tedavi şarttır (15).

HSIL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi:

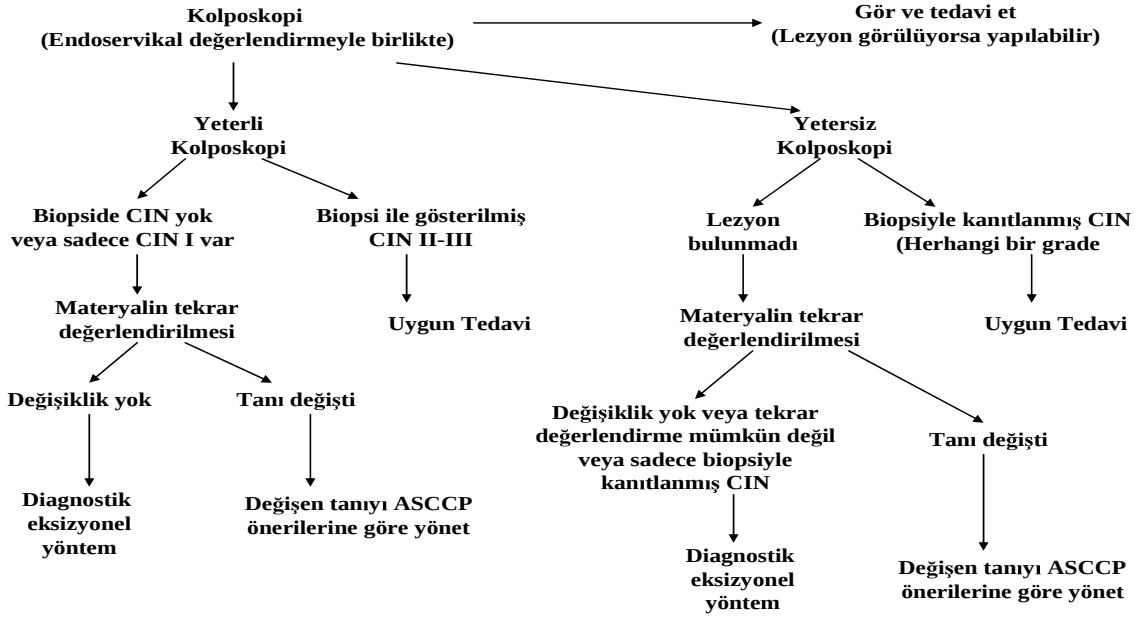
%70-75 CİN 2-3,%1-2 İnvaziv kanser görülür(13). Kolposkopi ve biyopsi endikedir(13,14). Başarı oranları birbirine yakın olan Laser veya Loop kullanılabilir. Soğuk konizasyon tercih edilebilecek yöntemlerden birisidir. Endoservikal inceleme de önem kazanmaktadır. Takipte HPV testi yardımcı olabilir. Anormal kolposkopik bulguların varlığında biopsi gerekir ve lezyonun tedavisi ona göre şekillenir (Şekil 16).

LSIL TANILI HASTANIN YÖNETİMİ



Şekil 13: LSIL’de takip ve tedavi algoritması

HSIL TANILI HASTANIN YÖNETİMİ



Şekil 14: HSIL yönetimi

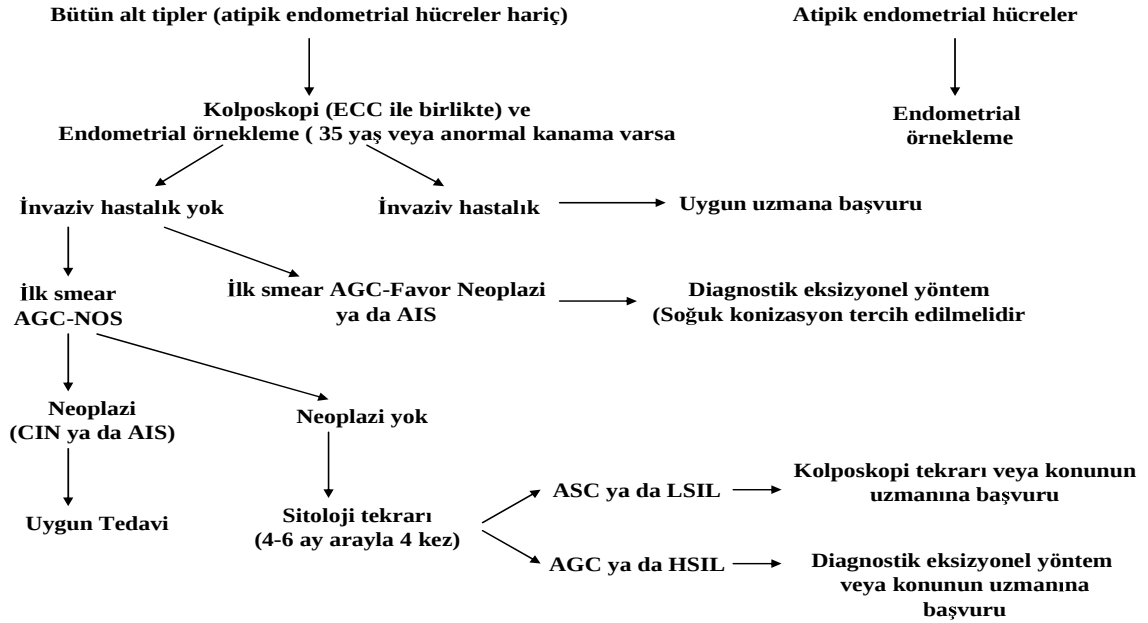
Atipik Glandüler Hücre (AGC) Yönetimi:

Atipik endometrial hücrelerin bulunduğu alt tip hariç, tüm alt tiplerde ECC ile birlikte kolposkopi yapılmalıdır (Şekil 15).

AGUS da minimal anormal sitolojik bulgu olmasına rağmen ASC-US'dan çok daha önemlidir. Çünkü bu sitolojiye sahip kadınların önemli bir kısmı (%3-10'u) invaziv kanser geliştirecektir (9). Bu nedenle bu kadınların hepsine özel dikkat gerekir ve sitolojide glandüler lezyondan şüphelenilmişse tedavi edilmelidir.

AGUS erken yaşlarda ve gebelikte, sıklıkla HPV enfeksiyonu ile birliktelik gösterir. Eğer hasta < 35 yaş ya da gebe ise HSIL'i ekarte etmek için genellikle kolposkopi yapılır ve 4 ay sonra sitoloji tekrarı ile izlenir. Eğer hasta >35 yaş, gebe değilse veya kolposkopi yetersizse endometrial biopsi ve konizasyon yapılması gerekir. Uterus, tuba ve over kanserleri, sitolojide AGUS sonucu gelmesinin nedeni olabildiğinden, bu olgularda pelvik ultrasonografi yapılmasında fayda vardır. Mide, kolon, pankreas ve safra kesesi kanserleri bile AGUS'un nadir sebeplerindendir. AGUS görüldüğünde, sitopatolog sıklıkla bu hücrelerin kaynağını belirleyebilir (10).

AGC TANILI HASTANIN YÖNETİMİ



Şekil 15: AGC yönetimi

III. SERVİKSİN MALİGN LEZYONLARI:

1. İnvaziv Serviks Kanseri

Serviks kanseri görülme yaşı genel olarak 20-80 gibi geniş bir yelpazeye yayılmıştır. En sık 50-59 yaşları arasında görülür. Bizim ülkemizde invaziv serviks kanserlerinin %65'i 40-60 yaş grubunda görülmektedir. İnvaziv serviks kanserinin sıklıkla, servikal epitelde metaplastik olayların anormal gelişimi ile başlayan, servikal intraepitelial neoplazi (CIN I, II, III) ve mikroinvaziv kanser ile devam eden bir sürecin sonunda meydana geldiği çalışmalarla gösterilmiştir. İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir (16). Tüm dünyada en sık görülen kadın genital kanseridir. Her yıl 300.000'in üzerinde serviks kanserine bağlı ölüm görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %10'u serviks kanseridir.

Epidemiyolojik dağılım ve risk faktörleri olarak cinsel yolla bulaşan bir hastalık paterni gösterir. Bu nedenle çeşitli coğrafik bölgelerde 20 kat fark edebilen değişik sıklıklar bildirilmiştir. 1960'lı yıllardan sonra pap-smear testinin rutin kullanımı ile

gelişmiş ülkelerde %70 oranında bir azalma kaydedilmiştir. Buna rağmen bu ülkelerde serviks kanseri gelişme riski %0.88, hayat boyu serviks kanserinden ölme riski %0.25'tir. Türkiye'deki insidans, yaklaşık 5/100000'dir.

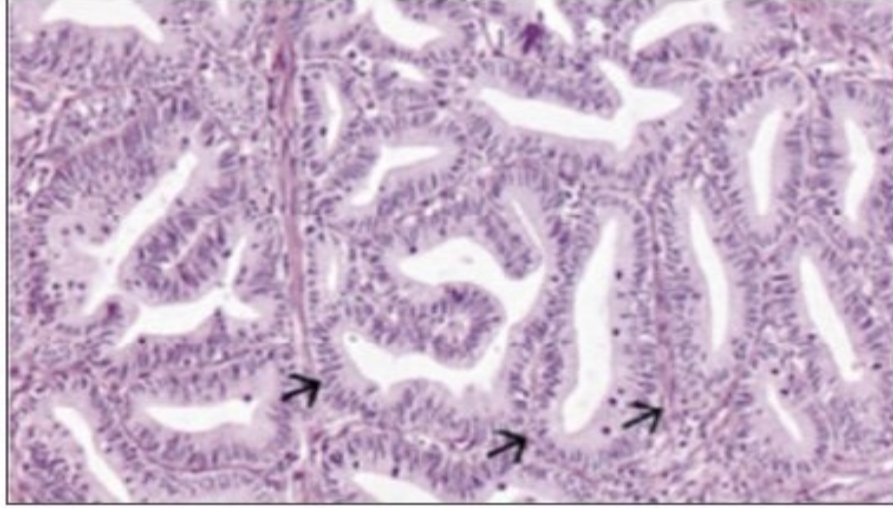
Serviks kanseri, invazyonun çok erken dönemlerinde bariz belirti ve bulgularla ilişkili olmayabilir. Bu nedenle preklınık invaziv kanser olarak bilinir. Ancak hastaların %85'inin gelişteki evresi FİGO evrelemesine göre Evre III ve Evre IV'tür. Bu durum gelişmekte olan çoğu ülke için geçerlidir (17)

İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir.

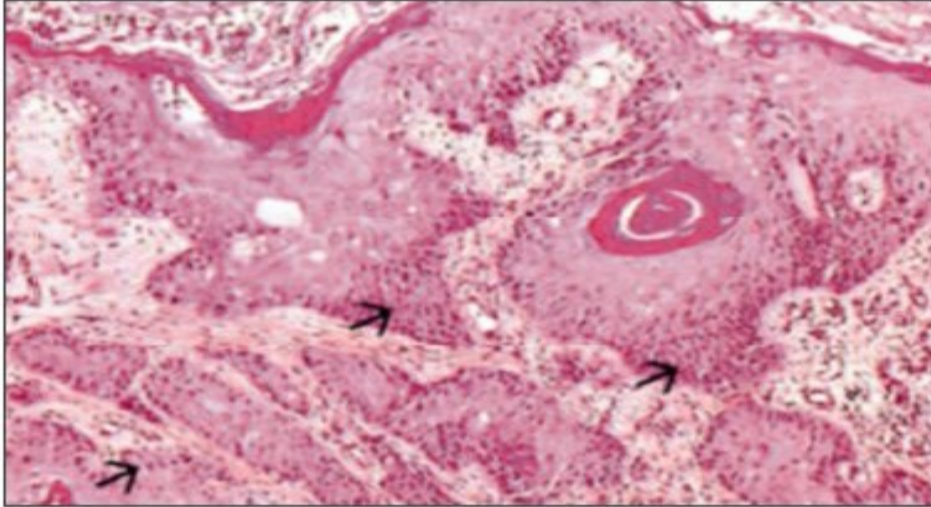
Erken serviks kanserinin olası ilk semptomu, su gibi, kanla bulaşık vaginal akıntıdır. Klasik semptomu, en sık rastlanan belirti olmamasına rağmen ara ara olan, ağrısız metroraji veya postkoital lekelenmelerdir.

