

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**JİNEKOLOJİK VE GEBE POPULASYONUNDA
VIDEOKOLPOSKOPİ VE SİTOLOJİ İLE SERVİKS
DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ**

Dr. Ceyhan Hoda YILDIRIM

**UZMANLIK TEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. İlker GÜNYELİ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 3031-TU-11 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA – 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hilmi Baha ORAL, Prof. Dr. Muhittin Tamer MUNGAN, Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU ve tüm değerli hocalarıma destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemedikleri için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım olarak bana çalışmalarımnda yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Yrd. Doç. Dr. İlker GÜNYELİ'ye teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız süre boyunca her konuda desteğini esirgemeyen ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim araştırma görevlisi arkadaşlarım, klinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın maddi desteğini sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne de ayrıca teşekkür ederim.

Yoğun çalışma sürecim içerisinde sonsuz sevgi ve ilgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime, mutluluk kaynağım canım oğluma ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviksin Anatomi ve Histolojisi	3
2.1.1. Serviksin Anatomisi.....	3
2.1.2. Serviksin Histolojisi.....	4
2.2. Servikal Metaplazi.....	7
2.2.1. Servikal Metaplazinin Önemi	9
2.3. Serviksin Benign Lezyonları	9
2.4. Serviksin Premalign Lezyonları	12
2.4.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Histolojisi.....	13
2.4.2. Bethesda Sistemi.....	14
2.4.3. ASC ve Yönetimi.....	18
2.4.3.1. ASCUS ve Yönetimi	18
2.4.3.2. ASC-H Yönetimi.....	18
2.4.4. LSIL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi	18
2.4.5. HSIL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi	19
2.4.6. Atipik Glanduler Hücre (AGC) ve Yönetimi	19
2.5. Serviksin Malign Lezyonları	20
2.5.1. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri	20
2.5.2. Servikal Kanser.....	21
2.5.2.1. Makroskopik Görünüm	21
2.5.2.2. Histolojik Özellikler.....	21
2.6. Gebelikte Servikal İntraepitelyal Lezyonlar ve Serviks Kanseri	22
2.7. Serviks Kanserinde Tarama.....	23
2.8. Tanı Yöntemleri	26
2.8.1. Servikovajinal Sitoloji	26
2.8.2. Vizüel Yöntemler.....	27

2.8.3. Sitolojide Yeni Tanı Metotları.....	28
2.9. Human Papilloma Virüs (HPV)	29
2.9.1. İmmün Yanıt	31
2.10. HPV ve Servikal Karsinogenez	32
2.10.1. HPV Aşıları	33
2.11. Kolposkopi	33
2.11.1. Kolposkopi Endikasyonları	34
2.11.2. Kolposkopi Tekniği	35
2.11.3. Normal Kolposkopi Bulguları	36
2.11.4. Anormal Kolposkopi Bulguları	37
2.11.5. Kolposkopide Displastik Olmayan Bulgular	39
3. MATERYAL-METOD	41
3.1. Çalışma Grubu.....	41
3.2. Hastalara Uygulanan İşlemler	41
3.2.1. Servikal HPV için Örnek Alma	46
3.2.2. Vajinal Kültürde İşlemler	47
3.3. İstatistik Analiz.....	57
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ.....	102
ÖZET.....	106
ABSTRACT	107
KAYNAKLAR	108

KISALTMALAR

ASCCP	: American society for colposcopy and cervical pathology
AİS	: Adenokarsinoma in situ.
AGC	: Atipik glandüler hücreler (atypical glandular cells).
AGC-NOS	: Spesifiye edilemeyen atipik glandüler hücreler(atypical glandular cells not otherwised).
ASC-US	: Önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler(atypical squamous cells not otherwised).
ASC-H	: Yüksek grade lezyonun dışlanamadığı anormal skuamöz hücreler (atypical squamous cells can not exclude HSIL).
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi (Cervical intraepithelial lesions).
VIN	: Vulvar intraepitelyal neoplazi
DNA	: Deoxyrubonükleik acit
ECC	: Endoservikal kanal küretajı
HPV	: Human papillomavirus
HSIL	: Yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon.
HSV	: Herpes simplex virüs.
LEEP	: Loop elektrosurgical excision procedure.
LSIL	: Düşük gradeli intraepitelyal skuamöz lezyon
OKS	: Oral kontraseptif
DES	: Dietilstilbestrol
RIA	: Rahim İçi Araç
HIV	: Human immün deficiency virüs
PCR	: Polimerase chain reaction.
SCJ	: Skuamo-kolumnar junction.
TZ	: Transformasyon Zonu
PAP	: Papanicolaou
Cİ	: Coitus interruptus
ACW	: Asetowhite alan
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırması.....	15
Tablo 2. Bethesda sınıflaması.....	16
Tablo 3. Papanicolaou smearleri ile tarama sıklığı	24
Tablo 4. HPV tipleri	30
Tablo 5. Reid kolposkopik indeksi 1984.....	56
Tablo 6. İsveç Skorlama sistemi.....	57
Tablo 7. Grupların yaş, menarş, gravida, parite, abortus, ilk koit yaşı dağılımları ...	58
Tablo 8. Gebelerin gebelik haftaları ortalaması	58
Tablo 9. Gebelerin trimestir dağılımı	58
Tablo 10. Gruplar arası doğum kontrol yöntemlerinin kullanım öykülerinin karşılaştırılması	60
Tablo 11. Sigara, kondilom öyküsü, PID öyküsü, USG patolojileri açısından her 2 grubun karşılaştırılması.....	61
Tablo 12. Gruplar arası partner sayıları ve doğum tiplerinin karşılaştırılması	62
Tablo 13. Gruplar arası anormal kolposkopi bulgularının karşılaştırılması.....	63
Tablo 14. Gruplar arası HPV, konvansiyonel kültürde üreme, smear, histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması	65
Tablo 15. Hasta gruplarında Swede skorlarının dağılımı	66
Tablo 16. Hasta gruplarında anormal kolposkopi ile smear sonuçlarının karşılaştırılması	66
Tablo 17. Hasta gruplarında anormal kolposkopi ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması	67
Tablo 18. Jinekoloji grubunda smear sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite karşılaştırılması	68
Tablo 19. Jinekoloji grubunda histopatoloji sonuçları ile yaş, parite, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV karşılaştırılması.....	69
Tablo 20. Gebe grubunda smear sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite karşılaştırılması	71
Tablo 21. Gebe grubunda histopatoloji sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite karşılaştırılması	72
Tablo 22. Jinekoloji grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılması	73
Tablo 23. Gebe grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılması	74

Tablo 24. Jinekoloji grubunda anormal kolposkopi bulguları ile demografik verilerin karşılaştırılması	76
Tablo 25. Gebe grubunda anormal kolposkopi bulguları ile demografik verilerin karşılaştırılması	77
Tablo 26. Hasta gruplarında smear sonuçları ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tansformasyon zonu.....	5
Şekil 2. Servikal intraepitelyal neoplazide kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması	12
Şekil 3. Anormal sitolojik smearin yönetimi	17
Şekil 4. MDS-3300 HD video kolposkopi cihazı	43
Şekil 5. Yeşil filtre altında atipik damarlanma	44
Şekil 6. Yeşil filtre altında ağaç dalları şeklinde damarlanma.....	44
Şekil 7. Kaba punktasyon görünümü	45
Şekil 8. Nabothi kisti üzerine damarlanma artışı ve damarsal kalınlık farklılıkları	45
Şekil 9. Mavi filtre altında servikal ostaki kalın atipik damarlanmalar.....	47
Şekil 10. Saat 11 hizası asetowhite alan	49
Şekil 11. Asetik asit sonrası acetowhite alanlar.....	50
Şekil 12. Asetik asit sonrası eğrelti otu manzarasındaki lineer ACW alanlarda ektropion	50
Şekil 13. Skuamöz epitelyum bütünlük kaybı görünümü.....	51
Şekil 14. Asetowhite alanlar ve fragilitede artma.....	51
Şekil 15. Lugol negatif alanlar.....	52
Şekil 16. Lugol uygulamasından sonra oluşan lugol negatif alanlar	52
Şekil 17. Yaygın dağınık lugol negatif alanlar	53
Şekil 18. Saat 1 hizası lugol negatif alan	53
Şekil 19. Serviks lugol negatif alanlar	54
Şekil 20. Gebede işlem öncesi serviks görünümü	54
Şekil 21. Lugol negatif alanlar ok ile işaretlenmiş	55
Şekil 22. Biyopsi alındıktan sonra kanama kontrolü sonrası görünüm	55

1. GİRİŞ

Meme kanserinden sonra 10.000 de 0.75-4.5 görülme sıklığı ile hamilelik sırasında ikinci en sık görülen kanser, invazif serviks kanseridir. Üstelik gebelerde ki serviks kanserlerinin %46-69 gibi bir yüzdesi, gebelik sırasında tespit edilen bir atipik servikal smear ile tanı almaktadır. Var olan bir CIN 3 neoplazinin gebelik süresince CIN 3 olarak devam etme oranı % 25-30, regresyon oranı %65-70, ilerleme oranını ise % 7 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu popülasyondaki eş zamanlı mikroinvaziv kanser insidansı da %3.6'ya yükselebilir. İnvazif serviks kanserini ekarte etmek için servikal biyopsi önerilen atipik sitolojili gebe kadınların hangi kriterlere göre seçilmesi klinik bir zorluktur.

Hamilelik sırasında anormal sitoloji oranı %5'dir. Amerika da hamile kadınlara doğum öncesi ilk rutin kontrollerde pap smear testi uygulanır. Böylece kadınların servikal displazi veya servikal kanser teşhisi için fırsat yaratılmış olur.

Papanicolaou test sonuçları 2001 Bethesda sistem terminolojisi kullanılarak (ASCUS, LSIL, HSIL, ileri evre ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreli ve atipik glandüler hücreli (ASC-H, AGC)) sınıflandırılır ve rapor edilir. Oysaki CIN 1-3 sınıflandırma yöntemi kolposkopik izlenim ya da biyopsi üzerinde histolojik sınıflandırma için kullanılır. Sitolojik düşük evreli skuamöz intraepitelyal lezyonun (LSIL) CIN 1'e ve de yüksek evreli skuamöz intraepitelyal lezyonların (HSIL) CIN 2-3'e eşit olmadığını bilmek önemlidir.

Kolposkopi, anormal servikal sitolojiyi evrelemede güvenilir ve efektiftir. Birçok hekim bu hastaları uzmanlara konsülte etmeyi tercih etmektedirler. Gebelik sırasında yapılan kolposkopinin ana hedefi kanser insidansı çok düşük olmasına rağmen, mikroinvaziv ya da invaziv hastalığı erken dönemde yakalamaktır.

Gebelikte artan servikal damarlanma, hipertrofi ve endoservikal bezlerin hiperplazisi gibi normal fizyolojik değişimler Papanicolaou testinin tanısal doğruluğunu daha karmaşık hale getirebilir. Ayrıca dejenere desidual hücreler (yada Arias-Stella reaksiyonu) ve trofoblastik hücreler gibi hamileliğe özgü çoklu hücre tipleri endometriumdan sızabilir. Böyle hücreler çeşitli şekilde boyanan sitoplazmalara ve genişlemiş çekirdeklere sahiptir ve böylece HSIL gibi tanı alabilir.

Gebeliğin invazif servikal kanserin ilerlemesini arttırmadığı veya prognozu kötüleştirmedeği gösterilmiştir. Üstelik gebeliğin servikal intraepitelyal neoplaziye ne şekilde etkisinin olduğu da bilinmemektedir.

HPV testi anormal papsmear sonucu'nun yönetiminde uygun bir yöntemdir. ASCCP kılavuzu özellikle sitolojide atipik salgı bezi hücreleri (AGC) olan durumlarda, anormal pap testi olan kadınlara önermiştir. Endoservikal kürtaj (ECC), ASCCP kılavuzuna dayanarak hamilelik sırasında gebelik kesesine zarar verme endişesi ile kontrendikedir, buna karşın endoservikal kürtajın hamileliğe nedenli zararlı olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Hamilelik sırasında CIN tanısı koyulan hastalarda yapılan çalışmalar genellikle (özellikle önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreli [ACS-US] yada düşük evreli skuamöz intraepitelyal lezyonlarda (LSIL) konservatif yaklaşımı önermektedirler. 2006 konsensusunda da LSIL veya ASC-US sitolojili hastalarda postpartum 6. haftaya kadar kolposkopinin ertelenebileceğini bildirilmektedir. Gebelikte CIN 2 ve CIN 3 hastalarına sık tekrarlı kolposkopi yapmak da gereksizdir çünkü gebe kadına klinik yaklaşımı nadiren değiştirmektedir.

Çalışmamızda Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran jinekolojik ve gebe hasta popülasyonunda videokolposkopi yardımı ile uterin serviksin değerlendirilmesi; şüpheli patolojilerden alınan örneklemelerin incelenmesi ve elde edilen çalışma sonuçları ile bu hasta gruplarındaki olası servikal problemlerin sıklığı, tedavisi ve yönetimi ile ilgili insan sağlığına faydalı bilgilerin tıbbın hizmetine sunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Anatomi ve Histolojisi

2.1.1. Serviksin Anatomisi

Latince boyun anlamına gelen serviks, istmus uteri ile vajina arasında yer alır. Erişkinlerde serviks uterusun yaklaşık olarak 1/3 alt kısmını oluşturur ve 2-4 cm uzunluğunda ve 2-3 cm eninde fiçi şeklinde bir organdır. Serviksin alt yarısı vajina içine sokulmuş durumdadır ve portio vaginalis cervicis ismini alır. Bu bölümün yukarısında kalan serviks bölümüne ise portio supravaginalis denir. Supravajinal parçanın posterior yüzü douglas çıkmazının peritonu ile kaplıdır ve diğer kısımlarının etrafı pelvik fasiya tarafından sarılır. Supravajinal parça uterus korpusunda da devam eden çizgisiz kas ve çok sayıda liften oluşmuştur. Serviksin alt yarısını oluşturan portio vajinalis cervicis’de ise ince bir kas tabakası bulunmakla birlikte asıl olarak tamamına yakını fibröz ve kollojen dokudan oluşur. Portio vaginalis cervicis vajinaya orificium externa ile açılır. Eksternal os nulliparlarda küçük, konik iken, doğum yapmış kadınlarda enine bir yarık (emmet yırtığı) olarak görünür. Orificium externa yukarı doğru canalis cervicis uteri (endoservikal kanal) ile devam eder. Endoservikal kanaldaki müköz membran, ağaç gövdesi ve dalları şeklinde tanımlanabilen plikalara sahiptir. Bu plikalara plica palmatae denir ve tümüne birden arbor vitae uterinae denir (1,2). Eksternal os’un önünde serviksin labium anteriusu, arkasında labium posteriusu yer alır. Portio vaginalis cervicis ile vajina duvarı arasında çepeçevre olan çıkmaza vajinal forniks adı verilir. Bunun serviks ile lateral vajinal duvar arasındaki kısmına lateral forniks, serviks ile ön vajinal duvar arasındaki kısmına anterior forniks, arkadakine ise posterior forniks denir. Serviks, önde mesaneden yağlı bir doku ile ayrılmaktadır. Yanlarda ise serviksin damar ve lenfatiklerinin içinde bulunduğu kardinal ligament ve parametriumlar bulunur. Serviks, parametriumlar içinde bulunan ureterle yakın komşuluktadır (3). Serviksin boyutları da şekli gibi yaşa, pariteye ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Çocukluk çağında serviksin korpusa oranı 2:1’dir. İntrauterin gelişim döneminde bu oran 5:1’dir.

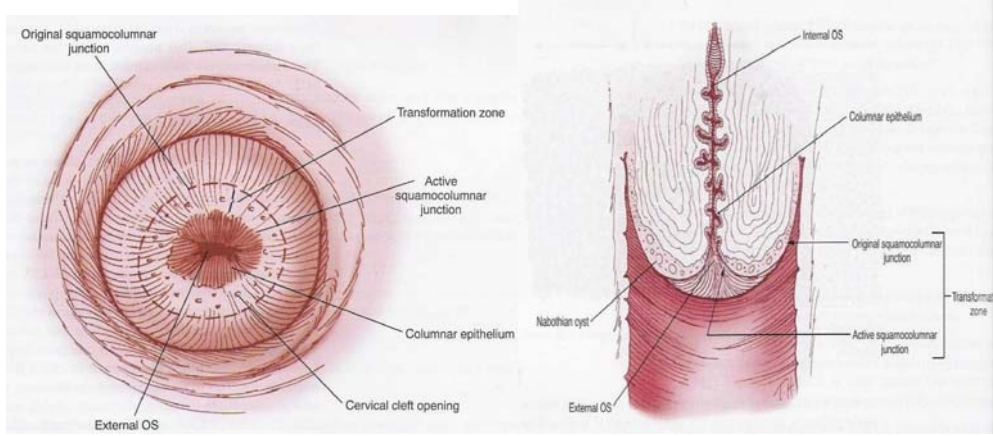
Puberteden sonra hormonların etkisiyle corpus serviksten daha hızlı ve fazla gelişir ve bu oran matür bir uterusda 1:3 olur. Paröz bir uterusda ise bu oran bazen 1:4 bile olabilir. Serviksin stroması, içerisinde serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçtiği yoğun fibromusküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri hipogastrik arterden (internal iliak arter) köken alan uterin arterin servikal ve vajinal dallarıdır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler. Venler arterlere paralel seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Serviksin lenfatikleri mukoza altı ve bağ dokusu stromasının derin kısımlarından kaynaklanırlar. Lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olur. Sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır (1, 4, 5). Endoservikte yoğun duyu uçları vardır, ancak ektoervikte pek bulunmaz. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikte çok bol bulunduğu için, endoserviksin manipülasyonu bu sinir uçlarını uyarabilir ve bazen baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir (vagal refleks) (6).

2.1.2. Serviksin Histolojisi

Kadında genital kanal başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır:

1. Çöломik mezodermden kaynaklanan Müller Kanalları (paramezonefrik kanal)
2. Embriyonik kloakanın ventral bölümünü oluşturan ürogenital sinüs.