İlerlemiş invaziv serviks kanserinde; İntermenstrüel kanama, postkoital kanama, aşırı seropürülan akıntı, tekrarlayan sistit, bel ağrısı, alt abdominal ağrı, alt ekstremitelerde ödem, obstrüktif üropati, barsak obstrüksiyonu, ciddi anemiye bağlı nefes darlığı ve kaşeksi görülür(18).

Stromal invazyon ilerledikçe, hastalık klinik olarak belirgin hale gelir, muayenede görülebilen çeşitli büyüme paternleri gösterir. Erken lezyonlar, dokunmakla kanayan, kaba, kırmızımsı, granüler alanlar şeklinde görülür (Şekil 16). Daha ileri kanserler, kanama ve kötü kokulu akıntı ile birlikte, proliferen olan, kabartı oluşturan, mantar veya karnabahar benzeri büyüyen lezyonlar şeklindedir (Şekil 17).



Şekil 16: Histoloji – İyi diferansiye invaziv adeno-karsinom. Servikal kriptleri örten malign hücreler x20.



Şekil 17: Histoloji – Keratinize iyi diferansiye invaziv skuamoz hücreli karsinom. Stromanın malign hücre tabakaları tarafından infiltrasyonu x10.



Şekil 18: Erken invaziv servikal kanser: Dokunmakla kanayan irregüler, nodüler yüzey



Şekil 19: İlerlemiş invaziv servikal kanser: Nekroz ile beraber karnabahar benzeri kabartı oluşturan, ülseroproliferatif büyüme

İnvazyon arttıkça vajina, parametrium, pelvik yan duvarlar, mesane ve rektum tutulur. İlerlemiş bölgesel hastalığa bağlı olarak üreter kompresyonu, hidronefroz ile sonuçlanan üreteral obstrüksiyona neden olur ve sonunda böbrek yetmezliği gelişir. Bölgesel invazyonun yanısıra bölgesel lenf düğümlerine metastaz olur. Paraaortik lenf düğümlerindeki metastatik kanser lenf düğümünün kapsülünden dışarı yayılabilir ve doğrudan vertebrayı ve sinir köklerini tutarak sırt ağrısı oluşturabilir. Siyatik sinir köklerinin dallarının doğrudan yayılımı sırt, bel ve bacak ağrısına; pelvik duvar venlerinin ve lenfatiklerinin sıkıştırılması ise bacaklarda ödeme neden olur. Hastalıkta uzak metastazlar geç olur, genellikle paraaortik nodlar, akciğerler, karaciğer, kemik ve diğer yapılar tutulur.

Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda Tanı Yöntemleri:

- 1-Sitoloji
- 2-Servikografi
- 3-Kolposkopi
- 4-ECC
- 5-Yönlendirilmiş cx. punch biyopsi
- 6-HPV tarama ve tiplendirme
- 7-Konizasyon

1. Servikovaginal Sitoloji (Pap-smear)

Servikal patolojileri taramada sitoloji halen ilk sırada gelmektedir. Sitoloji tarihi; ilk olarak 1940 yılında Dr. George Papanicolaou'nun vajinal smearle servikal kansere tanı konabileceğini ileri sürmesi ile başlamıştır. 1973'de WHO sitolojik tanı için bir

rapor hazırlamıştır. 1988'de Ulusal Sağlık Enstitüleri servikal sitoloji için ortak bir konsensusa varmışlar ve Bethesda sistemini geliştirmişlerdir. Bu sistem 1991, 2000, 2001 senelerinde yeniden modifiye edilmiştir (20).

Sitolojik Sınıflama

CIN Sınıflaması:

CIN 1: Epitelin alt 1/3'üne sınırlı displastik değişiklikler; hafif displazi.

CIN 2: Displastik değişiklikler epitelin 2/3'ünü içine alıyorsa; orta dereceli displazi.

CIN 3: Displastik değişiklikler epitelin tamamına yakınına tutmuşsa; ağır displazi.

CIS: Displastik değişiklikler epitelin tümünü içeriyorsa; karsinoma insitu olarak adlandırılır.

Bütün lezyonlarda bazal membran sağlamdır.

Papanicolaou Sınıflaması:

Class I: Normal

Class II: Atipik inflamasyon veya uterin hücreler

Class III: Displastik hücreler (hafif, orta, ağır)

Class IV: Karsinoma insitu

Class V: Malign hücreler invaziv kanseri destekler (squamöz ya da adeno kanser)

Bethesda Sınıflaması (2001) :

Klinisyen ile sitoloğun anlaşmasında ve histolojik terminoloji ile uyum sağlamada papanicolaou ve CIN sınıflamasının yetersiz kalmaya başladığı farkedildikten sonra geliştirilen bir diğer sistemde Bethesda Sistemidir. 12-13 Aralık 1988' de ABD'nde Bethesda' da National Cancer İnstitute'nün önderliği altında bir komite toplanarak yeni ve deskriptif bir rapor sistemi hazırlamışlardır (1). 1991 yılında Bethesda II sistemi olarak yeniden düzenlenmiştir. 2001 yılına kadar yaygın olarak kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır.

Bethesda Sistemi, gönderilen materyali başlıca 3 özelliği ile ele almaktadır:

1)Materyalin yeterlilik durumu

2)Tanı ile ilgili genel bir kategorizasyon (normal sınırla içinde veya değil)

3)Deskriptif tanı

Bu sisteme göre, HPV ile CIN I düşük grade lezyonlar (LSIL) , CIN II ve

CIN III yüksek grade lezyonlar (HSIL) içinde yer almıştır.

Sitolojisi, serviksin neoplastik lezyonları yönünden kuşkulu, normalden sapmalar gösteren her kadın, kolposkopik incelemeye alınmalı ve anormal alanlardan biyopsi planlanmalıdır. Anormal olarak bildirilen pap-smear sonuçlarının %30'unda servikal displazi olduğu gözlenmiştir (21,22).

Anormal pap-smear'ın nedenleri arasında, servikal displaziden başka, atrofik değişiklikler, enfeksiyon, servikal yaralanmalardan sonra iyileşme süreçleri, vaginal kanser, vulva kanseri, daha önceden yapılan radyasyon tedavisi sayılabilir.

Yalancı (-) Pap Smear Sonuçlarının Nedenleri:

1. Smear alınımında anormal hücreler içeren alanların atlanması ve bu nedenle anormal hücrelerin camda görülmemesi,
2. Anormal hücre alınmasına rağmen cam hazırlama aşamasında anormal hücrelerin smear çubuğundan cama aktarılamaması,
3. Patoloğun anormal hücreleri camda görememesi veya görse bile normal değerlendirmesi,
4. Lezyonun servikal kanalın iç kısmına doğru yerleşmesi,
5. İnflamasyon varlığı (23).

Gay ve ark. yaptıkları bir çalışmada, örnekleme hatalarının en sık görülen (%70) yalancı negatif smear sonucuna neden olduğunu göstermişlerdir (24). En iyi laboratuarlarda bile pap-smear en azından %4-5 arasında yalancı negatif sonuç vermekte ve muhtemelen epitelyal lezyonu olan hastaların anamnezlerinde en azından %10 yalancı negatif test sonuçları görülmektedir. Serviks kanseri tanısı almış olgularda %18-22 arasında yalancı negatif sitolojik öykü, CIS olgularında ise son iki yılda yapılan sitolojik incelemelerde %44 yalancı negatiflik bildirilmiştir (27).

Servikal smear taraması, seksüel aktivite başladıktan 3 yıl sonra veya en geç 21 yaşında başlamalıdır.

2. Servikografi:

Serviksin seyreltilmiş asetik asit uygulandıktan sonra, özel bir kamera (servikoskop) aracılığı ile görüntülenmesidir. Sensitivitesi % 50, spesifitesi %88'dir (28). Düşük dereceli lezyonlar için daha duyarlıdır. Bu yöntemin başlıca dezavantajı; ileri teknoloji gerektirmesi, pahalı olması ve hastaları geri çağırma gereksinimi olup primer tarama yöntemi olarak kullanılabilirliği araştırmalarla sınırlıdır.

3. Kolposkopi :

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. Pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılır. Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım sağlanmış 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 tespit edilmesidir. (29,30)

Kolposkopi endikasyonları:

- 1- HSIL, orta veya şiddetli displazi
- 2-Altı ay arayla 2 kez LSIL ya da hafif displazi/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear
- 3- invaziv kanser şüphesi olan smear
- 4-Sürekli yetersiz smear
- 5-Smearda glandüler lezyonların varlığı
- 6-İntermenstruel ve postkoital kanamalar
- 7-Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- 8-Fetal hayatta DES'e maruz kalma
- 9- Servikal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertilite
- 10- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardım amaçlı
- 11-Hymenin adli nedenlerle incelenmesi
- 12-Sitolojik değerlendirme imkânı olmayan merkezlerde tanı koyma amaçlı.

Kolposkopi tekniği:

Hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra serviksi tamamiyle ortaya koyacak tarzda spekulum vaginaya yerleştirilir. Serviks dikkatlice gözlendikten sonra gerekiyorsa pap-

smear tekrarlanır. Bu aşamadan sonra teknik iki farklı ekole göre değişiklik gösterir.

- 1)Klasik veya uzun kolposkopi tekniği
- 2)Tuzlu su (salin) tekniği

Klasik teknik: 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 epitelyum 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.

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

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 seyrederek. 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 ağızları, naboth kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir (31).

Anormal kolposkopi bulguları;

- Asetik-asit beyazı
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mosaizm
- Atipik damarlanma şeklinde sıralanabilir

ASETİK-ASİT BEYAZI: Basit kolposkopik muayene ile görülmeyip, serviks üzerinde % 3'lük asetik asit emdirilmiş tamponun 60 saniye tutulmasından sonra yüzeyden kabarık veya düz lezyonlar şeklinde görülür. Epiteldeki bu değişim tamamen nükleer dansite ile ilgilidir.

LÖKOPLAKİ (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 servikste 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. (31)

PUNKTUASYON: 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 punktuasyon adı verilir.

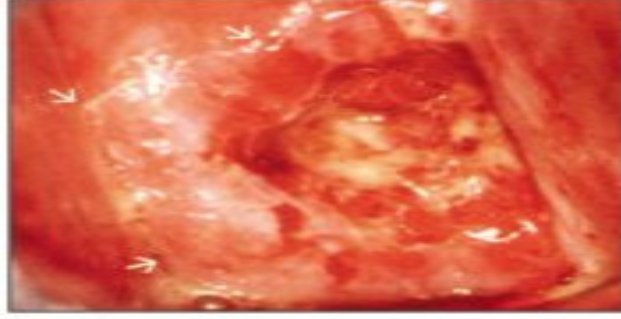
MOSAİZM: Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillere mozaik adı verilir; çünkü bunların görünümleri mozaığe benzemektedir. Anormal epitel blokları etrafında bir “ağ” oluşturan bu damarlar, birçok punktuasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağızlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir (31).

ATİPİK 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 mosaizm 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 kullanılmalı, gene de zon görülemiyorsa kolposkopi yapılmış sayılmamalı ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır (32).

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.