Müller kanalları ilk kez 6-7 haftalık embriyoda gözlenir. Müller kanalları orta hatta birleşir. Müller kanallarından tuba, uterus ve vajina 1/3 üst kısmı gelişir. Ürogenital sinüsten üretra, vestibulum, vajina ve Bartholin guddeleri gelişir (2). 10 haftalık embriyoda müller kanalı aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitel ile döşelidir. Intrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamöz metaplazi ile skuamöz epitele dönüşmeye başlar (7). Bu dönemdeki kolumnar epitel-yassı epitel sınırına orijinal skuamo-kolumnar junction (SCJ) denir. SCJ stratifiye non-keratinize skuamöz epitelyum ile kolumnar epitelin karşılaştığı yerdir. Stratifiye non-keratinize skuamöz epitel: Portio vajinalis (serviksin vajina içindeki kısmı) stratifiye non-keratinize skuamöz epitel ile döşelidir. Bu alan dört tabakadan oluşur:



Şekil 1. Tansformasyon zonu

1) Bazal tabaka: Bazal tabaka tek sıralı alçak silindirik, iri çekirdekli ve az miktarda stoplazmaya sahip hücrelerden oluşur ve altındaki ince bazal membran üzerine oturan immatür hücreler dizisidir. Aktif mitozun olduğu tabakadır.

2) Parabazal tabaka: Bazal tabakanın üzerinde 2-4 adet polihedral hücre dizisinden oluşan immatür bir tabakadır.

3) İntermediate tabaka: Daha geniş bir stoplazmaya sahip, glikojenden zengin, çekirdeği daha küçük, differansiyasyonu daha ileri olan 4-6 adet hücre dizisinden oluşur. Glikojen yapımındaki farklılıkların oluşturduğu hücreler arası köprüler ışık mikroskobuyla görülebilir.

4) Süperfisyel tabaka: Glikojenle dolu geniş bir stoplazma ve küçük piknotik çekirdeği olan, transparan 5-8 sıra yassılaştırmış hücreden oluşur. Hücrelerde yüzeyden ayrılmalar (dökülme) olur. Bu hücreler Papanicolaou (PAP) testinin temelini oluşturur (8).

Bazal tabakadan süperfisyel tabakaya doğru çıkıldıkça hücrelerin sitoplazmaları artar, çekirdeklerinin boyu küçülür, böylece hücre protein içeriklerinde azalma olur. Kolposkopi sırasında asetik asit uygulandığında, asetik asit geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetik asit uygulandığında, süperfisyel tabakadaki hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimi olmaz. İntermediate ve süperfisyel hücreler, anormal veya eksik maturasyon göstermiyorsa sitoplazmalarında bol glikojen içerdiklerinden lugolle boyanma sonrası kahverengi-siyah boyanır ve bu Schiller testinin temelini oluşturur.

Ektoserviksteki skuamöz epitelin tabakalar halinde olmasından dolayı muayenede skuamöz epitel pembemsi görünür (9).

Skuamöz epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen stimülasyonunun derecesine bağlı olarak değişir. Östrojen yokluğunda (premenarşal dönem ve menopoz gibi) matürasyon, parabazal hücre seviyesinden sonra olmadığı için hücrelerde çok katlı tabakalanma ve glikojen vakuolleri gözlenmez.

Kolumnar epitel: Erişkinde, endoservikal kanal kolumnar epitel ile döşelidir. Kolumnar epitel tek katlı silindirik epitel yapısındadır ve çekirdekleri koyu boyanır. Kolumnar epitel serviksin stromasına multiple invajinasyonlar yapar. Bu da endoservikal kript (endoservikal gland) oluşumuyla sonuçlanır. Kolumnar epitel serviksi ve vajinayı ıslatmak için mukus salgılar. Endoservikal yüzey epiteli ile döşeli bu invajinasyonlarda tıkanıklık olursa, içerisinde mukus birikimi olan “*Nabothi kisti*” denen epitelyal kistler oluşur (10). Kolumnar epitel tek tabakalı olduğu için stromasında yer alan vasküler yapılardan dolayı kırmızımsı görünür. Kolumnar epitelde intrastoplazmik glikojen birikimi olmadığı için lugol solusyonu uygulanmasından sonra ya renk değişimi olmaz ya da hafifçe lekelenir. Skuamo-kolumnar junction (Skuamo-kolumnar bileşke): Ektoserviksteki çok katlı skuamöz epitel ile endoserviksi örten tek katlı kolumnar epitelin karşılaştığı bölgeye *Skuamo-Kolumnar Junction (SCJ)* denir. İki farklı hücre tipi karşılaştığı için histolojik olarak keskin bir sınırdır. Bu bileşkenin yeri yaş, hormonal durum, gebelik ve doğum travmalarına bağlı olarak değişir (11). Çocuklukta ve perimenarsta, orijinal skuamo-kolumnar junction eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberteden sonra, reproduktif çağda, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece serviks genisler ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, servikal kanalın alt bölümündeki silindirik epitelin ektoservikse dönmesine (*eversiyon*) neden olur. Böylece orijinal SCJ eksternal osdan uzaklaşmış olur. Bu durum özellikle serviksin pars antierius ve pars posteriusunda belirgindir ve muayenede tek tabakalı silindirik epitelin gözükmesinden dolayı kırmızımsı olarak görülür. *Ektropiyon (ektopi)* adı verilen bu durum bazen yanlışlıkla erezyon olarak değerlendirilip tedavi edilir. Oysa gereği yoktur (4,9).

2.2. Servikal Metaplazi

Servikte metaplazi, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve benign bir olaydır. Ancak servikal neoplaziyle sonuçlanan tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Metaplazi, bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer bir tip dokunun almasıdır. Servikte metaplaziden söz edildiği zaman silindirik müsinöz epitelin yerini çok katlı yassı epitelin alması; yani yassı epitelyum metaplazisi anlaşılır. Fiziksel, kimyasal veya enflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen selim bir reaksiyondur (12).

Skuamoz metaplazide ilk olay kolumnar epitelin ekspoz alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır. Bu rezerv hücreler çoğalarak ince, tabaka oluşturmayan, çok hücreli immatür skuamoz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar. Matür skuamoz metaplastik epiteldeki hücreler glikojen oluşturmazlar ve bu nedenle Lugol solüsyonu ile kahverengi veya siyah boyanmazlar. Aynı anda birçok immatür skuamoz 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 ektoservikte bulunan skuamoz epitele benzeyen skuamoz metaplastik epitel gelişir. Bu nedenle, Lugol solüsyonu uygulanması sonrası kahverengi veya siyaha boyanır. Nabothi kistleri adı verilen birçok kist, **matür metaplastik skuamoz epitelde** gözlenebilir. Bunlar, üstlerini örten metaplastik skuamoz epitel tarafından sıkıştırılan kolumnar epiteldeki kriptlerin ağızlarının tıkanması sonucu gelişen retansiyon kistleridir. Kistlerin içine gömülen kolumnar epitel mukus salgılamaya devam edebilir, sonuçta kistleri büyütebilir. Kadınların çok küçük bir azınlığında, immatür skuamoz metaplazi, bazı human Papillomavirus (HPV) tipleri ile enfeksiyon sonucu displastik bir epitele (prekanseroz hücresel değişiklikler gösteren değişime uğramış epitel) dönüşebilir(13).

Metaplaziyi başlatan olayların temelinde endoserviks epitelinin eversiyonu yatar. Burada hormonal veya çeşitli fiziksel etkenlerle normalde endoservikal kanalda yer alması gereken silindirik epitelin ektoservikte bulunması ve yassı-

silindirik epitel sınırının dışı kayması temel rol oynar. Sözü edilen olayın başlıca özelliği makroskopik olarak çıplak gözle ektoservikse bakıldığında dış orifisin etrafını çevreleyen kırmızı bir plak halinde gözükmesidir. Bu kırmızı görünümün nedeni ektoserviks epiteline göre çok daha ince ve şeffaf olan tek sıralı endoservikal epitelle döşeli bir bölge olması ve epitelin hemen altında damardan oldukça zengin serviks stromasının bulunmasıdır. Bu, normal bir fizyolojik bulgudur ve patolojik bir sapma olarak ele alınmamalıdır (12).

Kesin ortaya konmamakla beraber metaplaziyi kadının belli çağlarında (puberte, gebelik v.b) artan östrojen ve progesteron hormonu veya ona bağlı olarak azalan vajina pH"sı aktive eder. Bu aşamaların herbirinin süresi ve şekli o sırada kişinin içinde bulunduğu koşullara bağlı olarak değişken olabilir.

Metaplazi: silindirik müsinöz epitel =====> çok katlı yassı epitel

1) Kronik irritasyon (fiziksel, kimyasal, enflamatuvar)

2) Vajenin asit pH"sı 3

Hormonlar Metaplazi sürecinde, virus gibi bir mutajenik etkenle karşılaşıldığında, premalign değişiklikler ortaya çıkabilir. Viral DNA host DNA'sına entegre olduğunda hücreyi ölümsüzleştirir ve yüksek onkojenik HPV tipleri ile oluşan bu tabloda oluşan premalign lezyonlar progresyon göstererek serviks kanseri gelişimine neden olabilirler. Metaplazide evreler aşağıdaki gibidir:

Evre I: Silindirik hücreler müköz kılıflarını kaybeder, yükseklikleri azalır, genişlikleri artar. Subepitelyal alanda yer alan stromal hücrelerin aktiviteleri artmıştır.

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" adı verilir.

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 (2).

2.2.1. Servikal Metaplazinin Önemi

Servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve selim bir olaydır. Yassı epitel metaplazisinin başlangıcında, genç metaplastik hücrelerin fagositoz yeteneği vardır. Yassı epitelyum metaplazisinin erken dönemleri, yani aktif silindirik hücrelerin transformasyonunun en yoğun olduğu sıralar, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Vajinada bir mutajen (viral partiküller gibi) bulunduğu takdirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşme olabilecektir. Bu, yeni viral DNA ile birleşmiş metaplastik olay; **atipik metaplazi** olarak da adlandırılmaktadır. Atipik metaplastik epitel, hücrelerinin kendi aralarında çekirdek, şekil, büyüklük ve kromozom içeriği ile epitel differansiasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle, fizyolojik olaydan (yani normal metaplaziden) ayrılır (12).

2.3. Serviksin Benign Lezyonları

Servikal enfeksiyonlar: Akut ve kronik servikal enfeksiyonlar erişkin yaşta kadınların %50'den fazlasını etkileyen en yaygın jinekolojik hastalıktır (14). **Akut servisit**, gonokoklar, çeşitli piyojenik organizmalar, birçok aerob ve anaerob organizmalar tarafından oluşturulur. Son yıllarda klamidy enfeksiyonu üzerinde de önemle durulmaktadır. Histolojik olarak stromada yaygın ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve sıklıkla odaklar halinde mukoza kayıpları görülür. **Kronik**

servisit genellikle bir histolojik tanı olup, hemen bütün multiparlarda ve birçok nulliparda görülür (15). Servikal enfeksiyonların tanısında pürülan, kokulu akıntı, kırmızı, ödemli serviks, ağrılı servikal hareketler, disparuni, kontakt kanama, serviks kültür örnekleri, servikal smear bulguları ve kolposkopi önemlidir. Servikal enflamasyon çoğunlukla enfeksiyon (genellikle polimikrobiyal) ve daha az sıklıkla, yabancı cisimler, travma, latex prezervatifler, jeller ve kremler gibi kimyasal iritanlar tarafından oluşturulur. Servikte inflamasyon oluşturan enfeksiyon etkenleri şunlardır: *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *G. mobiluncus*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *Peptostreptococcus*lar gibi bakteri enfeksiyonlar, ve HSV gibi viral enfeksiyonlar. Kolumnar epitel enfeksiyonlara tek katlı olması sebebiyle skuamöz epitelden daha duyarlıdır (15).

Servikal polipler ve kistler: Endoservikal polipler serviksin en sık rastlanan tümoral gelişmeleridir. Gerçek neoplazmlardan çok endoservikal mukozanın epitel ve *substantia propria*sı ile birlikte fokal hiperplastik proliferasyonları olarak kabul edilirler. Gebelikte polip stroması desidual değişme gösterebilir. Endoservikal poliplerin çoğunlukla çok ince pedikülü vardır ve bu pedikülü döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilir (15). Malign değişiklik insidansı %1“den daha az olup en sık skuamöz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir (14). Servikal kistlerden en sık görüleni Naboth kistleridir. Bu kistler, servikal kripta ağızlarının travma, fibrozis ve dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanmasıyla ortaya çıkan küçük retansiyon kistleridir. Naboth kistleri multiparlarn çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, müküs içerirler. Serviksin diğer kistleri arasında embriyolojik kalıntı kistleri (mesonefrik kanal) ve endometriotik kistler sayılabilir (15).

Servikal leiomyomlar: Uterus myomlarının yaklaşık %8“i servikal kaynaklıdır. Servikal myomlar makroskopik ve mikroskopik olarak korpustakilere benzerler. Serviksin tek taraflı büyümesine neden olur veya kanaldan dışarı uzanırlar (vajene doğmuş myom). Komşu organlara bası yaparak kabızlık, idrar sıklığı ve retansiyon gibi semptomlara neden olurlar, gebelikte distosi nedeni olabilirler (14).

Servikal Papillomlar: Serviksin portio vajinalisinde bulunan lezyonlar olup, iki tipi vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikte tabandan yüksek

skuamöz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdır ve nedeni bilinmez. Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikte hafifçe yükseklik yapan “condylomata acuminata” olup, etyolojisinde Human Papilloma Virüs (HPV) rol oynar ve insidansı %1-2’dir. Papillomların tanısı, rutin pelvik muayene, servikal smear, kolposkopi ve en önemlisi virüsün izolasyonu ile konur. Servikal smearde büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip skuamöz hücrelerin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV enfeksiyonu için tipiktir. Bu tipik hücrelere “Koilosit” adı verilir. Servikte Condylomata acuminata’nın bulunması, malign HPV tipleri varlığında serviksin skuamöz hücreli kanser riskini önemli ölçüde arttırır (14,15,16).

Parakeratoz-Hiperkeratoz: Keratoza bağlı olarak servikte (asetik asit uygulanmasından önce) bulunan, çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz alanlardır. Genellikle idiopatikdir, ancak kronik yabancı cisim irritasyonu, HPV enfeksiyonu veya skuamöz neoplazi tarafından da oluşturulabilir (12). Servikte kronik irritasyon veya mekanik tahrip nedeniyle çok katlı yassı epitelde lokal veya yaygın parakeratoz veya hiperkeratoz görülebilir (14).

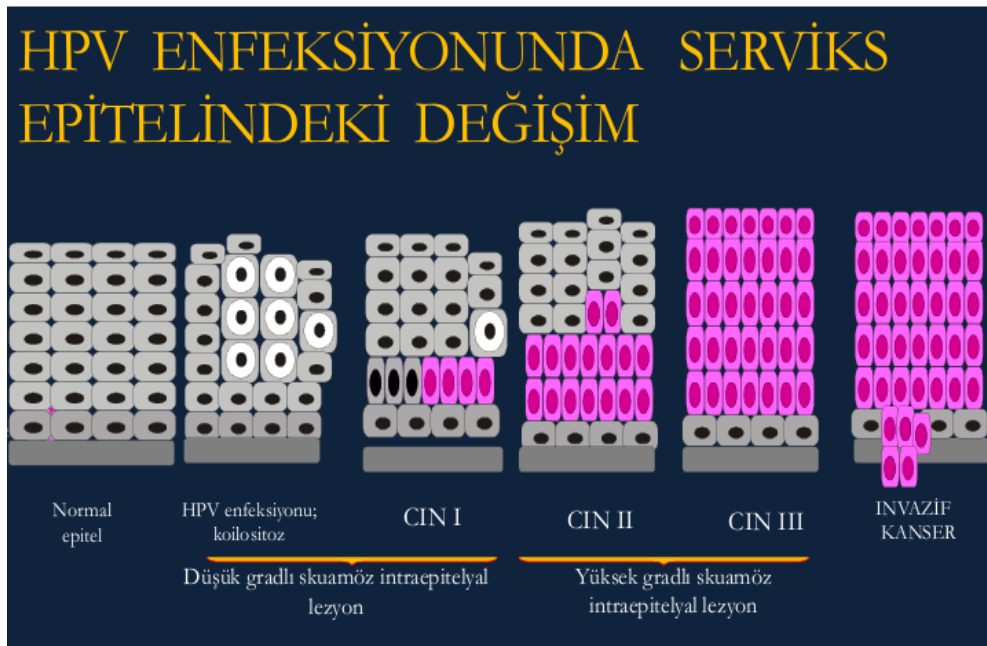
Erozyon (Eritroplaki, Kırmızı Plak, Ektopi): Bu tanım, çoğu zaman yanlışlıkla kollum inspeksiyonu sırasında çok katlı yassı epitelin yerini almış kırmızı görünüm veren silendirik epitel için kullanılmaktadır. Gerçekte adlandırmanın çağrıştırdığı gibi epitel dökülmesi (yanlış deyimle yara) söz konusu değildir, sadece silendirik (kolumnar) epitelin normalde bulunmaması gereken yerde bulunması yani ektopisi söz konusudur. Eritroplaki ya da ektopi deyimleri daha kabul görmektedir. Silendirik epitelin mikroorganizmalara çok katlı yassı epitelyumden daha dayanıksız olması nedeniyle sekonder enfeksiyonlar, lökore görülebilir (14).

Atrofi: Menopozda estrogen hormon eksikliği nedenli oluşur. Atrofik epitelde hazırlanan bir smear’in değerlendirilmesi genellikle sorun oluşturmaz. Hücreler, yüksek çekirdek/sitoplazma oranı gösteren parabazal tipte hücrelerdir. Bazen bu hücreler hücre sınırları belirsiz sinsisyal kümeler oluştururlar. Çekirdekleri genellikle bulunmaz. Eşlik eden iltihap varsa (senil vaginit), çekirdekte oluşan hiperkromazi ve düzensiz kromatin dağılımı nedeniyle (hafif ya da orta derecede atipi görünümü) tanıda zorlukla karşılaşılabılır. Bu parabazal hücrelerde belirgin çekirdekçik bulunabilir. Bu durumda oral veya lokal östrojenlerle maturasyonun

sağlanması ve daha sonra smear'in tekrarlanması, lezyonun neoplastik nitelikte olup olmadığını gösterecektir (17).