Kolposkopi ve sitolojinin birbirlerine göre üstün tarafları ve dezavantajlarının olduğu unutulmamalıdır. Sitoloji kitle taramaları için çok uygundur. Fakat lezyonu lokalize edemez. Ekonomiktir ve uygulama herhangi bir sağlık personeli tarafından yapılabilir. Kolposkopi lezyonun yeri saptanabilir ama bu yöntem eğitilmiş hekim ve özel aletler gerektirdiğinden pahalıya mal olmaktadır. Kolposkopinin spesifitesi tarama için çok kötü, %30’ un altındadır, yani yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Sensitivite nisbeten iyidir, ama endoservikal kanal her zaman görülemediği içinde yanlış negatif oranı artabilir. Sitolojide yanlış negatiflik oranı % 20 (%10–35) kadardır. İki yöntem birlikte kullanılacak olursa doğruluk oranı % 98.8’ lere çıkacaktır(32).

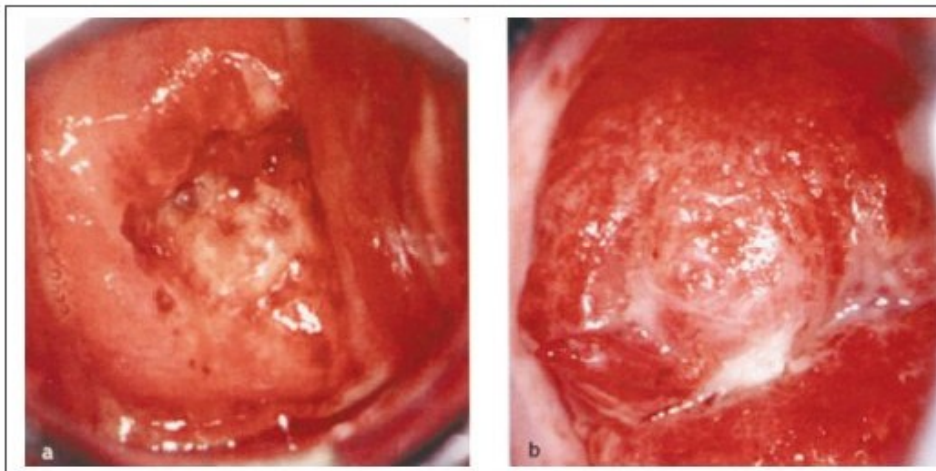
Anormal kolposkopi bulguları: Acetowhite epitel, lökoplaki (hiperkeratoz), punktuasyon, mozaik yapı, atipik damarlanma.



Şekil 20: Acetowhite boyanmış epitel



Sekil 21: Naboth kistleri



Şekil 22: İltihaplı servix

3. HPV Testi

20-65 yaş arası kadın popülasyonunun %10'unda onkojenik HPV bulunmaktadır. Toplumda, latent HPV enfeksiyon prevalansı %8-15'tir. Genç kadınlarda HPV enfeksiyonu sıklıkla geçicidir (regresyon). Persistan HPV DNA pozitifliği serviks kanseri için risk faktörüdür (17).

Anormal servikal sitolojiye sahip HPV (+) hastaya yaklaşım, HPV (–) hastaya yaklaşımdan farklıdır. Pap-smear sonucu ASCUS olan hastada HPV (–) ise kolposkopi ve biyopsi gerekli olmadığı halde, HPV(+) ise kolposkopik inceleme gerekir. Birlikte prediktif değer > %90 dir (18).

Geniş serili bir çalışmada, sitolojik tarama yapılan 46009 olgunun 995'inde ASCUS saptanmış, ASCUS saptanan olguların yüksek onkojenik HPV DNA (+) olanlarının %90'ında tekrarlanan sitolojide HSIL saptanmıştır. Bunların takip smearlarında %76 olguda epitelial hücre anormalliği sebat etmiş, %14'ünde anormalliğe rastlanmamıştır (19).

Başka bir çalışmada, 389 HPV(+) LSIL olgusunda, LEEP sonrası, olguların %50–63 ünde CIN II-III ve invaziv Ca rapor edilmiştir (20).

HPV testi, smearle birlikte kullanıldığında maksimum sensitiviteye sahiptir.

HPV tarama ve tiplemesinde en sık kullanılan yöntemler PCR ve HC II' dir.

Servikal intraepitelial lezyonların tedavisi:

Servikal lezyonların kolposkopi ile değerlendirilmesinden sonra, histolojik tanıya göre uygun tedavi uygulanmalıdır. Hastanın yaşı, fertilite isteği, 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

Ablatif tedavi için gerekli şartlar:

1. Sitoloji, kolposkopi, endoservikal küretaj ve biyopside mikroinvazif kanser belirtileri görülmemelidir.
2. Lezyon ektoservikste yerleşmiş olmalı ve bütün sınırları izlenmelidir.

3. Kolposkopi ve endoservikal küretaj ile endoservikal bağlantı olmadığı belirlenmelidir (33).

Tedavi yönteminin belirlenmesinde epitelial hücre anormalliğinin derecesi ile birlikte, hasta yaşı, fertilité isteğı önem taşımaktadır. ECC negatif, ektoserviks yerleşimli lezyonda, ablatif tedavi uygulanır. Ablatif tedavinin yetersiz olduğı durumlarda, olgunun özelliğine göre LEEP, Laser vaporizasyon, konizasyon ve histerektomi tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Servikal intraepitelyal neoplazilerde tedavi seçeneğı, hastanın isteğı ve klinisyenin tecrübesini de içeren pek çok faktöre bağıdır. Hiçbir tedavi %100 etkili değildir. Hastaya fayda-risk oranı anlatılmalı ve tedavisi hakkında doğıru karar verebilmesi sağlanmalıdır. ASCUS, LSIL ve hafif displazi olgularında lezyon küçükse gözlem seçilebilir (34).

HPV tiplemesinin yaygın olarak yapıldığı yerlerde hafif displazide düşük riskli HPV saptandığında da takip edilmesi, orta ve yüksek riskli HPV saptandığında tedavi yapılabileceğı söylenmektedir. Fakat tipine veya enfeksiyon şekline bakılmaksızın HPV enfeksiyonunda displazi saptanmadıkça tedavi yapılmaz. Orta, ağır displazilerde ve karsinoma in situda tedavi önerilmektedir. Ayrıca bütün derecelerdeki lezyonlarda geçerli olmak üzere eğer lezyon endoservikal yerleşimli ise veya lezyon üst sınır izlenemiyorsa tedavi edilmelidir.

Bu gibi durumlarda tedavide ablatif yöntemler tercih edilmemeli ve materyalin patolojik incelemesi yapılmalıdır. Bütün tedavi seçeneklerinin başarı oranları ve nüks oranları karşılaştırılabilir düzeydedir. Kriyoterapinin çok az komplikasyonu vardır. Servikal stenoz ve kanama çok az görülür. Sadece ektoservikse yerleşmiş, endoservikal bağlantısı olmayan CIN1,2 lezyonlarında kullanılabilir. CIN 3 Lezyonlarında da nüks oranları daha yüksektir. Dört farklı çalışmanın birlikte değerlendirilmesi ile nüks oranları, CIN 1'de % 5.6, CIN 2'de % 5.6, CIN 3'te % 9.9 olarak bulunmuştur (33). Bu nedenle CIN 3 olgularında kriyoterapi kullanılmaz. Invazif kanser görülen, tüm lezyonun görülebildiğı ve endoservikal küretaj sonuçlarının negatif olduğı hastalar için laser tedavisi kullanılabilir.

Laser vaporizasyonun en büyük avantajı, kolposkopi yoluyla destrüksiyonun derinlik ve genişliğinin tamamıyla kontrol edilebilmesidir. CO2 laser CIN tedavisi için mükemmel bir araçtır. Başarı oranı ortalama CIN 1'de % 93.5, CIN 2'de % 92. 9, CIN 3'te % 93.4 olarak bildirilmiştir. Soğuk konizasyonla karşılaştırıldığında daha az komplikasyona neden olur ve başarı oranları biraz daha iyidir. LEEP, CIN teşhis ve

tedavisi için çok değerlidir. İki işlemin aynı anda yapılması gibi bir avantajı vardır. LEEP sonrası kanama ve servikal stenoz görülebilir, ancak komplikasyonlar oldukça düşüktür. Birleştirilmiş serilerde nüks oranı ortalama % 4 olarak verilmektedir. Ağrı ve operasyon süresi açısından laser tedavisinden daha üstündür.

Serviksin konizasyonu CIN tedavisinde büyük rol oynar. Hem tanısal hem de terapötik işlem olan konizasyon, histolojik değerlendirmeye doku sağlamada ablatif terapilere göre daha avantajlıdır.

Konizasyon endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. Lezyonun sınırları kolposkopi ile gözlenemiyor ise
2. Kolposkopide yassı silindirik epitel sınırının görülmemesi
3. CIN 3 için endoservikal küretaj histolojik bulgularının pozitif olması
4. Sitoloji, biyopsi, kolposkopi sonuçları arasında korelasyon eksikliği olması
5. Mikroinvazyon şüphesi varsa
6. Kolposkopist invazif kanseri ekarte edemiyorsa

Endoservikal salgı bezi bağlantısı nüks sıklığını artırır. Konizasyon sonrası pozitif smearli olgularda ortalama %31.9 nüks görülürken negatif smearli olgularda %4.9 oranında nüks görülmektedir.

CIN tedavisinde histerektominin oldukça radikal olduğu düşünülmektedir.

Ancak şu şartlarda histerektomi uygulanabilir:

1. Mikroinvazyon
2. Konizasyon piyesi sınırında servikal intraepitelyal neoplazi saptanması
3. Hasta takibinde zorluk
4. Histerektomi gerektiren diğer jinekolojik patolojilerin bulunması
5. Kanser korkusu

Operasyon sonrası vagina kubbesinde intraepitelyal veya invazif kanser görülme riski çok azdır (%0,4) (33,35). İster ablatif ister eksizyonel tedavi yapılsın, invazif olmayan epitelyal hücre anormalliklerinin tedavisinden sonra, hastaların 2 yıl boyunca her 4-6 ayda bir pap smear ile takip edilmesi önerilmektedir.

Hastanın histolojik özelliğine, risk faktörlerine ve takibe uyumuna göre takipte değişiklikler yapılabilir. 2 yıldan sonra yıllık takiplere dönülebilir. Tekrarlayan pap smearde anormallik saptanırsa tekrar değerlendirilmelidir. Hastalara rekürrens olasılığından dolayı takip etmenin önemi anlatılmalıdır (36,37).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Nisan 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında kolposkopi ünitesine refere edilen 450 evli hastanın tümüne yaş, meslek, gebelik sayısı, korunma yöntemi (kondom-OKS-RİA kullanımı, koitus interruptus, depo provera), eğitim durumu, sigara kullanım öyküsü hakkında soruları içeren form (Ek- 1: Form) dolduruldu.

Tüm olgularda önce spekulum muayenesi yapıldı. Spekulum muayenesinde tüm vajen, forniksler ve serviks detaylı olarak incelendi. Daha sonra sitoloji için cytobrush ile servikal smear alınarak lam üzerine ince bir şekilde yayıldı ve hemen alkol ile fikse edildi. Serviks, 10 cc serum fizyolojik ile ıslatılıp subepitelyal vasküler yapılar incelendi. Takiben, % 5'lik asetik asit solusyonu uygulandıktan sonra Leisegang marka BG/LED model, teaching monitor bağlanılabilen binoküler kolposkop ile serviks incelendi. Önce küçük, sonra büyük büyütmelemlerle (x7.5, x15, x30) tüm serviks normal ve anormal kolposkopik bulgular açısından değerlendirildi. Hasta kayıtları klinik kolposkopi kayıt defterine, sonra da Microsoft Office 2008 Excell programı tabanında oluşturulan kayıt sistemine aktarıldı.

Hastaların pap-smear sonuçları, Bethesda 3 sistemi temel alınarak tanımlandı. Smear sonucu, ASCUS veya daha ileri lezyon gösteren durumlar anormal sitoloji olarak değerlendirildi.

Başvuran 450 hastanın demografik analizi yapıldıktan sonra, smear ve kolposkopinin, servikal patolojileri tanımada sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri hesaplandı. Hem pap smear, hem serviks biopsi sonucu olan 450 hastanın sonuçları analiz edilerek prediktif bulgularının değerlendirilmesinde SPSS programı ve istatistik yöntem olarak Spearman's, Chi-Square yöntemleri kullanılmıştır. Pap smear için sensitivite, spesifite, PPD, NPD hesaplandı. Kolposkopi için pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, sensitivite ve spesifite hesaplandı. Smear, kolposkopi ve histopatolojik inceleme sonuçları arasındaki korelasyon araştırıldı.

BULGULAR

Nisan 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği kolposkopi ünitesine başvuran 450 hasta araştırıldı.

Demografik bulgular çıkarıldı

a) Olguların Sosyodemografik Bulguları:

Tablo1:Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	N	%
<19 yaş	10	2.2
20–29 yaş	81	18
30–39 yaş	148	32.8
40-49 yaş	123	27.3
50-59 yaş	48	10.6
>60 yaş	40	8.8
Toplam	450	100

Tablo 1 de Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 40.48 idi. 450 olgunun yaş dağılımları ve yüzdeleri değerlendirildi: 10(%2.2) olgu ‘<19 yaş’ grubunda, 81 (%18)olgu ‘20-29 yaş’ grubunda, 148 (%32.8)olgu ‘30-39 yaş’grubunda, 123 (%27.3) olgu ‘40-49 yaş’ grubunda, 48(%10.6)olgu ‘50-59 yaş’ grubunda, 40(%8.8) olgu ise ‘>60 yaş’ grubundaydı.

Tablo 2:Olguların gebelik sayılarına göre dağılımı

Gravida	N	%
0	28	0.062
1–2	70	0.155
3–4	119	0.264
5+	233	0.517
Toplam	450	100.0

Çalışmaya alınan olguların gebelik sayıları'na göre dağılımları incelendi. 28(%0.062) olgu 'nullipar', 70(%0.155)olgu '1–2', 119(%0.264)olgu '3–4' ve 233(%0.517)olgu '≥5' gebelik sayısına sahip idi.

Tablo 3:Olguların meslek durumlarına göre dağılımı

Meslek durumu	N	%
Ev hanımı	433	0.962
Öğretmen	7	0.015
Hemşire	5	0.011
Diğer	5	0.011
Toplam	450	100

Tablo 3 Çalışmaya alınan olguların herhangi bir meslek ile uğraşıp uğraşmama durumları ve yüzdeleri değerlendirildi. 433(%96,2) olgu ev hanımı, 7(%0.02) olgu öğretmen, 5 (%0.01) olgu hemşire iken, 5(%0.01) olgu ise diğer mesleklerdendi.

Tablo 4: Olguların eğitim durumlarının değerlendirilmesi

Eğitim durumu	N	%
Okuma yazması olmayan	433	0.962
İlköğrenim	2	0.004
Lise	3	0.006
Üniversite	12	0.026
Toplam	450	100.0

Tablo 4 de Çalışmaya alınan olguların eğitim durumlarına göre dağılımları incelendi. 433(%96,2) olgu Okuma yazması olmayan, 2(%0.004) olgu ilköğrenim, 3 (%0.006) olgu Lise,12(%0.026) olgu üniversite eğitime sahipti.

Çalışmaya alınan olguların sigara kullanımına göre 399(%88,7) olgu sigara kullanmazken, 51 (%11,3) olgu ise sigara kullanmakta idi.

Tablo 5: Sigara içen olguların değerlendirilmesi

	Yoğun (>10 tane/gün)		Az (≤ 10 tane/gün)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Uzun (≥ 2 yıl)	14	0.27	27	0.52	41	0.804
Kısa (< 2 yıl)	5	0.09	5	0.09	10	0.196
Toplam	19	0.36	32	0.61	51	100

(Olgu yüzdeleri toplam 51 olgu üzerinden hesaplandı)

Tablo 5 de, Çalışmaya alınan olguların sigara içme durumları değerlendirildi.

14(%0.27) olgu ‘yoğun-uzun(>10 tane/gün- ≥ 2 yıl)’, 5(%0.09) olgu ‘yoğun-kısa(>10 tane/gün- <2 yıl)’, 27(%0.52) olgu ‘az-uzun (≤ 10 tane/gün- ≥ 2 yıl)’, 5 (%0.09) olgu ‘az-kısa(≤ 10 tane/gün- <2 yıl) sigara kullanıyordu.

Tablo 6:Olguların korunma yöntemi kullanımlarına göre dağılımı

Kontraseptif Yöntem	N	%
Kullanmıyor	310	0.68
Koitus Interruptus (C.İ)	40	0.08
Kondom	40	0.08
RİA	25	0.05
Oral Kontraseptif (O.K)	30	0.06
Depo Progesteron	5	0.01
Toplam	450	100.0

Tablo 6 da Çalışmaya katılan olguların korunma yöntemi kullanımlarına göre dağılımları incelendi. 40(%0.08) olgu kondom, 30(%0.06) olgu OKS, 25(%0.05) olgu RİA kullanmakta, 40(%0.08) olgu ise C.İ ile korunmaktaydı.

Tablo 7: Olguların smear sonuçlarına göre dağılımı

SMEAR SONUCU	N	%
Normal	394	%87.5
ASCUS	29	%6.4
LGSİL	17	%3.8
HGSİL	7	%1.6
AGUS	1	%0.2
EPİDERMOİD CA	2	%0.4
TOPLAM	450	%100

Tablo 7 de Çalışmaya alınan tüm olguların Pap Test sonuçları değerlendirildi. Buna göre; 394(%87.5) olgu ‘Normal’, 29(%6.4) olgu ‘ASCUS’, 17(%3.8) olgu ‘LGSİL’, 7(%1.6) olgu ‘HGSİL’, 1(%0.2) olgu ‘AGUS’, 2(%0.4) olgu ‘Epidermoid ca’, , smear sonucuna sahip olarak bulundu.

Tablo 8: Anormal pap-smear gösteren olan olguların histopatoloji sonuçlarının değerlendirilmesi

Smear sonucu	Yapılan işlemin histopatoloji sonucu	N	%
AGUS (n=1)	Kronik servisit	1	100
ASCUS (n=28)	Normal	13	0.46
	Kronik servisit	13	0.46
	Koilositik hücreler	2	0.071
LGSİL (n=16)	Normal	4	0.25
	Kronik servisit	7	0.43
	LGSİL	2	0.125
	Koilositik değişiklikler	1	0.062
	CİN	2	0.125
HGSİL(n=7)	Normal	1	0.142
	Kronik servisit	6	0.85
	CIS	1	0.142
ATİPİK HÜCRE (n=2)	Kroniksersivisit	1	0.5
	Endometrium adeno ca	1	0.5

Anormal Smear sonucu AGUS olan yalnızca bir hasta mevcut olup bu hastaya LEEP+FC uygulandı, histopatoloji sonucu kronik servisit rapor edildi.

Anormal smear sonucu ASCUS olan 28 olgudan 5(%17.8) ine LEEP+ECC yapıldı 4 hastanın histopatoloji sonucu kronik servisit,1 hastanın koilositik değişiklikler raporedildi. 4(%14.2) hastaya konizasyon uygulandı. 4 hastanın da sonucu kronik servisit raporedildi. 5(%17.8) hastaya kolposkopik yönlendirilmiş biyopsi uygulandı 5 inde de kronik servisit rapor edildi.

Smear sonucu ASCUS olan 14(%50) hastanın kolposkopik incelemesinde normal kolposkopik bulgular izlendi ve smear takiplerine alındı.

Anormal smear sonucu LGSIL olan 16 olgudan 3 (%18.7) üne konizasyon işlemi yapıldı 2 hastanın histopatolojisi kronik servisit, 1 hastanın histopatolojisi LGSIL rapor edildi. 5(%31.2) hastaya LEEP yapıldı 3 hastanın histopatolojisi kronik servisit raporedildi. 2 hastanın histopatolojisi CİN1 raporedildi. 3(%18.7) hastaya kolposkopik yönlendirilmiş biyopsi yapıldı.1 hastanın histopatolojisi LGSIL, 3 hastanın histopatolojisi kronik servisit rapor edildi. 5(%31.2) hastanın normal kolposkopik bulgular izlenmesi üzerine smear takiplerine alındı.

Anormal smear sonucu HGSIL olan 7 olgudan 1 (%14.2) hastaya LEEP+ECC yapıldı. Histopatoloji sonucu kronik servisit rapor edildi. 3(%42.8) hastaya konizasyon+FC yapıldı. Histopatoloji sonucu kronik servisit rapor edildi. 1(%14.2) hastaya LEEP +ECC yapıldı. Histopatolojisi CİS rapor edildi. Aynı hastaya tekrar konizasyon yapıldı sonucu kronik servisit rapor edildi. 2(%28.5) hastamızın kolposkopik bulguları normal izlenmesi üzerine smear takiplerine alındı.

Anormal smear sonucu atipik hücre gelen 1 hastaya kolposkopik yönlendirilmiş biyopsi yapıldı. Sonucu kronik servisit rapor edildi. 1 hastamızda ileri tetkik yapıldığında endometrium adeno ca tespit edildi.

Tablo 9: Olguların kolposkopi bulgularına göre dağılımı

K o l p o s k o p i B u l g u s u	N	%
N o r m a l	226	50.2
A n o r m a l	97	21.6
Ektropion	76	16.9
Kronik servisit	45	10
İleri evre servikal Tm	6	1.3

Tablo 9 da Toplam 450 olgudan 226 (%50.2) olgu normal, 97(% 21.6) olgu anormal, 76 (%16.9) olgu ektropion, 45(%10) olgu kronik servisit, 6(%1.3) olgu ileri evre servikal Tm saptandı.

Tablo 10: Olguların Anormal kolposkopi bulgularına göre dağılımı

A n o r m a l K o l p o s k o p i B u l g u l a r ı	N:97	%
Atipik damarlanma	18	0.185
Atipik damarlanma+ Acetowhite epitel	10	0.103
Atipik damarlanma+Punktuasyon	14	0.144
Acetowhite epitel	12	0.123
Acetowhite epitel+Punktuasyon	16	0.164
Acetowhite epitel+Punktuasyon+Mozaisizm	5	0.051
Punktuasyon+ mozaisizm	4	0.041
Acetowhite epitel+Punktuasyon+Mozaisizm+Atipik damarlama	4	0.041
Acetowhite epitel+ Mozaisizm	4	0.041
Punktuasyon	10	0.103
Toplam	97	100.0

Tablo 10 da Toplam 450 olgudan 97(% 21.6) olguda anormal kolposkopi bulgusu saptandı. Bunların %18.5 inde Atipik damarlanma, %16.4 ünde Acetowhite epitel + Punktuasyon,%14.4 ünde Atipik damarlanma + Punktuasyon, %10.3 ünde Atipik damarlanma + acetowhite epitel, %10.3 ünde punktuasyon,%5.1 inde acetowhite epitel +

punktuasyon + mozaizm tespit edildi. %4.1'inde acetowhite epitel + punktuasyon + mozaizm + atipik damarlanma tespit edildi.