2.4. Serviksin Premalign Lezyonları

1900 yılında Cullen uterus kanseri ile ilgili eserinde ilk kez invaziv olmayan lezyonlara dikkat çekmiştir. Schauerstein (1908) ve Rubin (1910) süperfisial metaplastik epitelin yassı epitel hücreli karsinomanın erken evresi olduğuna karar vermişlerdir. 1927 yılında Schiller preinvaziv neoplazi kavramını desteklemiştir. Broders 1932 yılında karsinoma insitu (CIS) terimini kullanmıştır (18). 1949 yılında Papanicolaou tarafından invaziv kansere progresyon gösterecek lezyonları belirlemek için 'displazi' terimi tanımlanmıştır. İnvaziv kansere dönüşme potansiyeli olmayan lezyonlar; bazal hücre hiperplazisi, immatür skuamöz metaplazi ve matür skuamöz metaplazi gibi benign fizyolojik durumlardan oluşur. Malign potansiyel taşıyan grupta displazi ve karsinoma in situ yer alır. Displazi hafif, orta ve ağır derecelere ayrılır. Daha sonra, 1968 yılında Richart ve Barron tarafından displazi sınıflaması modifiye edilerek, invaziv karsinom ile ilişkili lezyonların hepsi "Servikal İntraepitelyal Neoplazi" (CIN) olarak tek ortak kategoriye alındı. Bu kısmen servikal transformasyon zonunun kolposkopiyle belirlenmesiyle sağlanmıştır (12).



Şekil 2. Servikal intraepitelyal neoplazide kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması

-CIN I Hafif displazi

-CIN II Orta displazi

-CIN III Ağır displazi ve bunun bir ileri aşaması karsinoma insitu olarak kabul edildi. Böylece CIN hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. WHO, displaziye “epitelin kalınlığının değişen oranlarında atipi gösteren hücrelerle yer değiştirdiği bir lezyon” olarak tanımlar. Yapılan moleküler çalışmalarda, displastik hücrelerin CIS’teki hücrelerle gerçekte aynı yapıda olduğu ve benzer derecede kromozomal anormallikler gösterdiği belirtilmiştir. Displazik lezyonlar CIS’e dönüşmeden de invaziv karsinom geliştirebilirler (19,20). CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade’leme, progresyon riski ile ilişkilidir.

2.4.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Histolojisi

CIN, hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade’lemenin progresyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19).

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 I: Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3’lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3’lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur fakat çok sayıda değildir. Epitelin alt 1/3’ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir (12).

CIN II: Epitelin üst yarısı matür olmasına rağmen nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilir. Nükleer anormallikler CIN I'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3'de mevcuttur ve anormal formları görülebilir (12).

CIN III: Matürasyon üst 1/3'te sınırlıdır veya yoktur. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında sıkça izlenir (12).

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 Papilloma virus (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 olarak sıralanabilir. HPV'nin 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 gibi malign tipleri ile CIN ve invaziv kanser arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile gelişen 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 derecelerde CIN (I, II, III) ve invazif servikal kanser oluşumuna yol açar (12).

2.4.2. Bethesda Sistemi

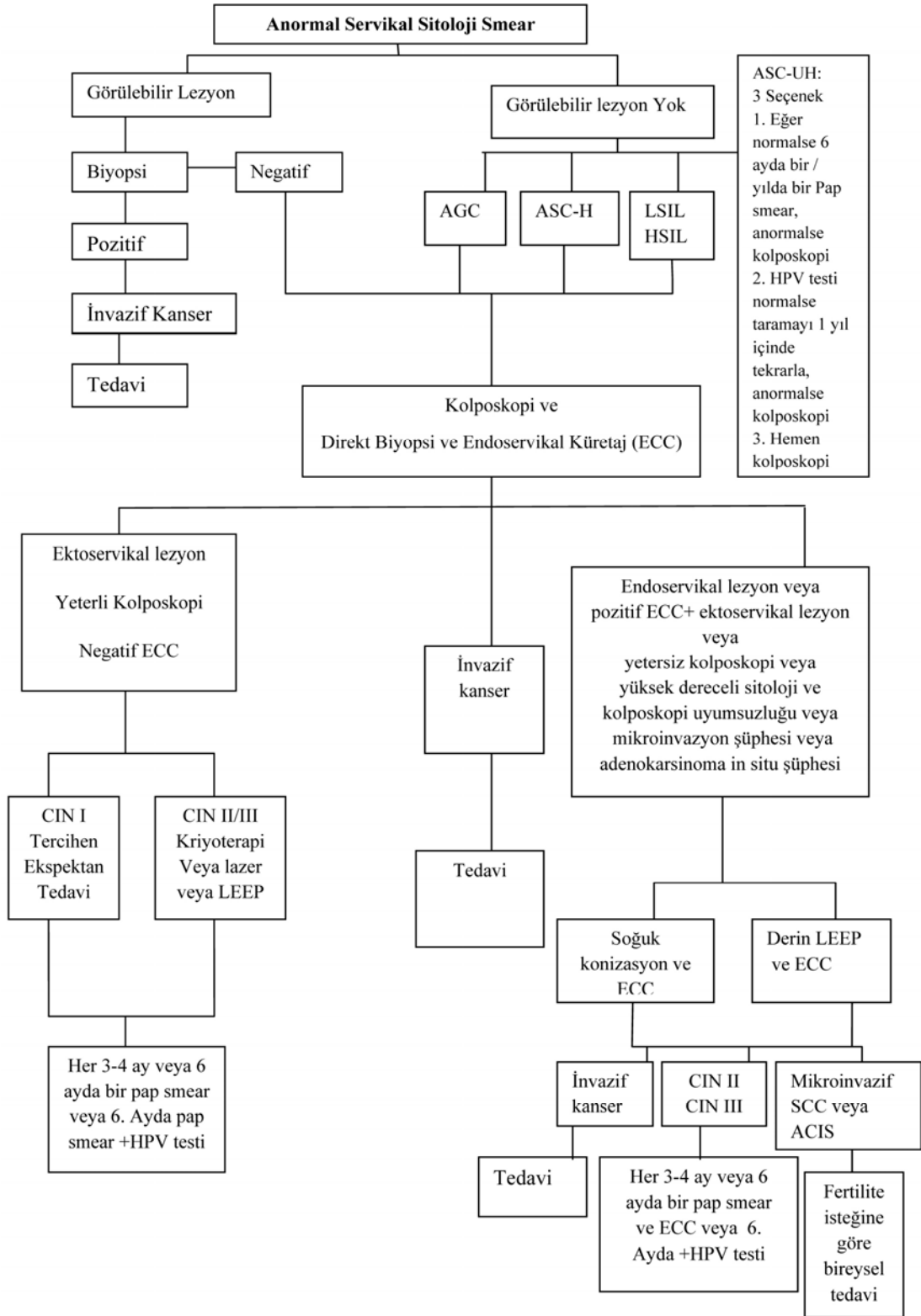
1973'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sitolojik tanı için bir rapor hazırlamıştır. 1988'de Ulusal Sağlık Enstitüleri, servikal sitoloji için ortak bir konsensusa varmışlar ve Bethesda sistemini getirmişlerdir. Bu sistem 1991 ve 2001 tarihinde yeniden modifiye edilmiştir (8). ABD'de 1950'lerden itibaren Pap smearin yaygınlaşmasını takiben invazif servikal kanser insidansı ve mortalitesi %70'lerden daha fazla düşüş göstermiştir (5,21).

Tablo 1. Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırması (11)

Bethesda Sistemi	WHO/CIN Sistemi	Papanicolaou Sistemi
Normal limitler içerisinde	Normal	1
Enfeksiyon (organizma tespit edilmişse)	Atipik inflamasyon (organizma)	2
Reaktif ve reparatif değişiklikler		
Skvamöz hücre anormallikleri	Skvamöz atipi	
Atipik skvamöz hücreler (1)Önemi belirsiz(ASC-US) (2)Yüksek-grade lezyon dışlanamayan(ASC-H)	HPV atipisi(LSIL dışlanamıyor) HPV atipisi(HSIL dışlanamıyor)	2R
Düşük gradeli skvamöz intraepitelyal neoplazi(LSIL)	Hafif displazi(CIN1)	3
Yüksek grade skvamöz intraepitelyal neoplazi(HSIL)	Ağır displazi(CIN2/3)	4
Skvamöz hücreli karsinom	Skvamöz hücreli karsinom	5

Tablo 2. Bethesda sınıflaması

❖ SPESİMEN TİPİ
➤ Konvansiyonel, Likit Bazlı, vs.
❖ SPESİMEN YETERLİLİĞİ
➤ Değerlendirmek için yeterli (endoservikal transformasyon zonunun komponentlerinin varlığı/yokluğu ve diğer kalite indikatörleri, kan, inflamasyon, vs.)
➤ Değerlendirmek için yetersiz (sebebi)
➤ Örnek işleme konulmadı/reddedildi (sebebi)
➤ Örnek işleme konuldu, incelendi. Ancak epitel anormalliklerini değerlendirmek için yetersiz (sebebi)
❖ GENEL KATEGARİZASYON (Opsiyonel)
➤ İntraepitelyal lezyon yada malignensi açısından negatif
➤ Epitelyal hücre anormallikleri (sonuç yoruma bak) (skuamöz/glandüler)
➤ Diğer (sonuç yoruma bak)(≥40 yaş kadınlarda endometrial hücreler görülmesi v.s)
❖ OTOMATİK GÖZDEN GEÇİRME
➤ Otomatik cihazla işlem yapıldıysa cihazı ve sonucu belirtir.
❖ YARDIMCI TESTLER
➤ Test metodunun kısaca anlatımı sonucun klinisyence daha rahat anlaşılmasını sağlar.
❖ YORUM SONUÇ
➤ İntraepitelyal Lezyon / Malignensi Açısından Negatif Ayrıca şu durumlardan biri varsa belirtilir:
▪ Organizmalar
• Trichomonas vaginalis
• Morfolojik olarak kandidayı andıran tungal organizmalar
• Bakteriyel vajinozis lehine değişen vajinal flora
• Actinomiçesle uyumlu bakteriyel morfoloji
• Herpes Simpleks ile uyumlu hücresel değişiklikler
▪ Diğer non-neoplastik bulgular
▪ Reaktif Hücresel değişiklikler
▪ İnflamasyon
▪ Radyasyon
▪ RIA
▪ Histerektomi sonrası glandüler hücre durumu
▪ Atrofi
➤ Epitelyal Hücre Anormallikleri
▪ A) Skuamöz Hücre Anormallikleri
• Atipik Skuamöz Hücreler (ASC)
♦ ASC-US
♦ ASC-H
• Low-grade skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
♦ HPV / Hafif displazi / CIN1
• High-grade skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
♦ CIN2 / CIN3 / CIS
▪ B) Glandüler Hücre Anormallikleri
• Atipik Glandüler Hücreler (AGC)
♦ Endoservikal Hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)
♦ Endometriyal Hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)
♦ Glandüler Hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)
• Atipik Glandüler Hücreler (Neoplazi lehine)
♦ Endoservikal Hücreler (Neoplazi lehine)
♦ Glandüler Hücreler (Neoplazi lehine)
• Endoservikal adenokarsinoma insitu
• Adenokarsinom
♦ Endoservikal
♦ Endometriyal
♦ Ekstrauterin
♦ Başka şekilde belirtilmeyenler



Şekil 3. Anormal sitolojik smearin yönetimi (22)

2.4.3. ASC ve Yönetimi

2.4.3.1. ASCUS ve Yönetimi

ASC-US: Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt veremeyen anormal hücrelere ASC-US denir. Daha önceleri “atipik” olarak adlandırılan küçük anormalliklerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. Daha önce Papanicolaou sınıflandırmasının II. kısmında yer alan ve şimdi LSIL olarak sınıflandırılan kondilomatöz veya koilositotik atipi, ASC-US kategorisinde yer almaz. ASC-US kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sistemi’nde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif ve düzeltici depişiklikler ASC-US kategorisine dahil değildir. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASC-US tanısı pap bulgularının %5’inden fazla olmamalıdır (23,24).

HPV tarama ve tiplmesi 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 (2).

2.4.3.2. ASC-H Yönetimi

ASC-H saptanan hastalarda fazla miktarda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyon olasılığı vardır. ASC-US’a göre daha ciddidir. Mutlaka kolposkopi uygulanmalıdır. Biopsi sonucu CIN-2, 3 gelirse uygun tedavi yapılmalıdır. Lezyon tanımlanamazsa veya CIN-1 gelirse örnek tekrar incelenmeli, sonuca göre hareket edilmelidir (25).

2.4.4. LSIL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi

CIN I (hafif displazi) ve koilositotik atipi olarak adlandırılan HPV değışiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonları kapsar. HPV ile ilgili hücre değışiklikleri (ör: koilositoz ve CIN), LSIL kategorisi altında birleşmektedir;

çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun vadeli çalışmalar göstermiştir ki; “koilositosis” olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %14’ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların % 16’sında ağır displazi / CIS’e dönüşmektedir (24).

Tedavi edilmediğinde spontan düzelebilir, ancak %1 invazif kansere ilerleme riski vardır (26). Kolposkopi uygulanır ve biyopsi alınırsa %15-30 oranında CIN varlığı saptanır (25). Minimal sitolojik anomaliler tespit edilirse, HPV DNA araştırılması önerilmektedir. 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. Kolposkopi anormal lezyon varlığında ise hemen tedavi şarttır (26).

2.4.5. HSIL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi

CIN II ve CIN III (orta displazi, ağır displazi ve karsinoma in situ) yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar arasında yer almaktadır. HSIL çekirdek büyüklüklerinde belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı, çekirdek sınırlarında düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir (24). Kansere progresyon ASC-US’ta %0.25, LSIL’de %0.15 ve HSIL’de %1.44 oranında görülmektedir. Normale gerileme ASC-US’ta %68, LSIL ‘de %47 ve HSIL ‘de %35 oranında görülmektedir (23).

HSIL vakalarından alınan biyopsilerde yüzde 70-75 CIN 2-3,%1-2 invazif kanser görülür (25). Bu nedenle kolposkopi ve biyopsi endikedir (25,26). Bu amaçla başarı oranları birbirine yakın olan Laser veya Loop elektrokoagülasyon veya konizasyon kullanılabilir. Endoservikal inceleme de giderek önem kazanmaktadır. Takipte HPV testi yardımcı olabilir.

2.4.6. Atipik Glandüler Hücre (AGC) ve Yönetimi

AGC önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler anlamına gelir. Aslında hatalı bir adlandırmadır. ASC-US gibi, önemi belirlenemeyen bir bulguyu

tanımlamaktadır, bu sebeple de daha az ciddiye alınabilir. Oysa AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. Atipik endometrial hücrelerin bulunduğu alt tip hariç, tüm alt tiplerde ECC ile birlikte kolposkopi yapılmalıdır. AGUS da minimal anormal sitolojik bulgu olmasına rağmen ASCUS'dan çok daha önemlidir. Çünkü bu sitolojiye sahip kadınların önemli bir kısmı (%3-10'u) invazif kanser geliştirecektir (12). 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 altında ya da gebe ise HSIL'i ekarte etmek için genellikle kolposkopi yapılır ve 4 ay sonra sitoloji tekrarı ile izlenir. Eğer hasta 35 yaş üzerinde ve 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 da fayda vardır. Mide, kolon, pankreas ve safra kesesi kanserleri bile AGUS un nadir sebeplerindedir. AGUS görüldüğünde, sitopatolog sıklıkla bu hücrelerin kaynağını belirleyebilir (11).

2.5. Serviksin Malign Lezyonları

2.5.1. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Servikal kanserde etyoloji diğer kanserlere göre daha net belirlenmiştir. HPV ile ilişkisi nettir. Serviks kanseri ile HPV arasındaki ilişki akciğer kanseri ile sigara arasındaki ilişkiden bile daha fazladır (27). Diğer olası risk faktörleri ile ilgili değişik sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.

Servikal kanser için bir çok risk faktörü vardır: ilk ilişki yaşının küçük olması (<16 yaş), multipl seksüel partner, sigara içimi, ırk, yüksek parite ve düşük sosyoekonomik düzey. Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkisi literatürde tartışılmıştır. Bazı araştırmacılar oral kontraseptif kullanımının servikal glandüler anormalliklere yol açtığını ileri sürmüşlerdir; ancak bu hipotez yoğun olarak destek görmemiştir. Bu risk faktörlerinin çoğu seksüel aktiviteye ve cinsel yolla bulaşan hastalık maruziyetine bağlıdır. Önceden herpes virus enfeksiyonunun servikal kanseri başlatan olay olduğuna inanılıyordu. Ancak, şimdi human papilloma virus (HPV) enfeksiyonunun servikal kanser gelişiminde rolü olduğu belirlenmiştir. Servikal

displazi ve karsinogenezisi başlatan olay olasılıkla HPV enfeksiyonudur. Skuamöz servikal kanserli hastaların %99.7'sinde HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir (4,28,29,30,31).

2.5.2. Servikal Kanser

A.B.D'de serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserler arasındadır; elli yıl önce ise birinciydi. Dünya çapında kadınlardaki kanserlerin halen birincisidir ve yılda, yaklaşık 500,000 vaka görülmektedir. Servikal neoplazilerin epidemiyolojisi iyice araştırılmıştır. Bu tümörlerin çoğunun ani başlangıç göstermediğini, başlangıçta bu lezyonların reversibil şekillerde bulunabileceğini ve bu evrenin, bir süre yüzeyde veya "in situ" gelişim içinde olabileceğini göstermiştir (32,33).

2.5.2.1. Makroskopik Görünüm

Erken evrede bakıldığında tümörü barındıran yassı epitelin normal yassı epitelden ayrıcı hiçbir özelliği bulunmamaktadır. Buna karşılık, Schiller iyot solusyonunun, serviks porsiyosuna uygulanması, vakaların %80'inde, CIN'in kapsadığı alanları gösterir. İyot, normal mukozayı, koyu kahverengiye boyar; bunun esası, iyodun normal olgun yassı epitel hücrelerinin sitoplazmasındaki glikojenle reaksiyonudur. Buna karşılık, CIN hücrelerinin glikojeni daha azdır ve bu hücreler, iyod ile boyanmaz, genellikle belirgin sınırlı, çevresindeki normal epitelden kesinlikle ayırt edilen bir boyanmamış alan oluştururlar. Bu boyanmamış alana, "Schiller-pozitif doku" adı verilir. Serviks porsiyosundaki Schiller-pozitif alanlarının çoğunluğu, lökoplaki, parakeratoz, hiperkeratoz, erozyon veya ektopion (ektopi) gibi iyi huylu lezyonlar nedeniyledir (34).