Tablo 11: Olguların ortalama yaş ve kolposkopik bulgularının karşılaştırılması

Kolposkopik bulgu	Yaş ortalaması	N
Normal	41.29	226
Anormal	42.40	97
Ektropion	33.94	76
Kronik servisit	42.80	45
İleri evre servikal Tm.	44.83	6
Total	40.48	450

Tablo 10 da Kolposkopi yapılan hastaların yaş ortalaması 40,48 saptandı. Normal kolposkopik bulgusu olanların yaş ortalaması 41,29,anormal kolposkopik bulgusu olanların yaş ortalaması 42,40, Ektropion olanların yaş ortalaması 33,94,kronik servisit olanların yaş ortalaması 42,80 ve İleri evre servikal Tm olanların yaş ortalaması 44,43 saptandı.

Tablo 12: Olguların önerilen tetkik ve tedavilere göre dağılımı

Önerilen Tetkik/Tedavi	N	%
Lokal tedavi + Takip	320	71.1
LEEP + Endoservikal küretaj	57	12.7
Konizasyon+ FC	38	8.4
Yönlendirilmiş servikal punch biyopsi+ Polipektomi	32	7.1
Yapılacak işlemi kabul etmeyen	3	0.7
Toplam	450	100.0

Kolposkopi sonucu yeterli olan ve şüpheli bulgu içermeyen 320 olgudan lokal tedavi ve smear takibine alındı. Kolposkopi sonucunda şüpheli olgulardan kolposkopik biopsi alındı. Kr. Servisit bulguları, ektropionu, servikal deformasyon/laserasyonu (emmet, fish mouth, stellat vb.) olan 95 hastaya LEEP uygulandı ya da soğuk konizasyon önerildi. 32 hastaya yönlendirilmiş Cx. punch biyopsi veya polipektomi önerildi. 3 hastamız önerilen işlemi kabul etmedi.

Tablo 13: Müdahale yapılan olguların patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi

Histopatoloji sonucu	N	%
Kronik servisit + polip + koilositik değişiklikler + servikal myom	115	0.89
LGSIL	7	0.05
CIN	2	0.015
CIS	1	0.007
Transizyonel skuamöz cell ca	2	0.015
Endometrium adeno ca	1	0.007
Toplam	128	100.0

Çalışmaya alınan hastalardan 13 olguda (% 0.11) biopsi sonucu pozitif geldi. Biopsi sonucu pozitif gelen olgulardan 7 olgu LGSIL, 2 olgu CIN 1, 1 olgu CIS, 2 olgu Transizyonel skuamöz cell ca, 1 olgu endometrium adeno ca, geldi. 115 vakamızda kronik servisit+polip+koilositik değişiklikler rapor edildi. Biopsi sonucuna göre hastalar düzenli smear takibine alındı, poliklinik kontroller önerildi.

LEEP+ Endo servikal küretaj uygulanan 57 hastanın 54(%94.7) inde kronik servisit +koilositik değişiklikler içeren servisit, 2(%0.35) olguda CIN 1, 1(%0.017) olguda CIS tespit edildi.

Soğuk konizasyon + FC uygulanan 38 hastanın 33 ünde kronik servisit, skuamöz metaplazi, 5 inde LGSİL tespit edildi. Yönlendirilmiş servikal punch biyopsi+ Polipektomi uygulanan 32 hastanın 24 ünde kronik servisit, 6 olguda skuamöz metaplazi,2 olguda LGSIL tespit edildi. Servikal kitleden biyopsi alınan 1 olguda Endometrium Adeno ca, 1 olguda Transizyonel skuamöz cell ca tespit edildi.

Tablo 14: Olguların Anormal sitoloji ile histopatoloji arasındaki korelasyon

korelasyon	N	R	P
Anormal sitoloji ile histopatoloji	450	0.273	0.000

Korelasyonda Spearman's testi kullanıldı.

Anormal Sitoloji ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($r = 0.273, P < 0.05$).

Anormal Sitoloji ile Anormal kolposkopi bulgusu arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($r = 0.211, P < 0.05$).

Tablo 15: Anormal kolposkopi bulgusu ile histopatoloji arasındaki korelasyon

Korelasyon	N	R	P
Anormal kolposkopik bulgu ile histopatoloji	450	0.613	0.002

Anormal Kolposkopi bulgusu ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı tespit edildi ($r = 0.613, p < 0.002$).

Anormal Sitoloji ve Anormal kolposkopi bulgusu ile yaş arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.

Tablo 16: Anormal sitoloji ile sigara arasında korelasyon

Korelasyon	N	R	P
Anormal sitoloji ile sigara	450	0.034	0.476

Anormal Sitoloji ile Sigara arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = 0.034, P > 0.05$).

Histopatoloji ile sigara arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = 0.061, P > 0.05$).

Tablo 17: Gravida ile histopatoloji arasındaki korelasyon

Korelasyon	N	R	P
Gravida ile histopatoloji	450	0.201	0.000

Gravida ile sitoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = 0.039, P > 0.05$).

Gravida ile histopatoloji arasında korelasyon istatistiksel olarak anlamlı ($r = 0.201, P < 0.05$).

KONTRASEPTİF YÖNTEMLERİN SİTOLOJİK BULGULAR İLE KORELASYONU:

OKS kullanım ve kullanım öyküsüne göre sitolojik sonuçları'ın incelendiğinde; Sitolojik sonuçların OKS Kullanımına ve Kullanım Öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($X^2=0.27, p=0.60$).

OKS kullanımı öyküsü olanlarda İELM(+) sonuç gelen 56(%94.9) olgu oral kontraseptif kullanmamış, İELM(+) sonuç gelen olguların 3 (%5)'ü oral kontraseptif kullanmış.

Sitolojik sonuçların RİA kullanımına ve kullanım öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir($X^2=0.02 \quad p=0.86$).

RİA kullanım öyküsü olanlarda İELM(+) sonuç gelen 56(%94.9) olgu RİA kullanmamış, 3(%5) olgu RİA kullanmış.

Kondom kullanım öyküsüne göre sitolojik sonuçlar'ın incelenmesi;

Sitolojik sonuçların kondom kullanım öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($X^2=0.07, p=0.88$).

Kondom kullanımı ve öyküsü olanlarda İELM(+) sonuç gelen 52 (%89.9) olgu kondom kullanmamış, İELM(+) sonuç gelen olguların 6 sı(%10.1) oral kontraseptif kullanmış.

Koitus interruptus öyküsüne göre sitolojik sonuçların incelenmesi;

Sitolojik sonuçların Koitus interruptus öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($X^2=3.14 \quad p=0.07$).

Depoprovera öyküsüne göre sitolojik sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($X^2=0.06 \quad p=0.75$)

KONTRASEPTİF YÖNTEMLERİN HİSTOPATOLOJİK BULGULAR İLE KORELASYONU:

Oral kontraseptif ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamsız tespit edildi ($r = -0.109, p > 0.05$).

RİA ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = 0.07, P > 0.05$).

Kondom ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = -0.045, P = 0.338$).

Koitus interruptus ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = 0.041, P > 0.05$).

Depoprovera ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = -0.066, P = 0.161$).

KONTRASEPTİF YÖNTEMLERİN KOLPOSKOPİK BULGULAR İLE KORELASYONU:

Oral kontraseptif kullanımı ile kolposkopi bulguları arasındaki korelasyon, istatistiksel olarak negatif yönde anlamlıdır ($r = -0.100, P = 0.34$).

RİA kullanımı ile kolposkopi bulguları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($r = -0.039, P = 0.415$).

Kondom kullanımı ile kolposkopi bulguları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($r = 0.043, P > 0.05$).

Koitus interruptus ile kolposkopi bulguları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($r = 0.075, P > 0.05$).

Depo provera kullanımı ile kolposkopi bulguları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($r = -0.046, P = 0.333$).

Tablo 18: Kolposkopik İncelemenin Sensitivite, Spesifisite, PPD, NPD

Yöntem	NPD (%)	PPD (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Kolposkopi	0.96	0.52	0.929	0.671

Pozitif test için olabilirlik oranı=2.83

Negatif test için olabilirlik oranı =0.10

Tablo 19: Smear İçin Sensitivite, Spesifisite, PPD, NPD

Yöntem	NPD (%)	PPD (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Smear	0.92	0.576	0.267	0.922

Pozitif test için olabilirlik oranı =3.46

Negatif test için olabilirlik oranı =0.79

TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 40.48 olarak saptandı. Yaşa göre sitolojik sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmamızda ASCUS lezyonlarının %20.6'sinin 17-30, %55.1'inin 31-45, %24.1'inin >45 yaş grubunda olduğu, LSIL lezyonlarının %11.7'nin 17-30, %47'nin 31-45, %35.2'nin >45 yaş grubunda görüldüğü, HSIL ve üzeri lezyonların %14.2'nin 17-30, %71.4'nun 31-45, %14.2'nin >45 yaş üzerinde görüldüğü gözlemlendi. Kanseri vakaları ise >45 yaş grubunda idi. Bu pap sonuçlarının belirtilen yaş gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatür ile uyumlu olarak yüksek gradeli sitolojik sonuçlar daha çok >45 yaş grubunda görülürken, düşük gradeli lezyonlar ise reproduktif dönemde daha sık görülmüştür. ASCUS lezyonlarının yaklaşık yarısına yakını 31-45 yaş arasında görülmüştür. Sonuç olarak yaş yüksek gradeli sitolojik sonuçlar için risk faktörü olarak görülmektedir.

Çalışmaya alınan olguların herhangi bir meslek sahibi olup olmadıkları değerlendirildi. 433(%96,2) olgu ev hanımı, 7 (%0.015) olgu öğretmen, 5 (%0.011) olgu hemşire, 5(%0.011) olgu diğerleri olarak tespit edildi (Tablo 3).

Çalışmaya alınan olguların eğitim durumları'na göre dağılımları incelendi. 433 (%96,2) olgu Okuma yazması olmayan, 2 (%0.004) olgu ilköğrenim, 3 (%0.006) Lise, 12 olgu (%0.026) olgu Üniversite eğitime sahipti (Tablo 4).

Bu sonuçlar çalışmamıza katılan olguların sosyo kültürel ve sosyo ekonomik düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya alınan olguların gebelik sayıları'na göre dağılımları incelendiğinde, 28 (%0.062) olgu 'nullipar', 70(%0.155) olgu '1-2', 119(%0.264) olgu '3-4' ve 233(%0.517) olgu '≥5' gebelik sayısına sahip idi.

Sitolojik sonuçların gebelik sayısına göre dağılımı literatür bilgisine paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. İELM(+) olan vakaların %6.7'i nullipar iken, %18.6'sı 1-2, %23.7'si 3-4, %50.8'i >5 gebelik sayısına sahipti. Artmış parite anormal pap sonuçları için risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır.

Çalışmaya alınan olguların sigara içme yoğunluk ve süreleri değerlendirildi (Tablo 5). 14 (%0.27) olgu 'yoğun-uzun(>10 tane/gün- ≥2yıl)', 5 (%0.09) olgu 'yoğun-kısa(>10 tane/gün-<2yıl)', 27 (%0.52) olgu 'az-uzun (≤10 tane/gün-≥2 yıl)', 5(%0.09) olgu 'az-kısa(≤10 tane/gün<2yıl) sigara kullanıyordu. Çalışmaya alınan olguların sigara kullanımı'na göre dağılımları incelendi. 399 (%88,7) olgu 'sigara kullanmazken', 51 (%11,3) olgu 'sigara kullanıyordu. Sigara kullanan olguların 43 ünün sitolojisi normal geldi. 2 olgunun sitolojisi ASCUS, 2 olgunun sitolojisi LGSIL, 3 olgunun sitolojisi

HGSIL, 1 olgunun epidermoid ca olarak rapor edildi. Sigaranın, serviksin pre-malign ve malign lezyonlarının oluşumunda ko-faktör rolü oynadığı bilinmektedir. Trimble ve ark. (41), 25000 hastayı kapsayan çalışmalarında, pasif içicilik ile serviks kanseri riskinin 2.1 kat arttığını, her hangi bir zamanda sigara içmiş olmanın dahi riski 2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Sigara içiminin öneminin araştırıldığı bir çalışmada 44 ABD eyaleti, 30 Avrupa ülkesi ve diğer bölgelerden 74 ülke değerlendirildiğinde ABD'de sigara ile pozitif bir ilişkinin olduğu, ancak ABD ve Avrupa dışı ülkelerde negatif bir ilişkinin olduğu ve özellikle serviks kanseri oranlarının en yüksek olduğu Afrika ülkelerinde sigara kullanma oranlarının en düşük olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar yazarlar tarafından sigaranın bir faktör olabileceği ama içilmediği durumlarda da oranlarda bir düşüş saptanmayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (44). Bizim çalışmamızda Sitolojik sonuçların sigara kullanımına göre dağılımı istatistiksel

olarak anlamlı fark göstermedi ($r=0.34$ $p=0.476$). Histopatolojik sonuçların da sigara kullanımına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($r=0.061$ $p=0.195$).

Histopatolojik sonuçların gebelik sayısına göre dağılımı literatür bilgisine paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($r=0.201$ $p>0.05$) (Tablo 17).

Çalışmaya alınan olguların gebelik sayıları'na göre dağılımları incelendi. 28 (%0.062) Olgu 'nullipar', 70 (%0.155) olgu '1-2', 119 (%0.264) olgu '3-4' ve 233 (%0.517) olgu '≥5' gebelik sayısına sahip idi. Artmış parite anormal histopatoloji sonuçları için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmaya katılan olguların kondom kullanımları'na göre dağılımları incelendiğinde; 44 (%0.09) olgu kondom kullanmaktaydı. Bu olgularla sitolojik sonuçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2=0.07$, $p=0.88$).

Çalışmaya katılanların OKS kullanımlarına göre dağılımları incelendi. 13 olgu 'kısa süre(≤1yıl)', 27 olgu 'uzun süre(>1yıl)' OKS kullanım öyküsüne sahipti. Sitolojik sonuçların OKS Kullanımına ve kullanım sürelerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($X^2=0.27$, $p=0.60$). OKS kullanımı öyküsü olanlarda İELM (+) sonuç gelen 56 olgu (%94.9) oral kontraseptif kullanmadığı, İELM(+) sonuç gelen olguların 3'ü (%5) oral kontraseptif kullandığı bulundu.

Çalışmaya alınan olguların RİA kullanım öykülerine'ne göre dağılımları değerlendirildi. 25 (%0.05) olgu RİA kullanmakta olup. Sitolojik sonuçlar ile RİA kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0.02$ $p=0.86$).

Histopatoloji sonuçlarının OKS kullanımına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($r=-0.109$, $p=0.20$). RİA ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($r=0.07$, $p>0.05$). Kondom ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r=-0.045$, $p=0.338$). Koitus interruptus ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r=0.041$, $p>0.05$).

Çalışmamıza katılan hastaların eğitim durumları olguların %96.2 okuma yazması olmayan populasyonu oluşturuyordu. Eğitim durumuna bağımlı olarak etkin bir korunma yöntemi kullanılmadığı kanısına varıldı.

Oral kontraseptif ile anormal kolposkopi bulgusu arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=-0.100$, $P=0.34$). RİA ile anormal kolposkopi bulgusu arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($r=-0.039$, $p=0.415$). Kondom ile anormal kolposkopi bulgusu arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($r=0.043$, $p>0.05$). Koitus interruptus ile anormal kolposkopi bulgusu arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($r=0.075$, $P>0.05$).

Kolposkopi sonuçları değerlendirildiğinde kolposkopik inceleme yapılan hastaların yaş ortalaması 40,48 saptandı. Normal kolposkopik bulgusu olanların yaş ortalaması 41,29, anormal kolposkopik bulgusu olanların yaş ortalaması 42,40, Ektropion saptananların yaş ortalaması 33,94, kronik servisit olanların yaş ortalaması 42,80 ve İleri evre servikal Tm olanların yaş ortalaması 44,43 saptandı. 450 olgudan 97(% 21.6) olguda anormal kolposkopi bulgusu saptandı. Bunların %18.5 inde Atipik damarlanma, %16.4 ünde Acetowhite epitel + Punktuasyon, %14.4'ünde Atipik damarlanma + Punktuasyon, %10.3'ünde Atipik damarlanma + Acetowhite epitel, %10.3'ünde Punktuasyon, %5.1'inde Acetowhite epitel + Punktuasyon + Mozaisizm, %4.1'inde Acetowhite epitel+Punktuasyon+Mozaisizm+Atipik damarlama tespit edildi (Tablo10).

Anormal Kolposkopi bulgusu ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı tespit edildi ($r=0.613$, $p<0.002$) (Tablo 15).

Anormal kolposkopi bulgusu ile anormal Sitoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($r=0.211$, $P<0.05$).

Serviks kanserinin yavaş doğal seyri, displastik lezyonların erken tanınmasında ve invaziv kansere progresyonun önlenmesinde tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır. Hastalığın hafif displazi ile başlayıp invaziv karsinoma doğru devamlılık

gösterdiğinin kanıtı servikal displazinin 20'li yaşlarda, karsinoma in situ'nun 25-35'li yaşlarda ve invaziv hastalığın 40 yaşından sonra görülmesidir (38). Bu yüzden, invaziv kanser aşamasına gelmeden önce lezyonların saptanabilmesi için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır.

Şüpheli smear sonucu ile gelen hastalara lezyonun ağırlığı düşük de olsa, gereken önem verilmelidir. ASCUS smear sonuçlu hastalarda % 15–25 oranında displazi saptanmaktadır(45).

Anormal smear sonucu ASCUS olgularının kolposkopi bulguları incelendiğinde, toplam 29 olgudan 16(%55.1)sında normal kolposkopi bulgusu saptandı.13 olgunun (%44.8) inde anormal kolposkopik bulgu tespit edildi. 5 olgumuzda punktuasyon , 1 olguda Asetowhite epitel, 2 olguda atipik damarlanma, 1 olguda asetowhite epitel+Atipik damarlanma, 1 olguda punktuasyon +atipik damarlanma, 1 olguda punktuasyon +mozaisizm, 1 olguda asetowhite epitelyum+punktuasyon, 1 olguda asetowhite epitelyum+punktuasyon +atipik damarlanma tespit edildi (Tablo 10).

Anormal smear sonucu LGSIL olguların kolposkopi bulguları incelendiğinde toplam 17 olgumuz mevcuttu. 6 olguda (%35.2) kolposkopi bulguları normal , 11 olguda (%64.7) ise anormaldi. Anormal bulgular içinde 3 olgu punktuasyon +atipik damarlanma, 2 olgu asetowhite epitelyum+punktuasyon, 2 olgu punktuasyon, 2 olgu anormal damarlanma, 1 olgu asetowhite epitelyum+ 1 olgu asetowhite epitelyum +mozaisizm bulgusuna sahipti. Anormal smear sonucu HGSIL olan olguların kolposkopi bulguları incelendiğinde, 7 olgumuz mevcuttu. 1 (%14.2) olguda normal kolposkopik bulgular izlendi. 6(%85.7) olguda anormal kolposkopi bulgusu izlendi. Anormal bulgular içinde 1 olgumuzda atipik damarlanma, 1 olguda asetowhite epitel+atipik damarlanma, 1 olgu mozaisizm +asetowhite epitel, 1 olguda punktuasyon,2 olguda punktuasyon +atipik damarlanma tespit edildi.

Anormal smear sonucu ASCUS olan ve yapılan kolposkopisinde anormal bulgular tespit edilen 28 olgudan 5 ine LEEP+ECC yapıldı. 4 hastanın histopatoloji sonucu kronik servisit, 1 hastanın koilositik değişiklikler rapor edildi. 4 hastaya konizasyon uygulandı. 4 hastanın da sonucu kronik servisit rapor edildi. 5 hastaya kolposkopik yönlendirilmiş biyopsi uygulandı ve tümünde kronik servisit saptandı. Anormal smear sonucu ASCUS olan 14 olguda normal kolposkopik bulgular izlendi ve smear takiplerine alındı.

Bir çalışmada ASCUS olgularını kolposkopi ve yönlendirilmiş biopsi ile takip edilmiş, %54 normal bulgu, %27 LSIL, %10 HSIL, %5 grade i belirsiz SIL ve %4 olguda serviks kanseri saptanmıştır(51).

Anormal smear sonucu LGSIL olan ve yapılan kolposkopisinde anormal bulgular tespitedilen 16 olgudan 3 üne konizasyon işlemi yapıldı 2 hastanın histopatolojisi kronik servisit, 1 hastanın histopatolojisi LGSIL rapor edildi. 5 hastaya LEEP yapıldı, 3 hastanın histopatolojisi kronik servisit rapor edildi. 2 hastanın histopatolojisi CİN1 rapor edildi. 3 hastaya kolposkopik yönlendirilmiş biyopsi yapıldı.1 hastanın histopatolojisi LGSIL, 3 hastanın histopatolojisi kronik servisit rapor edildi. 5 hastada normal kolposkopik bulgular saptandı ve smear takiplerine alındı.

Anormal smear sonucu HGSIL olan 7 olgudan 1 olgunun yapılan kolposkopisinde atipik damarlanma ve asetowhite epitel tespit edildi ve olguya LEEP+ECC yapıldı. histopatoloji sonucu CIS rapor edildi. Aynı hastaya mütakiben konizasyon yapıldı. Histopatolojisi kronik servisit rapor edildi. Hasta smear kontrollerine alındı. Anormal smear sonucu HGSIL olan 3 olgunun yapılan kolposkopisinde punktuasyon +atipik damarlanma izlendi. Konizasyon +FC yapıldı. Histopatoloji sonucu kronik servisit rapor edildi. Anormal smear sonucu HGSIL olan 2 olgumuzun yapılan kolposkopisinde Anormal kolposkopik bulgular izlenmedi. Olgular smear takiplerine alındı.

Çalışmamızda Anormal sitoloji ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi($r=0.273, P<0.05$) (Tablo 14).

Anormal kolposkopi ve/veya Anormal sitoloji bulguları verilen toplam 128 olgumuzda, eşlik eden ek servikal patolojiler dikkate alınarak yapılan girişimler sonucunda elde edilen patolojik spesmenlerin değerlendirilmesi yapıldı. Çalışmaya alınan hastalardan 115(%89) olguda histopatolojisi Kronik servisit+polip+koilositik değişiklikler+servikal myom olarak rapor edildi. 13(%0.11) olguda biopsi sonucu pozitif geldi. Biopsi sonucu pozitif gelen olgulardan 7 si LGSIL, 2 si CIN 1, 1 si CIS, 2 si Transizyonel skuamöz cell ca, 1 si ise endometrium adeno ca geldi. 115 vakamızda kronik servisit+polip+koilositik değişiklikler rapor edildi. Biopsi sonucuna göre hastalar düzenli smear takibine alındı, poliklinik kontroller önerildi.

LEEP+ Endo servikal küretaj uygulanan 57 hastanın 54 inde kronik servisit +koilositik değişiklikler içeren servisit, 2 olguda CIN 1, 1 olguda CIS tespitedildi.

Soğuk konizasyon + FC uygulanan 38 hastanın 33 ünde kronik servisit, skuamöz metaplazi, 5 inde LGSİL tespit edildi.

Yönlendirilmiş servikal punch biyopsi+ Polipektomi uygulanan 32 hastanın 24 ünde kronik servisit, 6 olguda skuamöz metaplazi, 2 olguda LGSİL tespit edildi.