2.5.2.2. Histolojik Özellikler

Histolojik inceleme kesin tanıyı saptayan yöntemdir. Esasında, CIN, bir büyüme bozukluğudur ve hücresel değişimler, başlıca nukleuslarda gerçekleşir. Vücut dokularının çoğunda, nukleer değişimler, neoplazilerin göstergesidir (32). Nukleer Pleomorfizm; yassı epitelin tüm tabakalarının nukleusları, boyut ve biçim açılarından farklılık göstermesidir. Hiperkromatizm; nukleer materyel, genellikle kaba granüller yapacak şekilde kümelenir ve hücreye, daha koyu boyanma niteliğini

verir. Sıklıkla nukleus piknotiktir, içinde hiçbir nukleer ayrıntı gözlenmeyen bir yoğun DNA kitlesinden ibarettir. Bu piknotik hürelere en çok yüzey tabakalarında rastlanır.

Multinukleasyon; displazide, iki nukleuslu hücre çoktur. Bir sinsisyum içinde 10 nukleusa kadar bulunabilir ve bunları içeren hücreler esasında tümörün dev hücreleridir.

Mitozlar; CIN'de normal ve anormal mitoz sayılarında artış görülür. Anormal mitozlarda üç veya dört mekik bulunabilir, fakat bunlar sıklıkla hücre sitoplazmasında düzensiz biçimde dağılmış, çoğul dev kromozomlar niteliğindedir. Yayılma biçimi; CIN yassı epitel-silindirik epitel birleşme alanında kökenlendiği noktadan epitel yüzeylerine yayılır. Bu yayılma özellikle endoservikte gerçekleşir ve ilerledikçe silindirik mukoza epitelini yıkar ve onun yerini alır (35).

2.6. Gebelikte Servikal İnterepitelyal Lezyonlar ve Serviks Kanseri

Gebelikte en sık rastlanan jinekolojik maligniteler sırasıyla non-invazif serviks kanseri, invazif serviks kanseri ve over kanseridir (36). Serviks kanserine yaklaşık 3000 gebelikte bir rastlanmaktadır. Alt genital yolda gebeliğe bağlı olarak meydana gelen fizyolojik değişiklikler yorumlamada bir takım güçlükler neden olsa da gebelikte serviksin preinvazif ve erken invazif lezyonlarının araştırılmasında pap smear ve kolposkopinin etkinliği ve güvenilirliğivkanıtlanmıştır. Bu tekniklerin etkinliği ve geliştirilmesi sayesinde (Swede skorlama sistemi gibi) gebelikte servikse uygulanan invazif girişimlerinin sayısında azalma sağlanmıştır.

Gebelikte sıklıkla izlenen ektopion; glandüler epitelin vaginal ortama girmesi ile meydana gelmekte ve pap smearde inflamatuvar değişiklikler şeklinde rapor edilmektedir.

Desidual reaksiyon, uterus serozası, fallop tüpleri, vagen ve overlerde meydana gelebildiği gibi serviks ve endoservikte de oluşmaktadır. Sitolojik olarak bu hücreler normal parabazal hücrelerle ve yüksek gradeli displazik hücrelerle karıştırılabilir. Benzer olarak, sitolojik inceleme sonucunda displazi tanısı alan gebelerdeki bulgular, postpartum dönemdeki smearlerde desidual hücrelerin kaybolmasıyla birlikte ortadan kalkmaktadır. Geriye kalan % 55 olgudaki sitolojik

anormal hücreler gebe olmayan kadınlardaki displastik hücrelerle benzerlik göstermektedir (37).

Trofoblastik hücreler gebe kadınların pap smearlerinde bulunabilir ve tipik olarak multinukleuslu dev hücreler şeklinde izlenirler. Bu hücrelerin ayırıcı tanısında low grade displaziler, HPV enfeksiyonu ve HSV enfeksiyonu ile tüberküloz gibi granülatöz inflamatuvar hastalıklar düşünölmelidir. B-hCG'nin immunohistokimyasal anlamda varlığının gösterilmesi ile tanı teyit edilir. Gebe kadınların pap smearlerindeki en endişe verici tanısız yargılar Arias-Stella reaksiyonu ile ilgili hücrelerin bulunmasıdır. Nükleus/sitoplazma oranı büyük, ekzantrik nükleus ve çilek kırmızısı renginde nükleolus ile karakterizedirler. Yüksek grade'li adenokarsinomun sitolojik görünümünü taklit eden kabara çivisi şeklinde hücrelerin varlığı bu bulgulara eşlik edebilir. Kesin tanı, lezyondan alınan biopsi ile konulabilir. Gebe uteruslardan elde edilen histerektomi piyeslerinde Arias-Stella reaksiyonunun insidansı %9 olarak bulunmuştur. Bu değişiklikler en çok üst endoservikte ve yüzeysel glandlarda bulunur (37).

2.7. Serviks Kanserinde Tarama

Servikovajinal sitolojinin, serviks kanserinden korunmada çok önemli bir katkısı vardır. Yapılması gereken;

a) Organize bir tarama programı ile, bu olanaktan olabildiğince geniş bir popölasyonun yararlanmasını sağlamak ve

b) Bu popölasyonda taramanın periodik olarak, belli aralıklarla tekrarlanmasına olanak hazırlamaktır. Ancak herhangi bir hastalık için yapılacak her türlü taramanın genel anlamda bazı ön koşulları vardır (17).

Amerikan Kanseri Derneği'nin (American Cancer Society) taramaya başlama yaşı ve sıklığı ile ilgili önerisi şudur:

“Halen veya geçmişte cinsel olarak aktif olan veya 18 yaşına gelen tüm kadınlar, yıllık Pap testi ve pelvik muayeneden geçmelidirler. Bir kadında üç veya daha fazla sayıda birbirini izleyen normal yıllık muayene bulgusu saptanmışsa, Pap smear-testi daha seyrek olarak ve hekimin yönlendirdiği doğrultuda tekrarlanabilir. Amerikan Kanseri Derneği, düşük ve yüksek riskli grupta ilk smear negatif bile olsa,

yılda bir taramanın devamını uygun görmektedir. Tablo-3 de Papanicolaou smearleri ile tarama sıklığı görülmektedir.

(*) Erken yaşta cinsel ilişki, multipl seks partneri, yüksek riskli erkek partner, HPV enfeksiyonu, sigara

(**)Bekar, her iki partner monogamik (+ güvenilir bir sitoloji laboratuvarı var).

Tabloda görüldüğü gibi düşük riskli grupta 3 yılda bir tarama yeterli görülmektedir.

Tablo 3. Papanicolaou smearleri ile tarama sıklığı

İlk Tarama	18 yaşında veya cinsel aktivitenin başlangıcında
Yüksek Risk Grubunda* ❖ İlk Smear ise (-) ise	Yılda bir
Düşük Risk Grubunda* ❖ İlk Smear ise (-) ise	Ardışık 3 yıl (-) smear'dan sonra, 3 yılda bir
DES Çocukları	14 yaşında, adet veya cinsel aktivitenin başlangıcında 6 – 12 ayda bir
Selim hastalık için ❖ Histerektomiye takiben	3 yılda bir cuff smear
CIN veya İnvazif Kanser ❖ Tedavisini takiben	İlk 2 yıl : 3 ayda bir 3. yıl : 6 ayda bir Sonra : Yılda bir

Eddy, 1 yıl aralarla taramakla, 4 yılda bir taramak arasında, sağladığı yarar açısından önemli bir fark olmadığını göstermekte ve 3 yılda bir taramanın yüksek derecede etkili olduğunda ısrar etmektedir. Eddy, taramaya başlama yaşı olarak “American Cancer Society”nin önerisine yakın, 20 yaşı uygun bulmakta, buna ek olarak, taramaya bir de üst sınır getirerek, yaşamı boyunca düzenli taranmış ve çok partnerli olmayan kadınların 65 yaşına kadar taranmasını yeterli bulmaktadır (17,38).

Ulusal geniş Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kriterleri

1. Tarama başlama zamanı

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

2. Tarama sonlanma zamanı

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

3. Tarama devamlılığı

a. Servikal kanser, intrauterin DES ile karşılaşma, immün yetmezlik veya HIV pozitifliği mevcut olan kadınlar, genel sağlık durumları iyi olduğu ve yaşamı sınırlayıcı hastalıkları olmadığı sürece,

- b. Daha çok veri elde edilene dek, HPV DNA testi pozitif olanlar

4. Tarama gereğinin olmaması

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

5. Tarama aralığı

- a. Konvansiyonel smear ile yılda bir, sıvı bazlı smear ile 2 yılda bir
- b. >30 yaş ve uygun teknikle alınan ardışık >3 smear sonucu negatifse 2-3 yılda bir (39).

2.8. Tanı Yöntemleri

2.8.1. Servikovajinal Sitoloji

Kadın genital sisteminden alınan hücresel materyalin sitolojik muayenesi de jinekolojik tanıda önemli bir yardımcı yöntemdir (smear, frotti, yayma) (40). İncelemeye alınan hücrelerin dökülmesi iki türlü gerçekleşir:

a) Doğal spontan dökülme: Fizyolojik olarak dökülen hücreler, patolojik değişiklikler ve doğal yaşlanmanın normal değişiklikleri yanı sıra organize dokulardaki bağlantılarından kopup ayrılmalarına bağlı değişimleri de içerirler. Arka fornikte göllenen servikovajinal hücrelerin puarlı özel bir pipet yardımıyla aspire edilmesi, bu tür hücrelerin incelenmesine olanak verir.

b) Artifiyel dökülme: Mukoza yüzeyinin kazınarak, canlı hücrelerin, doğal dökülme zamanından önce travmatik olarak dökülmelerinin sağlanmasına dayanır. Bu kazıma işlemi, servikal inraepitelyal veya invazif neoplazi kuşkusunu taşıyan olgularda derin bazal hücrelerin görülmesi gerektiğinden, güçlü ve derin olmalıdır. Hormonal araştırma ön planda olacaksa, vajinal mukozanın yüzeyel hücrelerinin gözlenmesi önem kazanacağından, daha yumuşak ve yüzeyel bir kazıma yapılmalıdır. Artifiyel dökülen hücreler, genellikle kümeler halinde gözükürler ve spontan dökülen hücrelere göre daha küçük ve daha az matürdürler (17). Servikovajinal smear vajina ektoserviks ve endoserviks, endometriumdan, nadir de olsa over, tuba ve periton boşluğundan vajinaya dökülen normal, anormal ve atipik hücrelerin mikroskop altında incelenmesidir.

Değişik yaş gruplarında vaginal sitoloji:

1. Yenidoğan: Vajina mukozası plasentadan geçen maternal steroid hormonların etkisi altındadır.

2. Puberte öncesi: Smearde immatür parabazal hücreler ve çok sayıda inflamatuvar hücreler vardır (atrofik smear).

3. Reprodüktif dönem: Mentrüel siklüsün fazlarına göre değişiklikler gösterir.

4. Gebelik: Gebeliğin intermedier hücreleri denilen naviküler 'kayık biçimi' hücreler görülür. Bu hücreler kenarları kıvrılmış intermedier tabakaya ait hücrelerdir. Plasental östrojenlerin ve progesteronun etkisi ile epitel proliferasyonu ve deskuamasyon artar, fakat süperfisyel tabakanın matürasyonu inhibe edilir. Gebelikte, diğer karakteristik bir özellik de smearda çıplak nükleusların görülmesidir. Hücreler gebelikte ağırlıklı olarak bazofilik boyanır.

5. Postmenopozal dönem: Tabakalarda belirgin atrofi vardır ve yayma alanlarında parabazal hücrelerin hakimiyeti söz konusudur. Ayrıca kan elemanları da (eritrosit lökosit gibi) görülür (atrofik smear) (40). Bundan sonra gelecek basamaklardan sadece ilki olan sitolojinin görevi, diğer basamakların, yani hasta için yapılması gereken klinik ve laboratuvar işlemlerinin mümkün olduğunca tartışılmaz biçimde oluşturulmasını sağlamaktır (17).

Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer yöntemlerle (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir yansıma şeklinde algılanmalıdır. Servikal smear 'in yanlış negatif oranını azaltmak için dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır (41):

- Hastanın kanaması olmamalıdır. Proliferatif fazda iken alınmalıdır.
- Vajinal spekulum kuru ve steril olmalı, lubrikan kullanılmamalıdır.
- Postmenopozal hastalarda endoservikal fırça kullanılmalıdır (cytobrush).
- Smeari fikse etmek için %95'lik alkol, spreye tercih edilmelidir.
- Smear'i alınmadan 48 saat önce koitus, vaginal duş yapılmamalı, 7 gün önceden vaginal ovül kullanımına son verilmelidir (41).

2.8.2. Vizüel Yöntemler

Asetik Asit Testleri (VIA/VIAM): %3-5 asetik asit uygulanmasından sonra serviksin çıplak gözle incelenmesidir. Asetowhite alan görülmesi pozitif test sonucunu vermektedir (42). Basit ve ucuz bir test olduğu için düşük sosyoekonomik seviyelerdeki ülkelerde pap smeare bir alternatiftir (43). Sensitivitesi %70-80'lerde fakat spesifitesi (%50-70) düşüktür (44). Bir başka yayında pap smearda sensitivite %44, spesifite %90 kabul edilirken, VIA'nın sensitivitesi %77 spesifitesi %64 olarak

bildirilmiştir (43). TZ de, squamokolumnar bileşkeye yakın, iyi sınırlı, opak, asetowhite lezyonlar pozitif sonuç olarak değerlendirilir.

Spektroskopi ve Speküloskopi: Spektroskopi; basitçe servikal dokuya gönderilen ve geri gelen ışığın değerlendirilmesidir. Bu muayene sırasında asetik asit kullanılmaz. Yansıyan ışığa göre dokular, normal veya hastalıklı olarak değerlendirilir. Anormal doku ışığı çok daha değişik yansıtacaktır. Bu teknoloji gelişme halindedir. Sensitivite oranları % 62-92 arasındadır (10).

Speculoskopi; Serviks yüzeyine %3-5 'lik asetik asit sürüldükten sonra özel bir ışık kaynağı (ve büyütme-opsiyonel) kullanılarak dokusal değişiklikler değerlendirilir. Kolposkopiden daha spesifik ancak daha az sensitiftir (10).

Servikografi: Serviks yüzeyine seyreltilmiş asetik asit sürüldükten sonra serviksin yüksek kalitede fotoğrafları çekilir ve uzmanlar tarafından yorumlanır. Sensitivitesi % 50, spesifitesi %88'dir. Hastaları geri çağırma gereksinimi vardır. Avantajı ise ucuz ve kolay bir yöntem olmasıdır (44).

2.8.3. Sitolojide Yeni Tanı Metotları

Servikal sitolojideki yalancı negatiflik oranlarını azaltmak için hem örnek toplanmasında ki kaliteyi arttırmak hem de yorumlamadaki hataları azaltmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Likid bazlı sitoloji (Thin Prep): Bu yöntem, alınan sitolojik örneğin, özel bir sıvı ortamda toplanmasına dayanmaktadır. Smear klasik tarzda alınır ve lam üzerine yaymak yerine, hücre örneği içeren smear çubuğu, özel bir koruyucu sıvı solüsyonu içine daldırılır. Labaratuvara gönderilen bu sıvıdan kan, mukus ve debristen arındırılarak hücreler özel bir filtrede toplanır ve lama yayılır. Bu yöntemin avantajı temizlenmiş bir hücre preperatı sağlamasıdır (12).

Bilgisayar destekli tanı: Bilgisayar tarafından optik olarak yapılan taramanın pap smearlerde kullanılabileceği çok önceden düşünülmüştü; ancak, boyamadaki farklılıklar ve hücrelerin üst üste binmesi bunun pratik uygulamasını güçleştirmekteydi. Bu teknik daha çok sito-teknoloji tarayıcıları tarafından okunan ve normal denilen lamaların kalite kontrolü için kullanılmaktadır.

Primer tarama denemesinde **AutoPap sistemi** servikal sitolojiyi derecelendirmek için kullanılmış ve sonuçlar klasik tarama ile karşılaştırılmıştır. Bilgisayar, belli özellikleri dikkate alarak preparatları derecelendirmiş ve %25'in altında skor alanlar normal kabul edilerek tekrar değerlendirilmeye alınmamıştır(45).

Autopap 300 QC tarama sistemi, bir diğer kompüterize tekniktir. Primer taramada ve manuel olarak sonucu (-) olan smearlerin taranmasında kullanılmaktadır. Wertlake çalışmasında manuel olarak (-) olan smearler arasında HSIL oranını 5.2 kat, LSIL oranını 2 kat fazla bulmuştur (45).

PapNet tarama sistemi: Kalite kontrol için yeniden taramada kullanılır. Lamda manuel değerlendirme için anormal hücre bölgelerini seçer. Pahalıdır. Yanlış (-) lik oranını belirgin azalttığı söylenmiştir (46). Bilgisayar destekli sistem sıvı bazlı, ince tabaka preparatlar kullanıldığında zemin daha temiz ve daha az küme yapan hücre grupları olacağından sonuçlar daha yararlı çıkmaktadır (47).

Polar prob: 1990'lı yıllarda bulunmuştur. Dokulara düşük voltajlı elektrik verilir. Yansıyan elektrik akımı, kaydedilen elektriksel değişikliğin daha önce tanımlanan normal ve anormal doku değişiklikleri ile karşılaştırarak sonuç verir. Prob, ektoservikte gezdirilerek uygulanır. LSIL %85, HSIL %90, kanser için %99 tanısal doğruluk oranları belirtilmiştir (45).

2.9. Human Papilloma Virüs (HPV)

HPV ye ait sitolojik değişiklikler ilk olarak 1956'da Koss tarafından tarif edilmiş ve "koilositoz" olarak adlandırılmıştır. 1970'lerin sonlarında Meisel tarafından serviksın kondilomatöz lezyonları ile HPV'nin ilişkisi ortaya konulmuş ve daha önce tanımlanmış olan koilositik hücrelerde intranükleer HPV varlığı ve CIN gelişimi ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Sonrasında tüm bu verilere ek olarak HPV nin aynı zamanda serviksde kolposkopik olarak tanınabilen düz beyaz lezyonlar oluşturabildiği ve bunun serviks kanserinin öncü lezyonu olduğu ortaya konulmuştur. İmmunperoksidaz tekniklerinin gelişimi ile lezyonlarda ki HPV gösterilmiş ve hibridizasyon tekniklerinin gelişimiyle HPV DNA sınıflandırılmış ve tiplere ayrılmıştır. Ve sonrasında jinekolojik lezyonlar ve onlarla ilişkili HPV tipleri ortaya konulmuştur.