Servikal kitleden biyopsi alınan 1 olguda Endometrium Adeno ca, 1 olguda Transizyonel skuamöz cell ca tespit edildi.

Soğuk konizasyon + FC uygulanan 38 hastanın 33 ünde kronik servisit, skuamöz metaplazi, 5 inde LGSİL tespit edildi.

Fallani ve arkadaşları(50) ASCUS ve SIL sitolojik tanıli olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini karşılaştırmışlardır. 584 kadının 358'i ASCUS,226'sı LSIL tanısı almıştır. ASCUS'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN I, %15.7 CIN II-III ve İnsitu Ca, 1 olguda İnvazif Ca tespit etmişlerdir. LSIL'li olguların %67.7'si CIN I, %20.8 CIN II-III ve İnsitu Ca, 2 olguda da İnvazif Ca tespit etmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre ASCUS ve LSIL sitolojik tanıli hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir.

Servikal intraepitelyal neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invazif kanser ise 55-60 yaşlarında görülür. Bu yüzden, invazif kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler (52).

Margariti PA ve arkadaşları servikal intraepitelyal neoplazili kadınlarda soğuk konizasyonla tedaviyi değerlendirmişlerdir. 1985 ile 1990 yılları arasında 110 vakada konizasyondan önceki hitolojik bulgularla sonraki histolojik bulguları (sitoloji, kolposkopi ve punch biyopsi sonuçlarına göre) karşılaştırmışlardır.

Konizasyon, karsinoma vakalarının 13'ünü (%11.8) ayırt edebilmiştir. Soğuk konizasyondan sonra 2 yılda 6(%5.4) vakada rekürrens olmuş, bunların 2(%1.8) tanesi 3 yıl içinde gelişmiştir. Bu sonuçlara göre CIN'li kadınların konizasyonla konservatif tedavisiyle invazif serviks kanserinin azaldığı gösterilmiş ve bu hastaların takibine dikkat etmenin esas olduğu bildirilmiştir(49).

Papanicolaou smear taramasının yaygın olarak kullanılması, invazif serviks kanserinin görülme oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla beraber servikal intraepitelyal lezyonların teşhisinde bir artış olmuştur. Pap smear nispeten ucuz bir yöntemdir. Ancak pozitif smear sonuçları bulunduğu zaman kolposkopi, biopsi, endoservikal küretaj, konizasyon gibi daha ileri değerlendirme yöntemlerine

başvurulması gerekir. Pap smear ile taramada yanlış pozitiflik sıktır. Tarama testlerinin pozitif prediktif değerlerinin düşüklüğü gereksiz müdahalelere neden olmakta ve yalancı negatifliklerinin yüksekliği güvenilirliklerini sınırlamaktadır. Bu yüzden yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi çabaları sürmekte ve pozitif smear sonuçlu hastalara yaklaşım tarzı, sürekli tartışılan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Yalancı negatif sonuçların pek çok nedeni vardır. Smear alma tekniğinde, fiksasyonda hata, smear'ın aşırı kalın ya da ince alınması, çok sayıda eritrosit bulunması, boyama hatası ve sitoloğun değerlendirme hatası olabilir.

Yalancı negatif smearlerin %62'sinin klinisyenin örnekleme hatasından, %22'sinin patoloğun değerlendirme hatasından ve % 16'sının sitoteknoloğun tarama hatasından kaynaklandığı bildirilmiştir (52).

Pap-smearlerde yanlış negatiflik oranının en az %20 olduğu düşünülürse, servikal lezyonlarda biyopsinin yaygın kullanıma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Ancak yine de seri pap smear taraması yanlış negatiftik oranını azaltır. Smear tekrarı ile yanlış negatiftik oranı (0,2)n olarak hesaplanır. Üç ardışık smeardan sonra bu oran; $0,2 \times 0,2 \times 0,2 = 0,008$ (%0,8)'e düşer(45). Bizim çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastaların hariçte yapılan smear sonuçları mevcuttu. Polikliniğe başvuran hastaların pap smear leri tekrarlandı. Çalışmamızda, yanlış negatiflik oranı %13 saptandı. Fakat yalancı pozitiflik oranı biyopsinin doğruluğuna göre hesaplandığında %54.2 olarak bulundu. Klinik pratikte smear sonucuna göre konizasyon, hatta histerektomi kararı verilmemelidir. Yalancı pozitiflik oranı dikkate alındığında bu gruba yapılacak konizasyon veya histerektomi morbidite ve mortaliteyi artıracaktır.

Richart ve Vaillant invaziv ca'larda %6, CIN'lerde %28 (39), Coppleson ve Brown invaziv ca'larda %24, in situ ca'larda %20-45, CIN'lerde %40 (40), Sedlis ve arkadaşları ise in situ ca'larda %33, CIN'lerde ise %50 oranı saptanmışlardır(41). Bunların yanında invaziv ca'larda %50'ye varan yalancı negatiflik görülebilmektedir (42).

Yalancı negatifliği azaltmak için hücrelerin kan, mukus ya da inflamatuvar oluşumlardan temizlenerek, lam üzerinde ince bir tabaka halinde ve uniform şekilde dağıldığı, sıvı içinde ince yayma preparatları (thin prep) geliştirilmiştir.

Literatürde Pap smearin sensitivitesi ve spesifisitesi ile ilgili olarak birbirinden değişik oranlar verilmektedir. Bunun en önemli nedeni smeari doğrulayacak yöntemlerdeki farklılıktır.

Konizasyon ve histerektomi materyallerinin histolojisi altın standarttır. 62 çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde pap smearin sensitivitesi %20–35 olarak bulunmuştur. Bu meta-analizde değerlendirilen çalışmalarda smear sensitivitesi %11' den %99'a kadar değişmektedir (43).

Bizim çalışmamızda smear Sensitivite oranı %26.7, spesifite %92.2, PPD=%57,6, NPD=%92 olarak hesaplandı (Tablo 19).

Kolposkopinin sensitivite oranı %92.9, spesifite oranı %67.1, PPD=%52,NPD=%96 olarak hesaplandı (Tablo 18).

Gonzalez ve arkadaşları HPV ile infekte CIN tanısı almış 118 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada bethesda sistemi ile kolposkopik punch biyopsi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. LGSIL' 82 (%98,5) olguda HPV için uyum %100, CIN 1 için uyum %97 tespit edilmiştir. HGSIL' Lİ 36 (%92) olguda; CIN II için uyum %84, CIN III için uyum %100 tespit edilmiştir. İlişkinin PPD %96, NPD %98 olarak bulunmuştur (51).

Smear ve kolposkopi için saptanan sensitivite, spesifisite oranları ve prediktif değerler (PPD, NPD) ilgili literatür ile uygunluk göstermektedir(43,51).

ÖZET

GİRİŞ – AMAÇ

Serviks kanseri sıklığı, tüm kadın kanserleri içerisinde gelişmemiş ülkelerde birinci, tüm dünyada ikinci sırayı almaktadır. Preinvaziv dönemde insitu serviks kanserinin yakalanması tedavi başarısını %100 kılmakta, invaziv dönemde 5 yıllık sağkalım % 50'ye düşmektedir. Servikal kanserin preinvaziv dönemde yakalanmasında geleneksel tarama yöntemi PAP smeardir. Gelişmekte olan ülkelerde sitoloji temelli servikal taramaların uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle; servikal neoplazinin erken tanısı için smear ve kolposkopi, smear ve sitoloji, smear ve histopatoloji, kolposkopi ve sitoloji ,kolposkopi ve histopatoloji arasındaki korelayon amaçladık.

METOT:Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Nisan 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında kolposkopi ünitesine refere edilen 450 evli hastanın tümüne yaş, meslek, gebelik sayısı, korunma yöntemi (kondom-OKS-RİA kullanımı, koitus interruptus, depo provera) , eğitim durumu, sigara kullanım öyküsü hakkında sorular içeren form (Ek-1:Form) dolduruldu. Tüm olgularda önce spekulum muayenesi yapıldı. Spekulum muayenesinde tüm vajen, forniksler ve serviks detaylı olarak incelendi. Daha sonra sitoloji için cytobrush ile servikal smear alınarak lam üzerine ince bir şekilde yayıldı ve hemen alkol ile fikse edildi. Serviks, 10 cc serum fizyolojik ile ıslatılıp subepitelyal vasküler yapılar incelendi. Takiben, % 5'lik asetik asit solusyonu uygulandıktan sonra Leisegang marka BG/LED model, teaching monitor bağlanılabilen binoküler kolposkop ile serviks incelendi. Önce küçük, sonra büyük büyütmelemlerle (x7.5, x15, x30) tüm serviks normal ve anormal kolposkopik bulgular açısından değerlendirildi. Hasta kayıtları klinik kolposkopi kayıt defterine, sonra da Microsoft Office 2008 Excell programı tabanında oluşturulan kayıt sistemine aktarıldı. Hem pap smear, hem serviks biopsi sonucu olan 450 hastanın sonuçları analiz edilerek prediktif bulgularının değerlendirilmesinde SPSS programı ve istatistik yöntem olarak Spearman's, Chi-Square yöntemleri kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya alınan tüm olgunun yaş ortalaması 40.48 saptandı.

Çalışmaya alınan olguların gebelik sayıları'na göre dağılımları incelendi. 28 (%0.062) olgu 'nullipar', 70(%0.155) olgu '1-2', 119(%0.264) olgu '3-4' ve 233(%0.517) olgu '≥5' gebelik sayısına sahip idi.

Kolposkopi bakılan hastaların yaş ortalaması 40,48 saptandı. Normal kolposkopik bulgusu olanların yaş ortalaması 41,29 , anormal kolposkopik bulgusu olanların yaş ortalaması 42,40 , Ektropion olanların yaş ortalaması 33,94 , kronik servisit olanların yaş ortalaması 42,80 ve İleri evre servikal Tümör olanların yaş ortalaması 44,43 saptandı.

Anormal sitoloji ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (r =0.273,P<0.05). Anormal sitoloji ile anormal kolposkopi bulgusu arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (r =0.211,P<0.05).

Anormal kolposkopi bulgusu ile histopatoloji arasındaki korelasyon istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı tespit edildi (r=0.613, p<0.002). Bizim çalışmamızda smear Sensitivite oranı %26,7, spesifite %92,2, PPD=%57,6, NPD=%92 olarak hesaplandı. Kolposkopinin sensitivite oranı %92,9, spesifite oranı %67,1, PPD=%52,NPD=%96 olarak hesaplandı.

SUMMARY:

İntroduction-background:

The frequency of cervix cancer among all women cancers, is in the first place in undeveloped countries and in the second place in amoun the world.

The diagnosis of insitu cervix ca in preinvasive stage makes the success of the treatment about 100%, the 5 year survival declines to 50% in invasive stage.Traditional screening metod to detech cervix ca in preinvasive stage is the PAP smear. Due to the diffuculties in administration of cytology based cervical screeining in developing countries we aimed. The correlation of smear,colposcopy and histopathology in the diagnosis of cervical premalign and malign lesions.

METOD:

This study was performed on 450 non- virgin (married) patient referred to the colposcopy unit of obstetriks an gynecology department of Dicle University faculty of medicine btw.April 2007 and july 2008 questiones about age,acupotion,gravida,method of contraception(condom-IUD-oc usage,coitus interruptus,depo provera),educational statues, cigarette smoking were oppined to all patient (App-1 questionney form). Pelvic

examination was made by speculum in all patients. At speculum examination the vagina, fornixes and cervix was visualised the cervical sample, taken by cytobrush smeared on a thin lam and immediately after fixed with alcohol. Cervix was moisturised by 10 cc SF and subepithelial vascular structures were examined. Subsequently, 5% acetic acid solution was applied and cervix was visualised by Leisegang blanded BG/LED model, teaching monitor adaptable binocular colposcope. The entire cervix was investigated according to normal and abnormal colposcopic findings on low power and then high power (x7.5, x15, x30). The data were recorded on a colposcopy registration book in our clinics and transferred to a registration system based on Microsoft Office 2008 Excel program. Analysing the PAP smear and cervical biopsy results of 450 patients, SPSS program was used to evaluate the predictive values and Spearman's chi-square were performed the statistical method.