Tablo 4. HPV tipleri (48)

Sık HPV Tipleri		Nadir görülen HPV Tipleri
Kondiloma Akkuminata	6,11	2, 16, 30, 40, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 61
CIN, VIN, VAIN	16, 18, 31	6, 11, 30, 34, 35, 39, 40, 42, 51, 52, 56, 61, 62, 64, 67, 69
Serviks kanseri	16, 18, 31, 45	6, 10, 11, 26, 33, 35, 39, 51, 52, 55, 56, 58

Genital HPV enfeksiyonu cinsel aktif genç kadınlarda çok sıktır (%80) (49). HPV'nin tepe insidansı 20-25 yaşları arasında ortaya çıkmakta ve bunların büyük kısmı da spontan regrese olmaktadır (49). Bu nedenle büyük kısmının bir süre sonra HPV DNA'sı belirlenemez. Viral klirens, yüksek riskli HPV tiplerinde ortalama 8-14 haftadır, düşük riskli tipler için ortalama 5-6 aydır (50).

Yaklaşık 30 -40 tip HPV primer olarak anogenital yolların yassı epitelyumu enfekte etmektedir. Düşük riskli tipler olarak adlandırılan (6, 11, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 62) tipler kondilom gibi iyi huylu lezyonlarla ilişkilirler ve genellikle maligniteye olmazlar. Yüksek riskli tipler (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) intraepitelyal ve invaziv kanserlerde saptanırlar (51,52). İleri evre CIN ve servikal kanserde en sık görülen tip HPV 16 olup servikal kanserde %50, adenokanserde yaklaşık %30 oranda saptanır (52). HPV 18 ise CIN olgularında %5 gibi düşük oranda görülürken servikal kanserde 2.sıklıkta görülür (53). Bu durum, bu tipin çok virulan olup prekürsor lezyonları çok hızlı geçerek hızlıca invazyona ilerlediğini düşündürmektedir. Bu durum HPV 18' i başlı başına kötü prognostik faktör olarak ortaya koymaktadır.

Yeni teknoloji ile DNA hibridizasyon ve kantitasyonunu kullanarak 11 farklı yüksek ya da orta riskli HPV tipini saptamaktadır. HPV serviks kanseri ile en fazla birliktelik gösteren virüstür. 20-65 yaş kadın popülasyonun %10'unda onkojenik HPV bulunmakta ve bu kanser gelişimi için önemli bir risk faktörü olmaktadır. Toplumda latent HPV enfeksiyon prevalansı %8-15'dir. Ancak genç kadınlar; geçici HPV enfeksiyonuna sahip olabilir ve sadece sebat eden HPV DNA pozitifliği serviks kanseri için risk faktörüdür (54). Anormal servikal patolojiye sahip HPV (+) hastaya yaklaşım, HPV (-) olan hastaya yaklaşımdan çok farklıdır. HPV test nononkojenik ve

onkojenik HPV tiplerinin tesbitinde kullanılır, DNA viral yükünü tesbit eder. Pap smear sonucu ASC-US olan hastada HPV (-) ise kolposkopi ve biopsi gereksizdir, düzenli sitolojik takip yeterlidir. HPV (+) ise ikincil yönetim olarak acil kolposkopi yapılmalıdır. ASC-US smearlı hastada testin (+) olması hastanın %90'dan fazla olasılıkla HSIL olduğunu gösterir. Testin (-) prediktif değeri %90'dan fazladır (55,56). HSIL HPV (+) hastalarda HPV testinin sensitivitesi %98'dir.

HPV tanımlama metodları; kültür, immünolojik ve moleküler tespit yöntemleridir. Bugün için en popüler güvenilir yöntemler hibrid capture ve PCR'dır(57).

2.9.1. İmmün Yanıt

HPV skuamöz epitelyum dokusuna tropizm gösteren bir enfeksiyon ajanıdır. Viral gen ekspresyonu keratinosit yada skuamöz maturasyon potansiyeli olan hücrelerde gerçekleşir. Virus ilk olarak bazal keratinositleri, olasılıkla da hedef kök hücreleri enfekte eder. Yüksek miktarda viral proteinlerin çoğalmasında yüzeysel epitelyumda st.spinosum ve st. Granulosum tabakalarında da enfeksiyon olur. Enfeksiyon başlangıcı ile virusun salınımı arasındaki süre yaklaşık 3 hafta iken, klinik lezyonların ortaya çıkması için geçen süre birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir (50). Yine de aylar yıllar içinde gerçekleşebilir. Enfeksiyon döngüsü intraepitelyal olarak meydana gelir, epitelyumun alt kenarlarında viremi yoktur veya çok azdır. HPV çoğalımı (replikasyon) sitoliz ya da sitopatik etki yaratmaz. Apoptotik ölümü yaşayan değişmiş keratinositler immün etkinin uzak olduğu üst tabakalarda dökülürler (deskuamasyon). HPV enfeksiyonunda bağışıklık sistemini uyaraacak tehlikeli bir sinyal oluşmaz ve inflamasyon meydana gelmez. Ancak HPV'nin oluşturduğu immün yanıt güçlü lokal hücrel immünite ile karakterizedir. Hücrel immünite lezyonların gerilemesini ve serum nötralizan antikorların gelişimini sağlar (58).

Bu antikorlar L1 kapsid proteinine karşı oluşur (50). İmmün yanıtın önemi bağışıklığı baskılanmış hastalarda, HPV enfeksiyonun seyri ve ilerlemesi bağışıklığın önemini gözler önüne sermektedir. Bu hastalarda CD4 eksikliği neoplastik dönüşümün ana nedeni olarak düşünülmektedir (59).

2.10. HPV ve Servikal Karsinogenez

Servikal transformasyon zonunda bulunan immatür skuamöz metaplazi, HPV'nin hedef bölgesidir ve malign dönüşüm için en yüksek risk taşıyan bölgedir. Bu bölge epitelinin maturasyonunun artması malign dönüşüm ihtimalini azaltır. Bu bölgede ki maturasyonun az olduğu fetal dönem, puberte ve gebeliğin erken dönemi transformasyon zonu metaplazisinin en aktif ve enfeksiyona en duyarlı olduğu dönemlerdir (60).

HPV enfeksiyonunun başlıca 3 aşaması vardır.

- a) Latent evre
- b) Subklinik evre
- c) Klinik evre

Latent evre: Virus ilk önce cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların en çok olduğu stratum germinatumda ki bazal hücreleri infekte eder. Virus genomu kılıfından ayrılır ve hücrenin çekirdeğine girerek konak DNA' sına girmeden latent olarak kalır. Bu evre ortalama 3 hafta ile 8 ay arasında sürer. Ancak tesbit edilmeden yıllarca da kalabilir. Bu dönemde hastalığın morfolojik, sitolojik ve kolposkopik hiçbir bulgusu yoktur. Yalnızca ultrasensitif PCR teknikleri ile saptanabilir (61).

Subklinik Evre: İmmunolojik kontrolün kaybıyla virus genomu replike olarak büyüme faktörlerinin etkisiyle subklinik evreye geçilir. Bu dönemde epitelyum proliferasyonu, akantozis, hiperkromazi olur. CIN ve intraepitelyal neoplaziler subklinik evreye örnek teşkil eder. Ölü st. Granülosum hücrelerinden oluşan koilositler de yine bu dönemde görülebilir. Koilositler HPV'nin karakteristik bulgusudur ve malign dönüşüm göstermezler. Düşük riskli HPV'ler ile birliktelik gösterirler. Subklinik dönemde sitoloji ve kolposkopi pozitif olabilir. Kanser oluşumunu engellemek için kesinlikle tedavi edilmelidir.

Klinik Evre: Kondilom, lezyon ve kanser gelişimi ile karakterizedir. Tümör gelişebilmesi için çoğunlukla virus genomunun konak DNA'sına entegre olması gerekmektedir. Bu birleşme E1 ve E2 bölgelerinden olur. E2 bu şekilde inaktifleşerek, E6 ve E7 nin aktifleşmesine neden olur. Bu da tümör baskılayıcı genler olan P53 ve pRB (retinoblastoma) 'nin baskılanmasına ve kontrolsüz çoğalma

ve malign dönüşüme neden olur. Viral E6 ve E7 onkogenlerinin bazal ve parabazal hücrelerde dengesiz bir şekilde ekspresyonu ile servikal karsinogenez indüklenir. Bu durumda epitelde differansiyon aşamaları bloke olur ve yüksek dereceli displazilerde E6 ve E7 miktarı çok yüksektir (62,63).

2.10.1. HPV Aşılıarı

Profilaktik ve terapötik aşılıar mevcuttur (10). Fakat terapötik aşılıar üzerinde çalışılımlar halen devam etmektedir ve daha çok çalışılımaya ihtiyaç vardır (4).

Profilaktik Aşılıar: Piyasada mevcut olan iki aşılı, yüksek riskli HPV genotiplerden en sık görülen ikisini de (Tip 16,18) içerir. Tip 16 ve 18 birlikte, servikal kanser vakalarının %70'inden sorumlu tutulur. Bu iki aşılı tip 16 ve 18'e karşı neredeyse %100 etkin bulunmuştur. Aşılıın koruma süresinin 5 yıl olduğu bildirilmiştir (64). Diğer aşılı dörütlü aşılı olup HPV Tip 6-11-16-18'e karşı etkilidir. Kondilom oluşumunu da önleyebilmektedir.

Aşılıama sonucu HPV 16-31 ve 18-45 arasında olduğu gibi çapraz etkilesimlerle diğer tiplere karşı da bağısıklık oluşabileceği bildirilmektedir.

2.11. Kolposkopi

Kolposkop, Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. 1970'lerin başılıarında özellikle Coppelsan ve ark., Kolstad, Stahl, Townsed ve ark. ve Burghardt gibi yazarların kolposkopi ile ilgili terminoloji ve nomenklatürü genişleterek değiştirmeleri, bu arada eğitim amaçılı kurslar düzenlenip kolposkopinin asistanlık eğitimine sokulmasıyla, serviks, vagina, vulva, perine hatta penis ve scrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir (12).

Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Kan damarlarının daha iyi görülmesini sağlayan yeşil ve mavi filtreler ve modern kolposkoplarda fiberoptik aydınlatma gücüne sahip ışık kaynağı bulunur. Yine modern kolposkoplara, dijital fotoğraf makinaları veya HD kalitesinde kameralar bağlanabilmekte; böylece bizim çalışmamızdaki gibi dökümentasyon ve arşivleme yapılabilmektedir (42).

Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tesbit edilmesidir (12). Kolposkopi konizasyon gereksinimini belirgin olarak azaltmıştır. Körlemesine yapılan biyopsilerde lezyonun atlanmasına bağlı yalancı negatiflik nedeniyle gereksiz konizasyonlar yapılmakta; bu da morbiditeyi arttırmaktadır. Kolposkopi altında yapılan biyopsiler göstermiştir ki; konizasyon gerekliliği sadece %5.6'dır. Ancak kolposkopi pahalı, zaman alan ve deneyim gerektiren bir tekniktir (8).

2.11.1. Kolposkopi Endikasyonları

- İnvazif kanser Şüphesi olan smearler
- Altı ay arayla 2 kez LSIL yada hafif diskaryoz/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear
- Tek başına HSIL varlığı
- Sürekli yetersiz smear
- Smearde glandüler lezyonların (AGC) varlığı, özellikle Şiddetli glandüler atipi/adenokarsinoma in situ
- Menstrüasyon arası ve cinsel ilişki sırasında olan kanamalar
- Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- Fetal hayatta DES maruziyeti
- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak amaçlı
- Servikal faktörlere bağlı olduğu düŐünülen infertilite tanısında
- Hymenin adli nedenlerle incelenmesi amaçlı
- Sitolojik değerlendirme imkanı olmayan merkezlerde tanı koymak amaçlıyla yapılabilmektedir.

2.11.2. Kolposkopi Tekniği

Birçok araştırıcı tarafından çok çeşitli kolposkopi teknikleri tarif edilmişse de, pek çoğunun temelde ortak noktaları vardır. Hasta litotomi pozisyonunda dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra yani vulvoskopinin ardından, serviksi tamamiyle ortaya koyacak tarzda, hastaya göre değişen boyutlarda spekulum vaginaya yerleştirilir. Serviks dikkatlice gözlendikten sonra gerekiyorsa pap-smear tekrarlanır. Bu aşamadan sonra teknik iki farklı ekole göre değişiklik gösterir (12).

* Klasik veya uzun kolposkopi tekniği

* Tuzlu su (salin) tekniği

a) Klasik kolposkopi: İlk tanımlanan ve en çok kullanılan tekniktir. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vagina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir ve mukus fazlalığı yavaşca 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 asetik asit beyazlaşma etkisi, 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 ve %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu, anormal epitel hücrelerini, glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen ve dolayısı ile iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller Pozitif) olarak isimlendirilirken, iyotu tutan ve koyu kahverengi boyanan bölgeler iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir.

Eğer kolposkopi altında spheli alanlar varsa özellikle en ağır alan atlanmadan biyopsi alınmalıdır. Biyopsi sayısı lezyonun byklğne göre değisebilir. Kanamayı durdurmak için pamuk uçlu bir aplikatrle biyopsi bölgesine

Monsel solüsyonu veya gümüş nitrat ile basınç uygulanır. Bu iki yöntemle kontrol altına alınamayan kanamalarda topuz uç ile koterizasyon yapılabilir. Biyopsiden önce kolpofotografî uygulanabilir. SCJ'nın ve kolposkopi lezyonlarının yeri, bir serviks diagramında gösterilebilir (10).

b) Salin tekniği: Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve schiller solüsyonu, subepitelyal damar yapısını gizlediği için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (12). Burada servikse asetik asit yerine tuzlu su tatbik edilmekte ve yeşil filtre kullanımıyla da kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır. Bu tekniği klasik teknikten önce ve birlikte kullanılması da akılcı olabilir.

2.11.3. 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 (TZ), 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 görülebilir (10).

2.11.4. Anormal Kolposkopi Bulguları

- Asetik-asit ile beyazlaşan dokular
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mozaisizm
- Atipik damarlanma

Asetik asit ile beyazlaşan dokular: Asetowhite Epitel: Asetik asit uygulandıktan sonra beyaza dönen epitele “asetowhite epitelyum” denir. Asetik asit uygulanması, stoplazma ve çekirdek proteinlerini koagüle eder ve koagüle proteinler de opak veya beyaz gözüktür. Yüzeyden kabarık bir izlenim verir (11,42). Asetik asit glikojen üreten matür epitele etki etmez. Çünkü dış üçte birlik tabakasının altına penetre olamaz. Bu bölgedeki hücrelerin küçük nükleusları ve büyük miktarda glikojen içeriği vardır (protein değil).

Bu alanlar kolposkopi esnasında pembe gözüktür. Displastik hücreler en çok etkilenenlerdir. Çünkü anormal miktarda fazla kromatinli (protein) büyük çekirdekleri vardır. Asetik asit uygulandıktan sonra kolumnar villuslar şişer ve hücreler daha kolay gözüktür. Özellikle metaplazinin başlangıç göstergeleri mevcutsa bu hücreler beyaz görünür. İmmatür metaplastik hücreler daha büyük çekirdekli olup, bunlar da asetik asitle etkilesir. Metaplastik epitel incedir ve CIN kadar beyaz veya opak değil, ince ve gridir (65). Gebelikte de sık karşılaşılan ektopi (ektropion) bölgeleri de asetik asitle beyazlaşmaktadır. TZ'nun distalinde gözlenmesi ile ektoserviksdeki patolojik lezyonlardan ayrılabilir.

Lökoplaki (hiperkeratoz): Kelime anlamıyla beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre ise, bu plak, asetik-asit uygulanmasından önce görülen beyaz epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vagina ve serviksteki normal farklılaşma glikojene doğrudur. Servikovaginal mukozadaki, keratin üretimi anormaldir. HPV, CIN'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diafram, pesser veya tampon

kullanımından doğan kronik travma ve radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir. Lökoplaki, pamuklu aplikatör yoluyla tamamen temizlenebilen monilial enfeksiyonun beyaz plağıyla karıştırılmamalıdır. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (10).

Puntuasyon: Vasküler görünüm, şüphesiz en önemli özellik olup, patolojik bulgular için en önemli yol göstericidir. Normal epitel, düzgün kapillerlerin oluşturduğu bir şebekeyi içerir. Ancak, displastik süreç başladığında anormal damarlar ortaya çıkmaya başlar. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları, kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alırlar ki buna puntuasyon adı verilir. Transformasyon zonunda küçük petesi sahaları şeklindedir. Bu damarlar iyi sınırlanmış asetowhite epitel altında oluyorsa, anormal epitele, çoğunlukla da CIN'e işaret eder (10,11).

Mozaizm: Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillerlere, görünümleri mozağe benzediği için "mozaik" adı verilir. Anormal epitel blokları etrafında bir ağ oluşturan bu damarlar, bir çok puntuasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağızlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir (10).

Atipik damarlanma: Daha çok ileri evre CIN, mikroinvaziv ve invaziv servikal kanserin karakteristiğidir. Normalde servikal stromadaki damarlar en iyi Nabothi'ler üzerinde görülür ve ağaç dalı şeklindedir. Bu bölgedeki damarlar ağaç dallarına benzeyen, dallandıktan sonra gittikçe incelen damarlar şeklindedir (11). Tümör varlığında kanlanma ihtiyacı çok fazla arttığından anjiogenezle oluşan kan damarı yoğunluğu çok artmıştır. Bunlar da küçük alana sığmadığından kanser hücreleri tarafından yüzeye doğru itilir. Anormal şekilde kıvrılmalar gösterir ve yapıları bozulur (10). Anormal kan damarları keskin açılı ve bazen künt sonlanımla uzanan ve bazende dallandıktan sonra genisleyen yapılardır. Keskin dönüş, dilatasyon ve luminal daralma bu damarların karakteristiğidir. Anormal damarlar firkete, toplu iğne, virgül, "J" şeklinde, tirbüson gibi yapıdadır. Spiral, ağ görünümlü olabilir (11).

Bütün bu görüntülerin kesin olarak prekanseröz epitelyal lezyonlara ait olmadığı özellikle belirtilmelidir. Rutin kolposkopi sırasında lökoplaki görüldüğünde alınan biyopside CIN veya mikroinvazyon çıkma olasılığı %7.4, mozaik veya punktuasyonda %16.8, lökoplaki+mozaik+punktuasyonda %31 olarak bulunmuştur(66).

2.11.5. Kolposkopide Displastik Olmayan Bulgular

İnflamasyon; epitelde anlamlı değişikliklere neden olur. Epitel tabakası içindeki, stromaya ait Papilla yüzeye doğru uzanır ve damarlar her zamankinden daha belirgin hale gelir. Stroma Papillaları içindeki basit kapiller yumaklar genellikle iki veya daha fazla ‘taç’ oluşturarak kolposkopik olarak çatala benzer bir görünüm ortaya çıkmasına yol açarlar. Bu ise punktuasyonu taklit edebilir, ancak gerçek punktuasyonda olay fokal olup sınırlar keskindir. İnflamatuvar değişiklikte ise sınırlar keskin olmayıp yaygın olma eğilimindedir (12).

Atrofik epitelyum; menopozda epitel ince olup transparandır. Böylece kapillerler daha belirgin olarak görülür. Aynı zamanda damarlar yüzeye daha yakın olduğundan epitel travmaya ve dolayısıyla kanamaya daha yatkındır. Bu kapiller şebeke punktuasyon görünümünü oluşturmasa da çok değişik formlar gösterip anormal damar yapısıyla karıştırılabilir (12).

Granülasyon; dokusunda benzer şekilde kan damarlarının yoğunluğunda ve neovaskülarizasyon sahalarının sayısında artış vardır, ancak burada dokunun asetik asite cevabı daha az yoğun olup sınırları daha az belirgindir. Tüm bu farklılara rağmen displastik değişikliklerle granülasyon bazen yalnızca, alınacak bir biyopsi ile ayırt edilir (12).

Gebelik; serviksin damar ve lenfatik ağında bir artışa yol açar ve stromada da eşlik eden bir ödem söz konusudur. Bu durumda, punktuasyondakine benzer bir görünümün ortaya çıkmasına yol açabilir, ancak inflamasyonda olduğu gibi burada da değişiklikler yaygın olup tüm vajina ve serviksi içine alacak tarzdadır (12).

Kondilomatöz değişiklikler; kolposkopi yardımıyla kolaylıkla görülebilir ki bunlar çoğunlukla displastik değişikliklerle ilişkili değildir. Kondilomatöz

değişiklikler, damarsal değişikliklerin olmayışı ve lezyonların yüzeyden çıkıntı yapmasıyla displazilerden ayrılırlar (12).

Başarısız kolposkopi: Transformasyon zonunun tam görülemediği durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal ve perimenarşal hastalarda transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Bu durumlarda servikal kanalı açmak için küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalıdır. Ancak yine de de zon görülemiyorsa, kolposkopi yapılmış sayılmamalı ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj (ECC) gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır (67).

Kolposkopide, görülebilen bir lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Eğer ortada gözle görülen lezyon yoksa ve sitoloji pozitif ise kolposkopi altında şüpheli bölgeye biyopsi yapılır. Biyopside, alttaki stromadan 3-4 mm ve serviks epitelinden en az 5mm uzunluğunda doku bulunması gerekir. Kolposkopik muayenenin yetersiz olduğu veya kolposkopik muayenede pozitif sitolojiyi izah edecek bir bulgu saptanmayan olgularda, ECC uygulanmaktadır. ECC ile servikal kanal içerisinde bir lezyon saptanması özellikle perimenopoz ve postmenopozdaki hastalarda daha siktir. Gebelikte ECC kontrendikedir.

Kolposkopinin spesifitesi, tarama için çok kötü olup, %30'un altındadır. Diğer bir ifade ile yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Sensitivite nisbeten iyidir, ama endoservikal kanal her zaman görülemediği için yanlış negatiflik oranı artabilir. Sitolojide yanlış negatiflik oranı % 20 (%10-35) kadardır. İki yöntem birlikte kullanılacak olursa, doğruluk oranı % 98.8'lere çıkacaktır (67).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Ocak 2012 – Mayıs 2012 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran asemptomatik 50 jinekolojik ve 50 gebe hasta seçildi. Jinekolojik hasta grubu reproduktif dönemdeki hastalardan seçilmiştir. Gebe hasta grubu ise 1. ve 2. trimestir gebelerden seçilmiştir. Hastalara çalışmamız anlatılmış, onam formları alınmıştır.

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Projeleri Değerlendirme Kurulu (BAPDAK) onayına tabi idi (03.11.2011 tarih ve 26 sayılı toplantının 4 sayılı kararı). Ayrıca, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden 10,000 TL tutarında maddi destek sağlandı (proje no; 3031-TU-11; onay tarihi; 09.12.2011).

3.2. Hastalara Uygulanan İşlemler

Hastalarımız 20 yaş üstü ve menopoza girmemiş hastalardan seçildi. Çalışmaya alınan hasta gruplarından ilk önce smear alındı, sonra tüm hastalara kolposkopi uygulandı. Kolposkopi anında Karrberg ve arkadaşlarının (68) çalışmalarındaki Reid indeksinin modifiye hali olan Swede skorlama sistemi göz önünde bulundurularak 0'dan 10'a kadar olan puan aralığından puan verildi (Tablo 6). Kolposkopi altında biyopsi; atipik sitoloji, şüphelenilen alanlardan, gebelerden 5 ve üzeri puan alanlardan, jinekolojik grupta ise 8 ve üzeri puan alanlardan yapıldı.

Vajinal smear'ler, hastaların proliferatif fazlarında alındı. Hastalar, jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Tüm olgularda önce spekulum muayenesi yapıldı. Spekulum muayenesinde tüm vulva, vajen, forniksler ve serviks detaylı olarak incelendi. Işık kaynağı altında serviksin portio vajinalis kısmı net olarak görüldükten sonra plastik süpürge tarzı smear fırçası ile servikal eksternal ostan (endoservikal kanala da girilerek), fırça, saat dönüş istikametinde 7-8 kez ve 360° döndürülerek smear alındı. Alınan materyal lam üzerine yayıldı. Yayma sırasında fırçanın uzun eksenini lamın uzun eksenine paralel tutularak, nazik hareketlerle önce fırçanın bir yüzü, sonra diğer yüzü lam üzerine tek kat olarak

sürüldü. Alkol ile fikse edilerek incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji laboratuvarında Hematoksilen + Eozin boyası ile boyanıp Bethesda 2001 sistemi ile değerlendirildi. Hastalarımızdan servikal HPV için sürüntü alınıp GT BUFFER taşıma besi yeri ile hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Aynı seansta hastalarımızdan rutin vajinal kültür için eküvyon ile sürüntü alınıp stuart taşıma besi yeri ile hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Direkt servikal biyopsiler standart histolojik tanımlamalarla yorumlandı. Biyopsi sonrası kanama kontrolü gümüş nitrat (AgNO₃) ve Monsel solüsyonu ve gerektiğinde koter cihazı (force 2 Valleylob[®] electrosurgical generator- made in USA) ile yapıldı. Corner ve arkadaşlarının çalışmasında AgNO₃'ın maternal toksik olmadığı, ratlarda nadiren canlı fetus sayısını azaltabileceği ek bir zararı ya da toksisitesi belirtilmemiştir yazılmıştır (69).

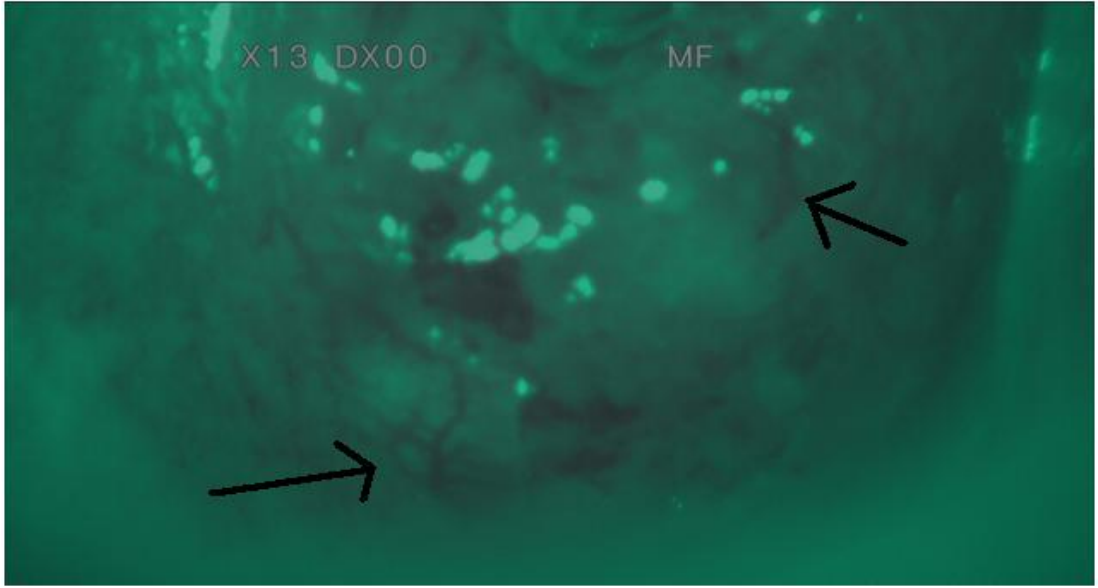
Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil ve mavi filtreleri bulunan MDS-3300 HD Video kolposkopi cihazı (2.0 MP görüntü kalitesi) (Alaris Medikal[®] -Made in Turkey) ile yapıldı. İncelemeler aynı öğretim üyesi ve asistan doktor tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu. Servikal mukus ve varsa lökore uzaklaştırıldıktan sonra subepitelyal vasküler yapılar incelendi. HPV örneği ve konvansiyonel kültür alımını takiben küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3'lük asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 40-60 saniye içinde küçük ve büyük büyütmelerde serviks yeniden tarandı. Aseto-beyaz alanların ve yeşil filtre ile damarsal patolojilerin lokalizasyonları tespit edildi. Lugol solüsyonu ile serviks boyandı ve boyanma sonrası iyot tutmayan alanlar saptandı. Asetobeyaz, mozaik, puntuasyon, atipik damarlanma, erozyon, lökoplaki ve iyot tutmayan alanlardan Schumacer Biyopsi forsepsi (Aesculap model- ER063R[®]-Made in Germany) ile biyopsi alındı. Alınan biyopsiler % 10'luk formaldehit içinde laboratuvara gönderildi. Biyopsi sonuçlarına göre hastalara takip veya tedavi kararı verildi. Tüm işlem cihazın LCD ekranından izlenerek kayıt altına alındı ve hasta işlem boyunca bilgilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda bütün biyopsi alınan hastalar tez yazım aşamasına kadar (Aralık 2012) takip edildi. Abortus, masif kanama gibi herhangi bir gebelik komplikasyonu gelişmemiştir.

Kolposkopi sonrasında hastalara ultrasonografi yapılarak ek patoloji varlığı arandı. Smear, kolposkopi ve histopatolojik inceleme, HPV ve vajinal kültür sonuçları arasındaki korelasyon araştırıldı.



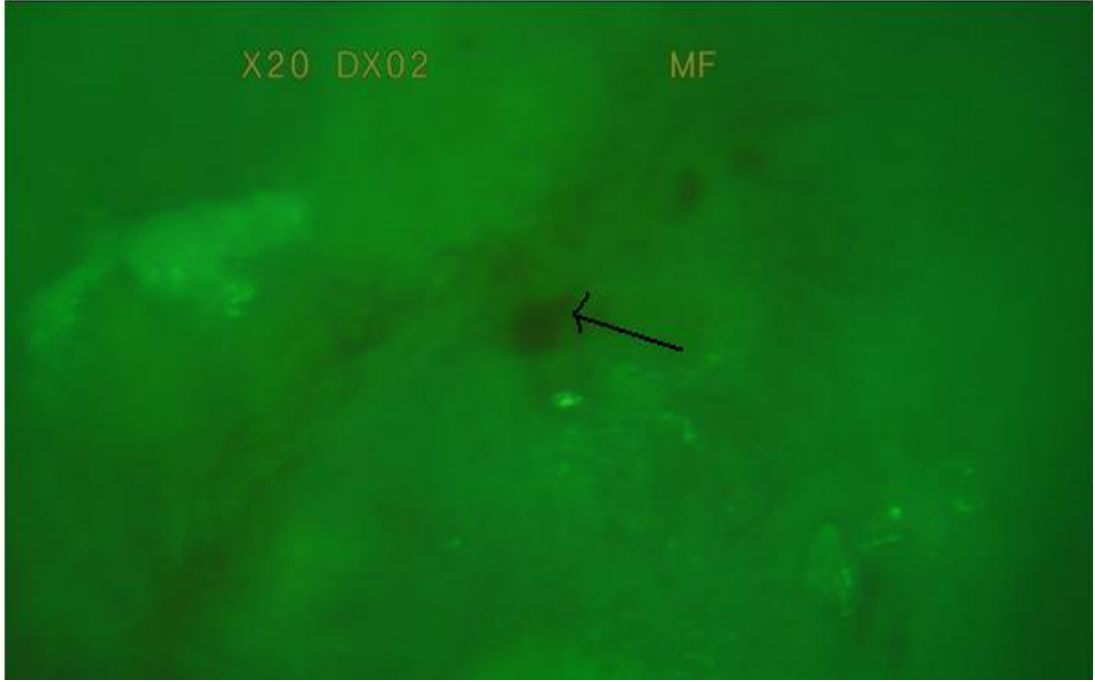
Şekil 4. MDS-3300 HD video kolposkopi cihazı



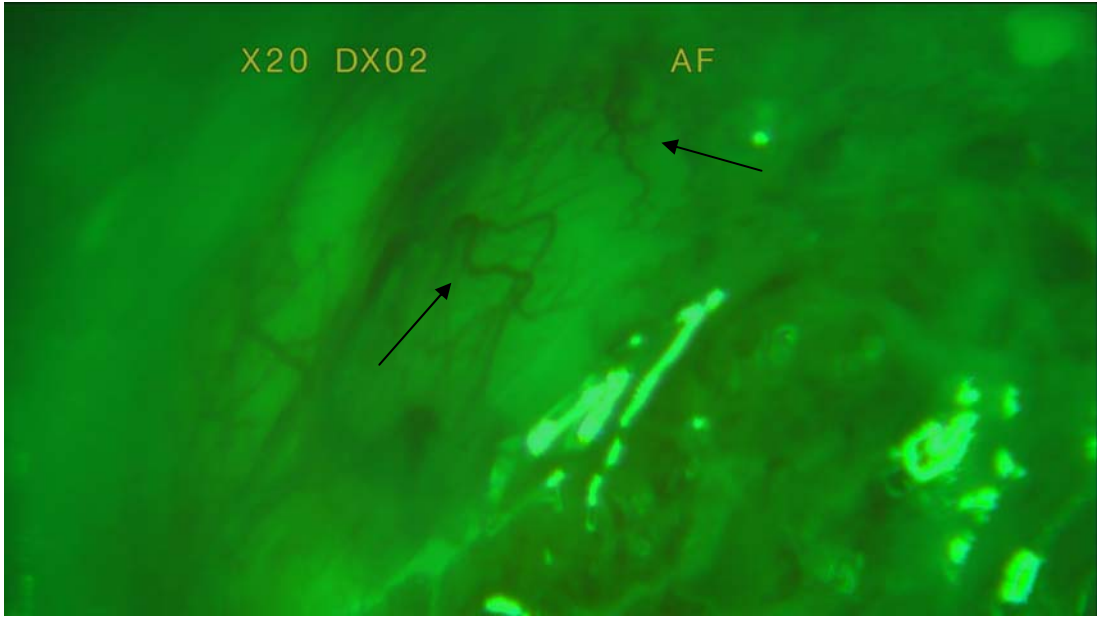
Şekil 5. Yeşil filtre altında atipik damarlanma (13 büyütme ile)



Şekil 6. Yeşil filtre altında ağaç dalları şeklinde damarlanma (20 büyütme ile)



Şekil 7. Kaba punktasyon görünümü (20 büyütme ile)



Şekil 8. Nabothi kisti üzerine damarlanma artışı ve damarsal kalınlık farklılıkları (20 büyütme ile)

3.2.1. Servikal HPV için Örnek Alma

Hastalardan muayene esnasında servikal HPV DNA'nın saptanması için eküvyon ile sürüntü örnekleri alındı ve HPV DNA tarama yapılmak üzere hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi.

Eküvyon ile endoservikal kanal içinde (1/2 - 1 cm) ve transformasyon zonu üzerinde 10-30 saniye 360 derece döndürülerek örnek alındı ve vagen mukozasına değdirilmeden çekilip GT BUFFER taşıyıcı besi yerini içeren tüpe yerleştirildi. Tüpün bittiği yerden eküvyon kırılarak kapağı kapatılıp 15-30 dakika içinde hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi.

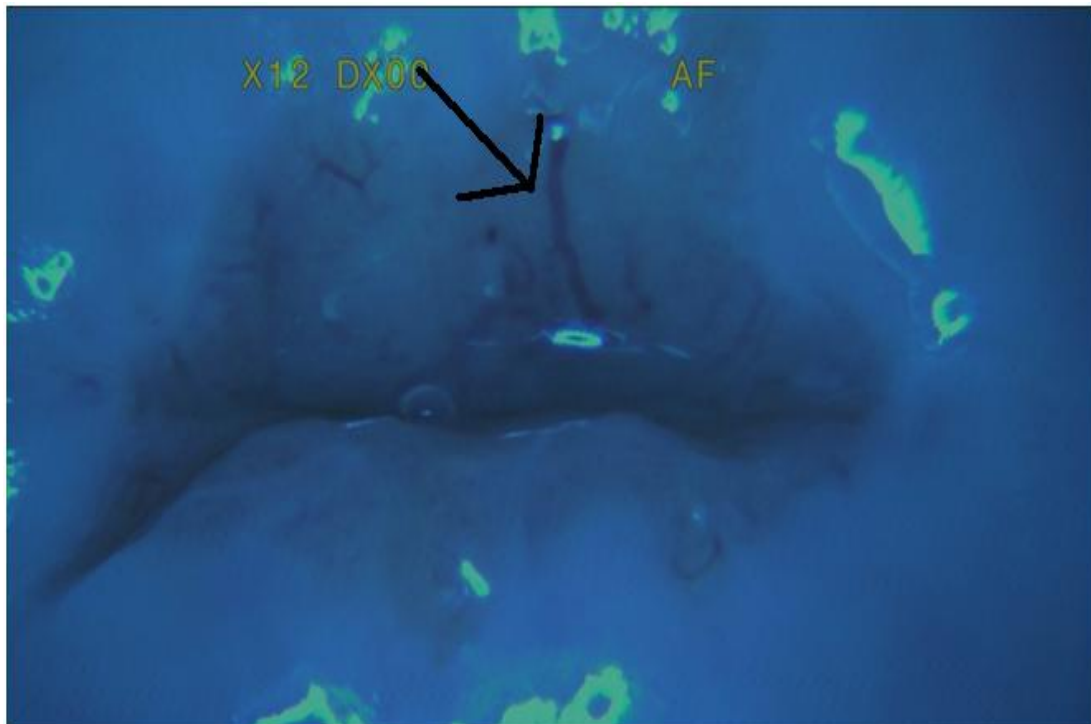
HPV DNA araştırılmasında HPV kit v1 (Bosphore HPV Detection Kit V1® - Made in Turkey) kullanılmıştır.