FINDINGS:

The mean age of the patients were 40.48. The distribution according to gravidas of the cases were evaluated 28 (80.062%) have nulliparans, while 70 (0.155%) have 1-2, 119 (0.264%) were 3-4 and 233 (0.517%) have >5 gravida.

The mean age of the patients who were examined by colposcopy were 40.48 the mean age of those with normal colposcopic findings were 41.29, with abnormal colposcopic findings were 42.40, with ectropion were 33.94, with chronic cervicitis were 42.80 and with high grade cervical tm were 44.43.

The correlation between abnormal cytology and histopathology were detected as statistically significant ($r:0.273$, $p<0.05$), as well as the correlation between abnormal cytology and abnormal colposcopic finding ($r:0.211$, $p<0.05$) and the correlation between abnormal colposcopic findings and histopathology which were quite significant ($r:0.613$, $p<0.002$)

In our study the smear sensitivity rate was calculated as 26.7%, specificity was calculated as 92.2%, PPD was calculated as 57.6%, NPD was calculated as 92%. Besides, the sensitivity of colposcopy was 92.9%, while specificity was 67.1%, PPD was 52% and NPD was 96%.

SONUÇ

Kolposkopinin, servikal smeare göre sensitivitesi ve negatif prediktif değeri (NPD) smear'e göre anlamlı yüksek (%92,9'a 26,7; %96'a 92), spesifitesi ve pozitif prediktif değeri (PPD) (%67,1'e 92,2; %52'e 57,6) bulundu.

Kolposkopi serviks kanserinin erken tanısında oldukça başarılı bir yöntem olarak kendini kanıtlamıştır. Serviko-vaginal sitoloji taraması serviks kanserinin erken tanısında oldukça başarılı bir yöntem olarak biliniyor. Ancak smear testinin bir tarama testi olduğu unutulmamalı ve tek bir smear sonucuna göre tedavi yapılmamalıdır. Smear Daha ekonomik olması da göz önüne alınarak, özellikle bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde preinvazif serviks kanseri taramasında kolposkopiye göre bir alternatif olabileceğini, bunun yanında her iki yöntemin beraber kullanılmasının taramaların etkinliğini arttırabileceğini düşünüyoruz.

Smear ve kolposkopi birbirlerine alternatif değildir, birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak değerlendirilmeli. Smear tekrarı ile takip daha az maliyetlidir; ancak teşhisi geciktirebilir. Kolposopi histolojik teşhise olanak sağlar. Buna ek olarak da kolposkopi altında biyopsi servikal lezyonların uygun yönetimi için zorunludur. Kolposkopi ve serviko-vaginal smearler aynı ortamda uygulanacaksa kolposkopi yapılmadan hemen önce pap smear almak gerekli. Anormal smear sonucu ile gelen hastalara, bu sonuca göre belirlenmiş uygun protokole doğru yaklaşımda bulunulmalıdır. ASCUS smear sonuçlu hastalar içerisinde normal patolojili veya hafif displazili olgular kadar, orta/ağır displazi ve daha ağır lezyonlar da bulunabileceği için, bu hastaların değerlendirilmesinde özellikle poliklinğimize başvuran hastaların takip sorunu yaşanacağı düşünülen hastalarda, daha radikal davranılmalı ve doğrudan kolposkopik inceleme ve şüpheli alanlardan yönlendirilmiş biyopsi yapılmalıdır. Sitoloji ile LSIL tanısı konan hastalarda ise daha yüksek oranda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyonlar bulunduğu için bu hastalar alternatifsiz kolposkopik incelemeye alınmalıdır. HSIL olguları mutlaka kolposkopik incelemeye alınmalı ve biyopsi sonuçlarına göre uygun tedavi planlanmalıdır. Özellikle preinvazif serviks kanseri taramasında smeara ve kolposkopi beraber kullanılması taramanın etkinliğiarttırabileceği sonucunavarıldı.

KAYNAKLAR

1. Thompson JD, Rock JA, Cervikal Cancer. Te Linde's operative gynecology, Eight edition, 1997 Lippincot-Raven Publishers-Philadeiphia NewYork, Chapter 49, P:1385–412.
2. Servikal Canser, Kişnişçi H. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ankara 1996: 933–42.
3. Atasü T, Aydınli K. Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi. Jinekolojik Onkoloji 1996: 13.211.
4. Atypical cervical cytology colposcopic follow up using the Bethesda system. Journal of Reproductive Medicine 1993,38:6.
5. Miller A, Nazeer S, Foon S, Brundup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. Int Cancer 2000; 86:440–7.
6. WHO: Cytological screening in the control of cervical cancer: Technical guideline. Geneva, WHO,1998.
7. J Cuzick, A Szarewski, H Cubie And Coll. Management Of Women Who Test is Positive For High Risk Types Of Human Papillomavirüs;The Hart Study Lancet 2003;362: 1871–1876.
8. Walboomers Jm, Jacobs Mv, Manos Mm Hpv İs A Nessesary Cause Of İnvasive Cervical Cancer 1999; 189:1219
9. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal intra epitelial neoplazi. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı.1. baskı. Ankara 2005.
10. Berek S.J., Adashi E.Y., Hillard A.P.; Low Grade SIL.Novak Jinekoloji; 1998; birinci baskı (sayfa ; 435, 458_1111)
11. Dısaia J.Philip, Creasman T. William.; Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı (sayfa; 361, 633)
12. Monsonago J. Diagnostic triage of ASCUS and AGUS Pap Smears. EUROGIN 2000 Congress, April 2000, Paris France.
13. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus Guidelines fort he management of women With cervical cytological abnormalities.JAMA 2002; 287:2120-9.
14. Preinvazive disease of the cervix. Clinical Gynecologic oncology Ed. Disaia AJ, Creasman WT. 6. baskı, mosby inc.2002;1–33.

15. Monson J. Role of HPV testing in secondary and primary screening of cervical neoplasia. CME J Gynecol Oncol March 2000; 67:5–64.
16. Berek SJ, Adashi EY, Hillard AP. Novak Jinekoloji; 1. baskı 1998 (sy 435, 458).
17. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. Int J Gynecol and Obstet 2004;84:101–8.
18. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı.1. baskı. Ankara 2005.
19. Dısaia J.Philip, Creasman T. William.; Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı (sayfa; 3-61, 633)
20. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. baskı. Ankara 2006; sy 863.
21. Savrano E.C. Papanicolaou smear& cervical intraepithelial neoplasia. in: Handbook of Gynecology& Obstetrics. Eds, Brown J.S.Crombleholme W.R. Connecticut, Appleton & Lange, 1 st edit.1992,36–46
22. Schindler EM, Brielmaier M, Schindler AE. Atypische zytologische befunde in der schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 53: 483–487; 1993
23. Sherman ME, Schiffman m, Herrero R. Performance of a semiautomated Pap smear screening system: results of a population based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. Cancer 1998;84:273–80.
24. Gay JD, Donaldson LD; Goellner JR. False negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytol 1985;29:1043–6.
25. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. Int J Gynecol and Obstet 2004;84:101–8.
26. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1099–104.
27. Tabbara SO, Sidawy MK. Evaluation of the 5-year review of negative cervical smears in patients with HSIL. Diagn Cytopathol 1996; 14:84–6.
28. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, Bam RH, Middlecote BD, Dival PD. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. Int J Gynecol Obstet 2001;72:151–7.
29. Atasü T., Aydın K.; Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı (sayfa:178-259)
30. Dısaia J.Philip, Creasman T. William.; Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı (sayfa; 3-61, 633)

31. Berek S.J., Adashi E.Y., Hillard A.P.; Novak Jinekoloji; 1998; birinci baskı (sayfa ; 435, 458_1111)
32. Kişnişçi H., Gökşin E., Durukan T.; Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; 1996; birinci baskı (sayfa; 885-887)
33. Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1996. p. 447–486.
34. Reid R. Preinvasive disease. In Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. 2nd ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1994. p. 201–241.
35. Berkman S, Ermiş H. Servikal intraepitelyal neoplazi. In Atasü T, Aydınli K, editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. Istanbul: Logos, 1999. p. 239–260.
36. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. Serviksin preinvaziv hastalığı. In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 6th ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003. p. 1–30
37. Nyirjesy I. Conization of cervix, emedicine (serial online) 2002 June; 1: [15 screens]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3338.htm>
38. Hatch KD. Handbook of colposcopy. Diagnosis and treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. Boston: Little, Brown and Co 1989; 7-19.
39. Richart RM, Vaillant HW. Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. Cancer 1965; 18: 1474–78.
40. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. Am J Obstet Gynecol. 1974; 119: 953–8.
41. Sedlis A, Walters AT, Balin, Hontz A, Sciuto LL. Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytological smears: A comparison study. Acta Cytol, 1974; 18: 291–6.
42. Disaia P, Creashman W. Preinvasive disease of the cervix. Clin Gynecol Oncology. Fourth Ed. 1993; 1: 10–11
43. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995; 141: 680–9.
44. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. J Natl Cancer Inst. 1997; 89: 868–873.

45. Korn AP. Management of abnormal cervical/vaginal pap smears. Medscape General Medicine (serial online) 1996 March; 1(1) :[12 screens]. Available from: [URL:http://www.medscape.com/viewarticle/408796](http://www.medscape.com/viewarticle/408796)
46. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 105–13.
47. Baldauf JJ, Ritter J. Comparison of the risks of cytologic surveillance of women with atypical cells or low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 76, 193–9.
48. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Ngai JS, Kurman RJ, et al. Identifying woman with cervical neoplasia: using human Papillomavirus DNA testing for equivocal papanicolaou results. JAMA 1999; 281:1605–10.
49. Margariti PA, Balsamo G, Gullotta G, Rabitti C, Valle D, Mancuso S. Institute of Gynaecology and Obstetrics, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy. Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19:253–6.
50. Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. (Cervical cytologic reports of SCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management) Inerva Ginecol. 2002 Jun; 54: 263–9.
51. Gonzalez Sanchez JL, Perez Guerrero C, Celorio Aguilera G, Chavez Barambila J, Rios Montiel FA. (Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy) Ginecol Obstet Mex. 1998 Aug; 66: 330–4. Spanish. PMID: 9745194 (PubMed indexed for Medline)

EK 1- Form**SMEAR, KOLPOSKOPİ VE HİSTO PATOLOJİ DEĞERLENDİRME FORMU****Yaş:**

{Yaş grubu:

<19...

20–29...

30–39...

40–49...

50–59...

>60...

Meslek:

Evhanımı:

Çalışan:

Diğer:

Gebelik sayısı:**Korunma yöntemi:**

1-Kondom

2-OKS

3-RİA kullanımı

4-Koitus interruptus

5- Depo provera

OKS kullanım öyküsü:Kısa süreli(≤ 1 yıl),Uzun süreli(> 1 yıl)**Sigara kullanım öyküsü:** (yoğun: > 10 tane/gün, az: ≤ 10 tane/gün, uzun süre: ≥ 2 yıl, kısa süre: < 2 yıl)

Yoğun-uzun süre,

Yoğun-kısa süre,

Az-uzun süre,

Az-kısa süre

Eğitim durumu:

Okuma-yazma yok,

İlkokul,

Ortaokul,

Üniversite +