BOSPHORE HPV kit v1: İnsan biyolojik örneklerinde, en sık görülen HPV 6, 7, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 45 genotiplerinin saptanmasında kullanılan kalitatif bir testtir. Kitlerin analitik duyarlılığı 1x1000 iu/ml, yani 1x1000 GEq/ml (genom equivalenti)'dir. Bosphore HPV Detection Kit, İnsan Papilloma Virüsü (HPV) DNA'sının amplifikasyonunu SYBR green (çift sarmallı DNA ya özgün olmadan bağlanan bir boyadır) boyası aracılığıyla kalitatif olarak tespit eder. Bosphore HPV Detection Kit v1, Real Time PCR bileşenlerinden oluşur. Kitin bileşenlerinin tümü - 20 santigrat derecede saklanmalıdır. Kitin çalışması "Real Time PCR" yöntemine dayanır. DNA'dan oluşan HPV genetik materyali, PCR tekniği ile amplifiye edilir. Polimeraz Zincir Reaksiyonu, bir DNA bölgesinin çoğaltılması için kullanılan bir tekniktir. PCR bileşenlerine ek olarak Real Time PCR'da reaksiyona SYBR Green floresan boyası eklenir ve böylece amplifiye edilen ürün kalitatif olarak tespit edilir.

BOSPHORE HPV kit v1 Magnasia 16 otomatik Nükleik Asit İzolasyon Sistemiyle birlikte kullanılmıştır. Tüm kit bileşenleri kullanmadan önce çözündürülür. Tüplere veya strip'lere 15 µl master mix pipetlenir ve 10 µl DNA eklenip tüp /striplerin kapaklarını sıkıca kapatılır. Cihazda okunacak olan materyalin tüp yada stripin duvarlarına yapıştığı hallerde tek parça halinde okunabilmesi için gerekliyse santrifüjlenir.

BOSPHORE HPV Detection kit v1 termal protokolü, HotStarTaq DNA polimeraz (oda sıcaklığında aktif değildir, 14 dk 30 sn de 95 derecede tutulması ile aktif hale gelir) aktivasyonu için bir ilk denatürasyon, iki aşamalı amplifikasyon döngüleri ve son bir melting curve (erime eğrisi) oluşur. Real-Time PCR verileri, amplifikasyon döngüsünün ikinci aşamasında toplanır. Termal protokol sona erince, Montania 483 yazılımı baseline döngülerini ve eşiği otomatik olarak hesaplar.

Sonuçlar, Bosphore kit çalışma verilerinin analizi konusunda gerekli eğitimi almış personel tarafından analiz edilir. Elde edilen Real-Time PCR sonuçları hastanın klinik bulguları ve başka yöntemlerle yapılan diğer testler de göz önüne alınarak değerlendirilip klinisyene iletilir. Çalışmamızda HPV sonuçları tiplendirme olmaksızın pozitif (HPV DNA izlendi) ve negatif (HPV DNA izlenmedi) olarak çalışıldı. Mevcut yöntem tüm hastalara uygulanarak HPV taraması şeklinde kullanıldı.



Şekil 9. Mavi filtre altında servikal ostaki kalın atipik damarlanmalar (12 büyütme ile)

3.2.2. Vajinal Kültürde İşlemler

Direkt mikroskopik inceleme: Temiz bir lam üzerine bir damla fizyolojik tuzlu su damlatılmış, eküvyonla alınan örnek bu damla ile karıştırılıp bir süspansiyon elde edilerek, üzerine temiz bir lamel kapatılmıştır. Işık mikroskopunda x400

büyütme ile *Trichomonas vaginalis* varlığı araştırılmıştır. 2. eküvyon ile kanlı, çikolatamsı ve Mac Conkey agara ekim yapılmış ve son olarak temiz bir lama sürülerek Gram boyama ile mikroskopta incelenmiştir.

Gram boyama: Temiz bir lam üzerine sürülen örnek havada kurutulup alevden geçirilerek tespit edilmiş ve Gram yöntemi ile boyanmıştır. Boyanan preparat x100 büyütme ile incelenerek, mikroorganizmaların özelliği, lökosit miktarı, ipucu hücreleri varlığı kaydedilmiştir.

Bakterilerin İzolasyonunda Kullanılan Besi Yerleri:

Çikolatamsı Agar Besi Yeri:

Agar (jeloz) besiyeri 500 ml

Defibrine koyun kanı 25 ml

500 ml agar bulunan balon kaynar suda tutularak agarın erimesi sağlanmıştır. 45 °C'ye soğuyunca içine 25 ml defibrine koyun kanı konmuş ve kaynayan suda 2 dakika tutulmuştur. Sonra petri kutularına 15'er ml dağıtılmıştır.

Kanlı Agar Besi Yeri:

Agar besiyeri 500 ml

Defibrine koyun kanı 25 ml

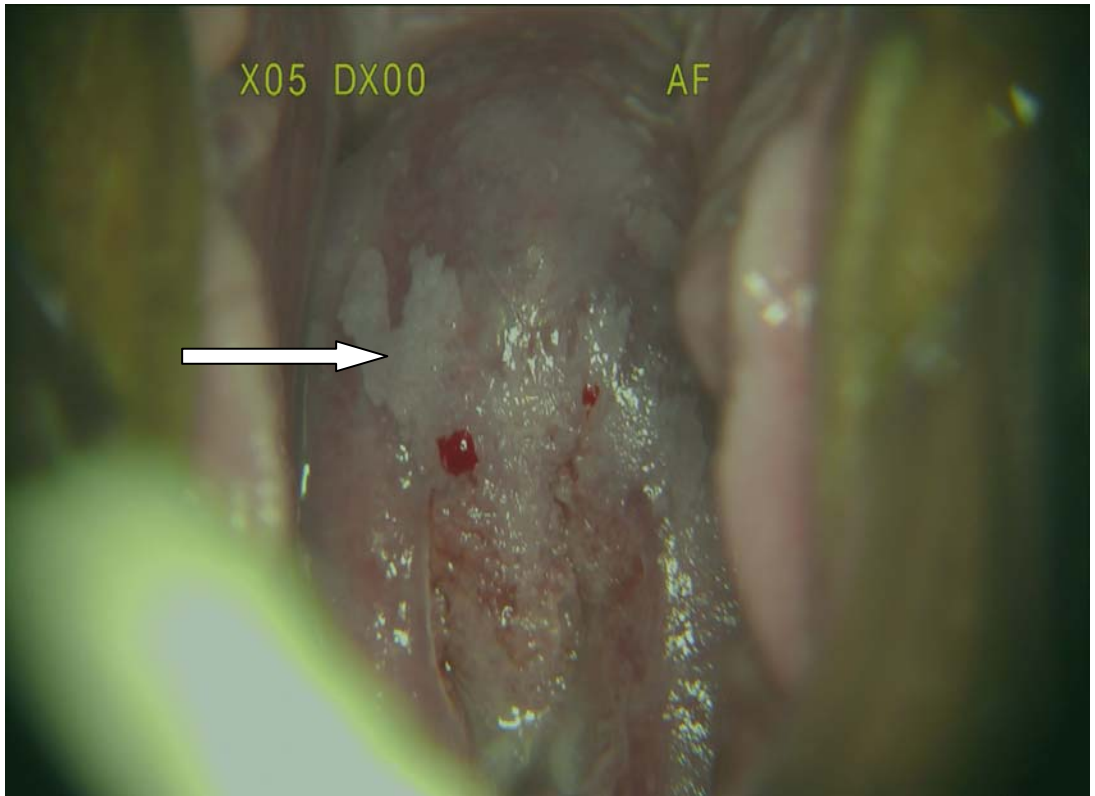
İçinde 500 ml agar(jeloz) besiyeri bulunan balon kaynar suda tutularak besiyeri eritilmiştir. 45 °C'ye soğutulduktan sonra içine 25 ml defibrine koyun kanı katılmıştır. İyice karıştırılıp 15'er ml petri kutularına dağıtılmıştır.

Aerob Organizmaların İdentifikasyonu:

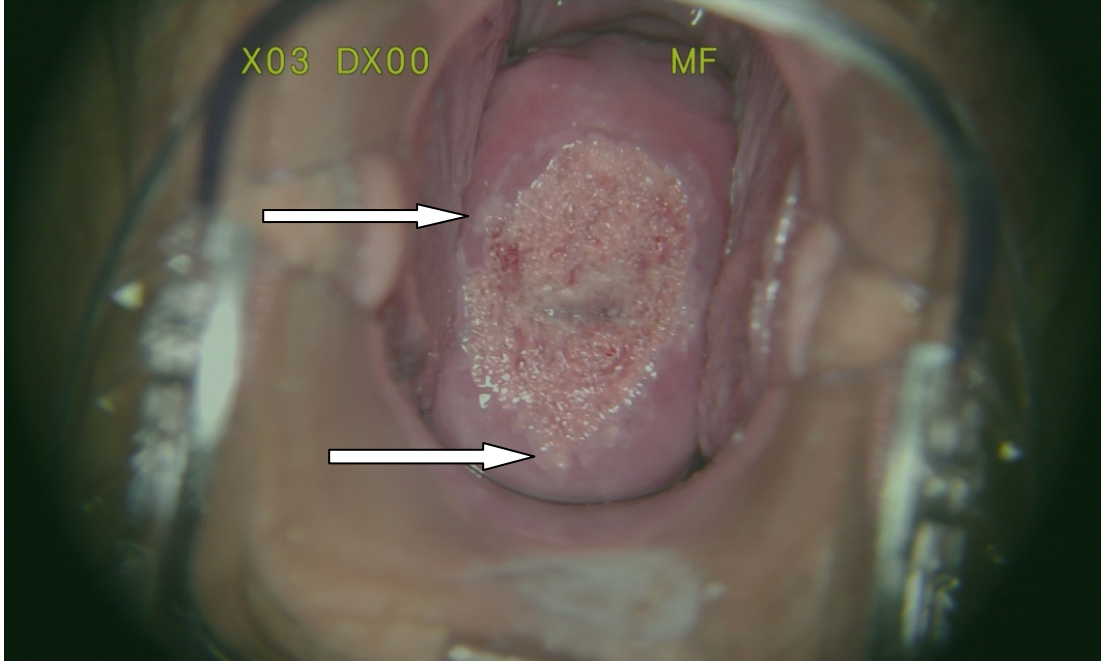
Aerob bakteriler için, kanlı, çikolata ve Mac Conkey besiyerlerinde üreyen farklı morfolojideki mikroorganizmalar Gram yöntemi ile boyanmış, kök veya çomak özelliklerine göre tanımlanmıştır. Mac Conkey besiyerinde üreyen Gram negatif çomaklar, glikoz, sitrat. Mio ve TSİ besiyerlerine ekilerek, fermentasyon, hareket, indol oluşturma özelliklerine göre tür tayini yapılmıştır. Tür tayini yapılan çomaklarda antibiyotik duyarlılığı saptanmıştır.

Üreyen mayaların tanımı, koloni morfolojileri ve mikroskobik özelliklerine göre yapılmıştır. *Candida* türlerini ayırt etmek için germ tüp oluşturma deneyi

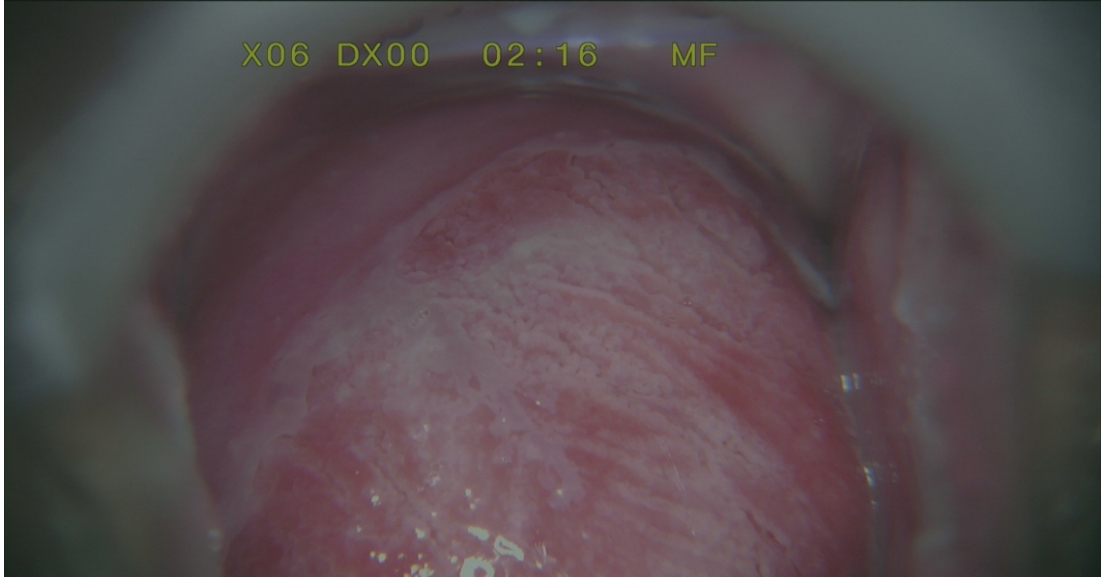
yapılmış, iki saatte germ tüp oluşturanlar *Candida albicans* olarak identifiye edilmiştir. Candidalar mısır unlu jeloza ekilerek klamidospor oluşturup oluşturmadıkları saptanmıştır. *Candida chromojen* agara ekilerek alt türleri oluşturdukları farklı renklere göre identifiye edilmiştir. Aerob besiyerlerine ekilen örneklerden *Gardnerella vaginalis*'i identifiye etmek için Gram boyama ile yapılan preparatlarda ipucu hücrelerinin varlığı, üreyen kolonilerin tipik morfolojileri ile tanımlanmıştır.



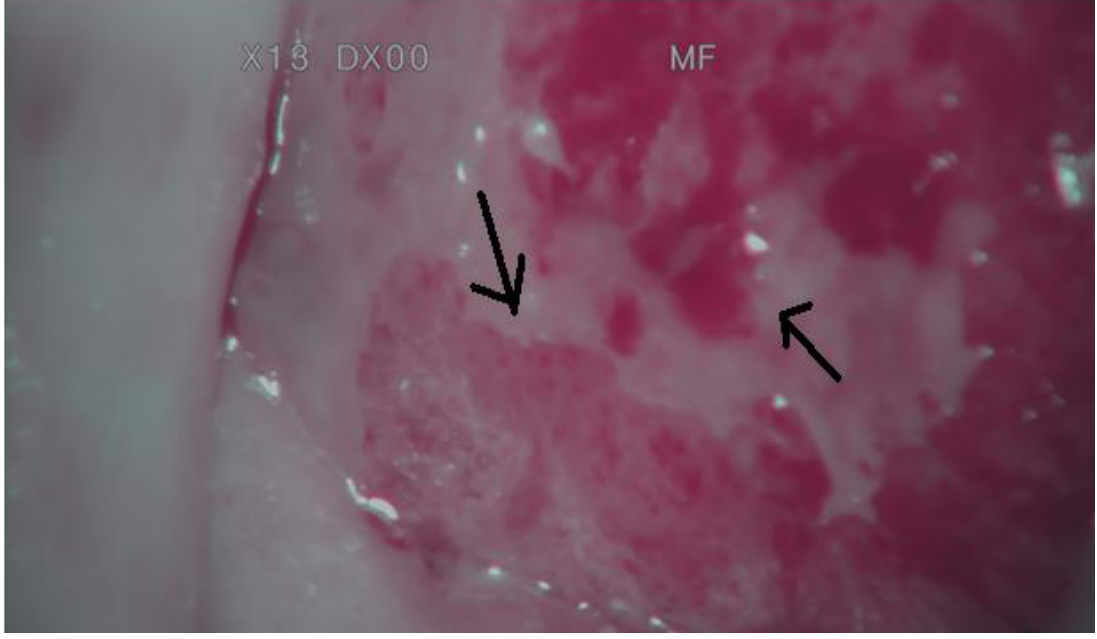
Şekil 10. Saat 11 hizası asetowhite alan (smear sonucu: inflamasyon, biyopsi sonucu: skuamöz metaplazi)



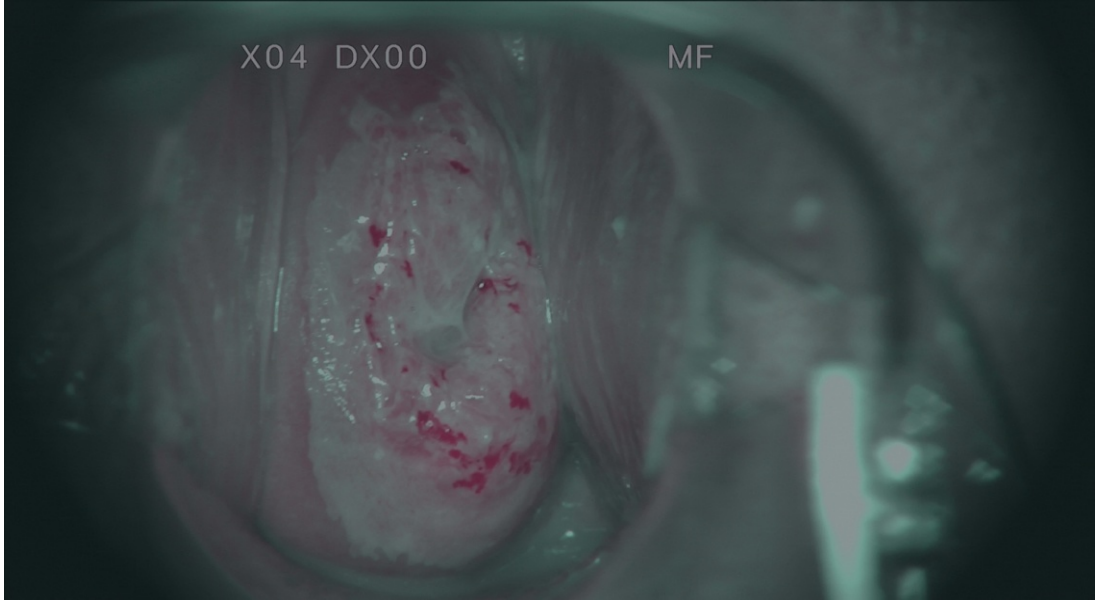
Şekil 11. Asetik asit sonrası acetowhite alanlar (3 büyütme ile) (smear sonucu: LSIL, biyopsi sonucu kronik servisit)



Şekil 12. Asetik asit sonrası eğrelti otu manzarasındaki lineer ACW alanlarda ektropion (6 büyütme ile) (smear sonucu: ASCUS, biyopsi sonucu: kronik servisit)



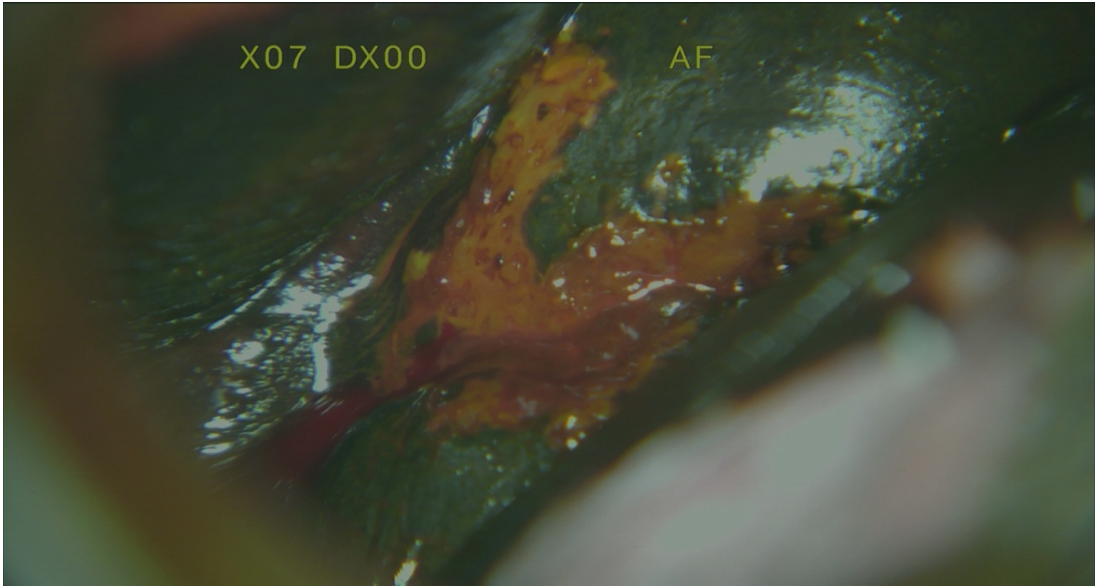
Şekil 13. Skuamöz epitelyum bütünlük kaybı görünümü (13 büyütme ile) (smear sonucu LSIL, biyopsi sonucu akut inflamasyon)



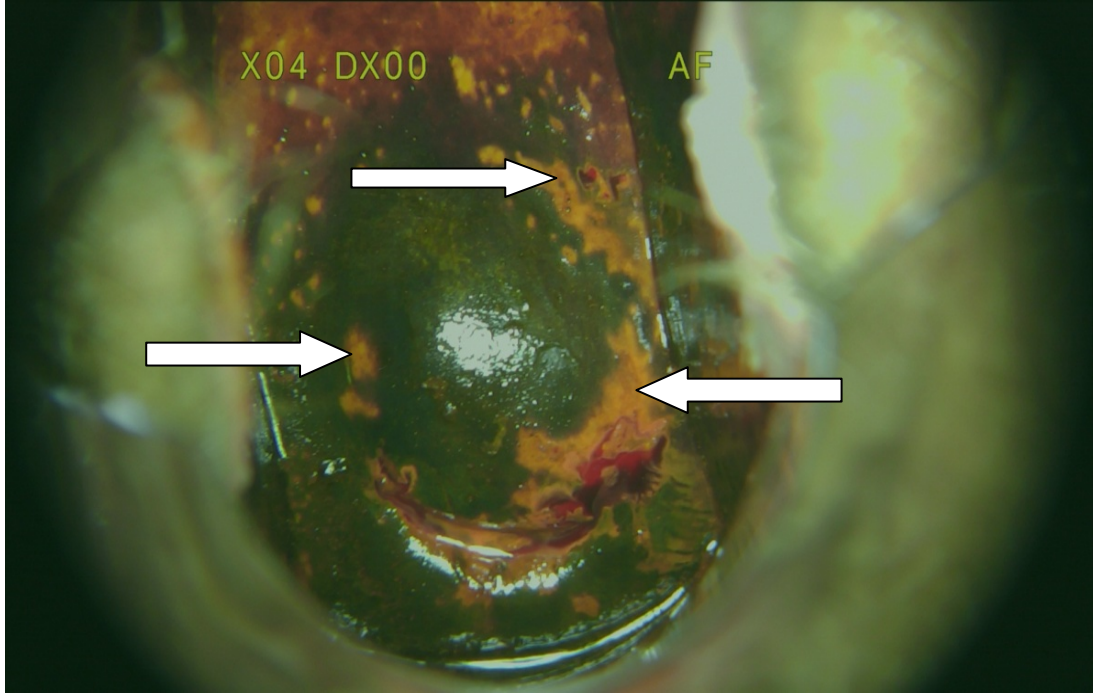
Şekil 14. Asetowhite alanlar ve fragilitede artma (4 büyütme ile) (smear sonucu inflamasyon, biyopsi sonucu skuamöz metaplazi)



Şekil 15. Lugol negatif alanlar (smear sonucu inflamasyon, biyopsi sonucu skuamöz metaplazi)



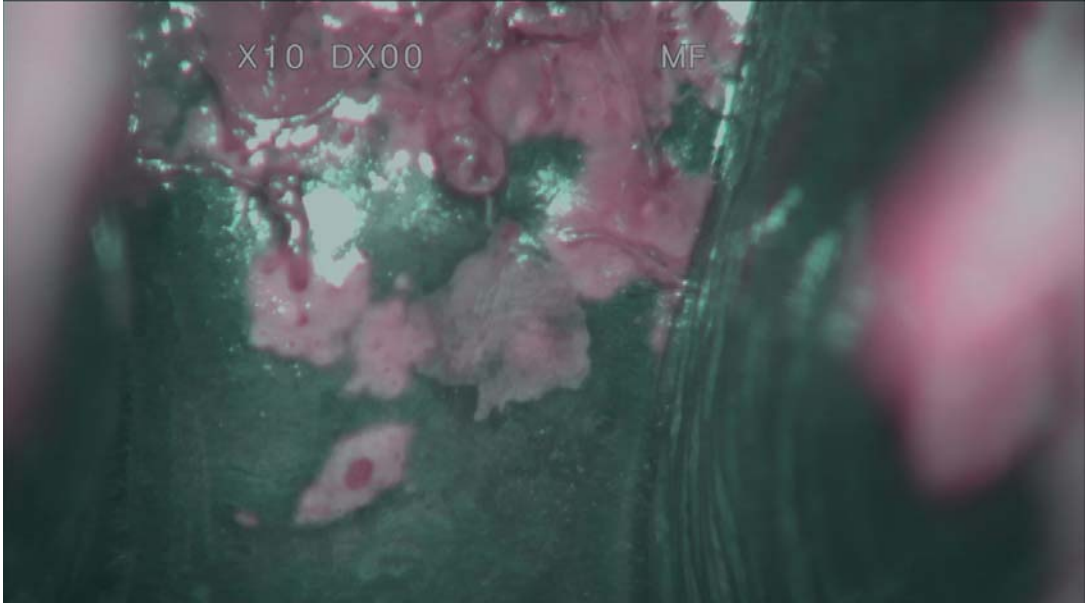
Şekil 16. Lugol uygulamasından sonra oluşan lugol negatif alanlar (smear sonucu ASCUS, biyopsi sonucu kronik servisit)



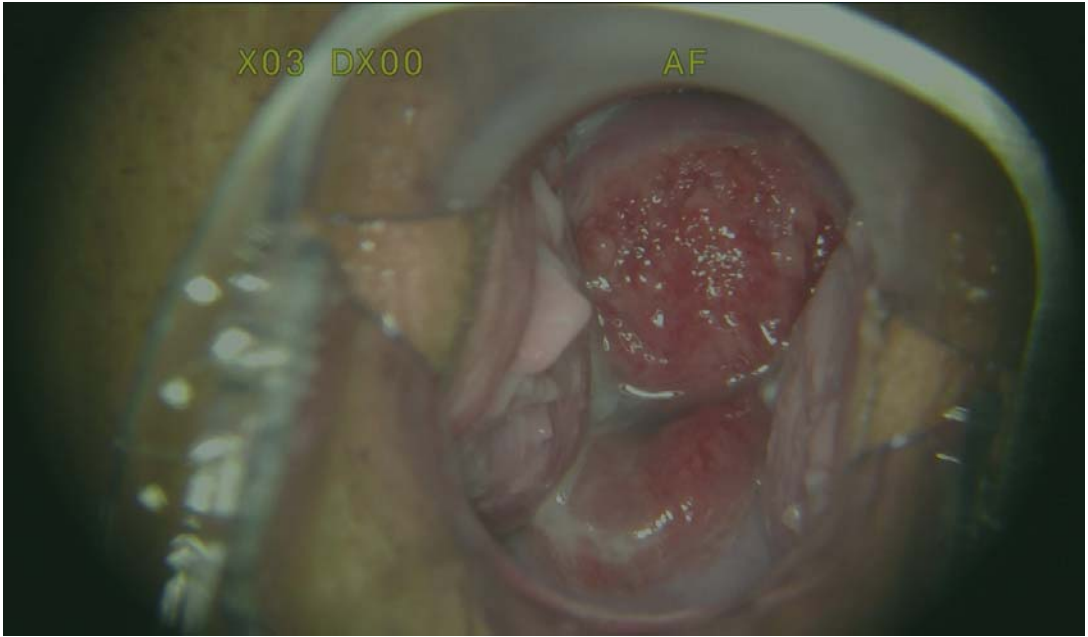
Şekil 17. Yaygın dağınık lugol negatif alanlar (4 büyütme ile) (smear sonucu ASCUS, biyopsi sonucu normal skuamöz epitelyum)



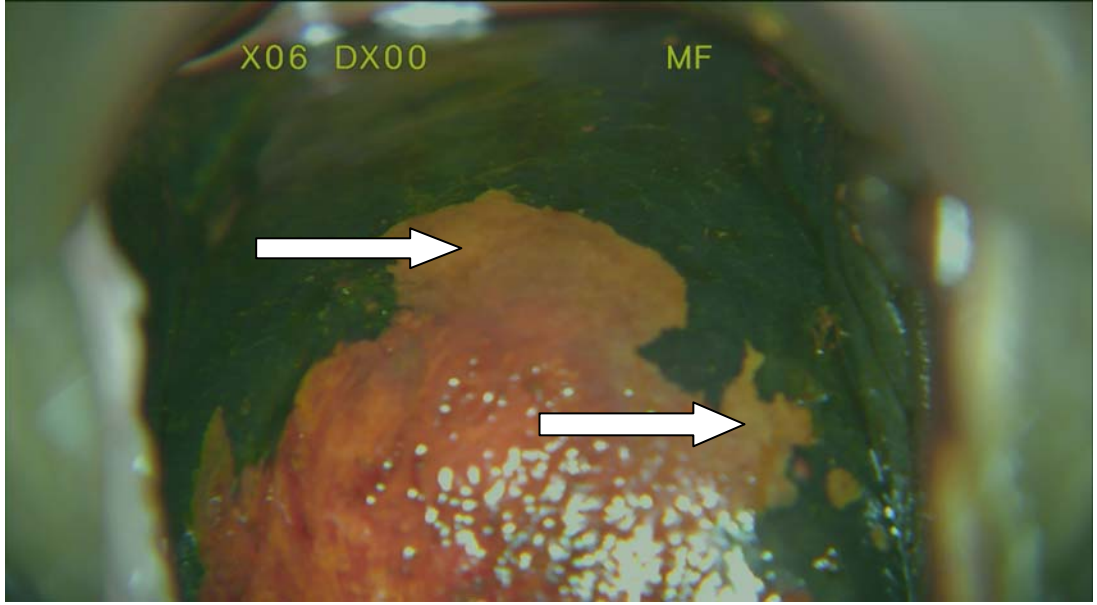
Şekil 18. Saat 1 hizası lugol negatif alan (10 büyütme ile) (smear sonucu inflamasyon, biyopsi sonucu kronik servisit)



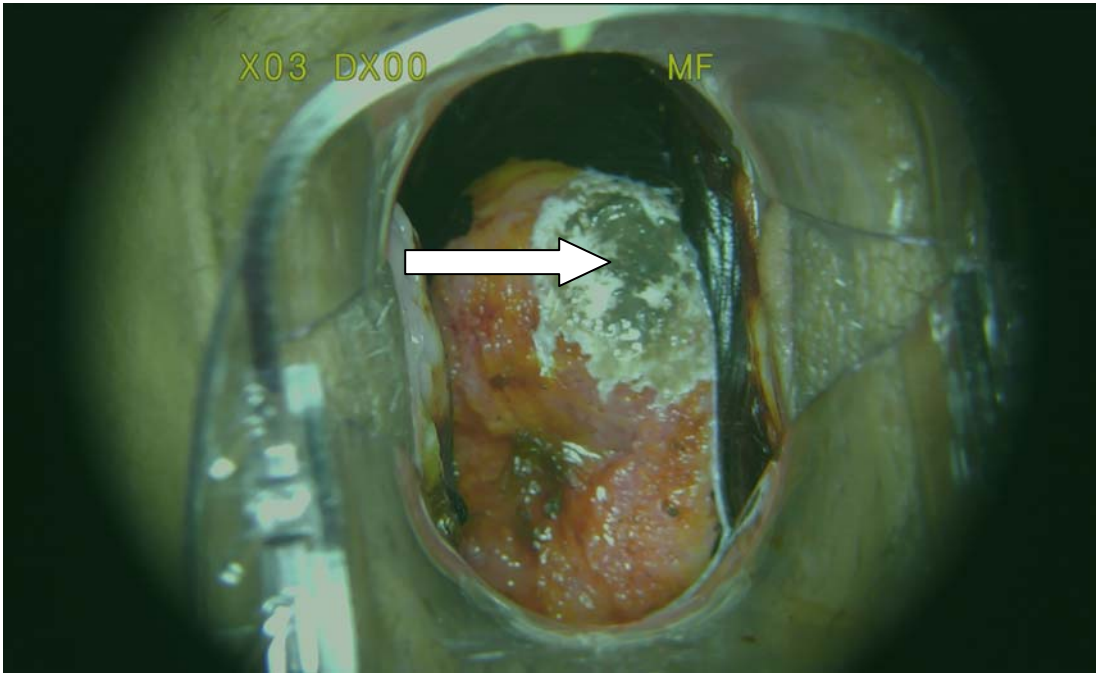
Şekil 19. Serviks lugol negatif alanlar(smear sonucu: LSIL, biyopsi sonucu kronik servisit)



Şekil 20. Gebede işlem öncesi serviks görünümü (ektropion)



Şekil 21. Lugol negatif alanlar ok ile işaretlenmiş (smear sonucu: inflamasyon, biyopsi sonucu: kronik servisit)



Şekil 22. Biyopsi alındıktan sonra kanama kontrolü sonrası görünüm

Tablo 5. Reid kolposkopik indeksi 1984

Colposcopic Bulgular	Sıfır puan	1 puan	2 puan
Renk	Düşük yoğunluklu acetowhite alan(tamamen opak değil) belirsiz müphem alan, transparan veya translusen transformasyon zonunun sınırına yakın asetowhite alan, yüzeyde yoğun karbeyazı renkte parlaklık	Gri-beyaz ara parlaklıkta renk, parlak yüzey(Birçok lezyon, bu kategoride skorlanmalıdır)	Mat, opak, sedif beyazı, gri
Lezyon sınırı ve yüzey konfirmasyonu	Microcondylomatous veya micropapillary yapıda, belirsiz sınırlı düz lezyonlar ,tüysü yapıda veya ince çentikli yapılar, dairesel, çentikli yapılar, transformasyon zonu yakınında uydu lezyonlar olması	Düzensiz sınırlı, düz, dosdoğru simetrik lezyonlar	Yuvarlak, kenarlarda soyulma, farklı kolposkopik görünümelerde düşük dereceli değişikliklerin periferik bölgesinde ve yüksek dereceli lezyonların santral bölgelerinin arasında ayırma hattı
Damarlar	Sıkı ve uniform yerleşmiş Güzel, uniform kalibreli damarlar, transformasyon zonu dışında kötü formasyonlu mozaik ve/veya punktuasyon paternlerin varlığı. Mikrokondilomatöz veya mikropapiller lezyonlar içinde iyi görünümlü damarların varlığı	Damarlanma olmaması	İyi tanımlanmış, sınırları keskin, rastgele veya geniş yerleşimli kaba punktuasyon veya mozaik yapılar
İyotla boyanma	İodin ile pozitif boyanan koyu kahverengi dokular, negatif boyanan önemsiz lezyonlar. üstteki 3 kriterde 3 yada daha az puan alan transformasyon zonu dışındaki sarı boyanan bölgeler, kolposkopide dikkat çeken, sıklıkla parakeratosis nedeniyle olan iodin negatif bölgelerin varlığı	Parsiyel iodin alımı olmasıdır, renk renk yada benekli görünümler vardır.	Anlamlı bir lezyonun Negatif iyodin alımı, sarı renge boyanan, önceden ilk 3 kriterden 4 yada daha fazla puan alan durumlar

Tablo 6. İnce İnce Skorlama sistemi (28)

Skor	0	1	2
Asetik asitle beyaz alanlar	Yok veya saydam&şeffaf	Bulutlu-bulanık veya süt renginde	Bariz veya opak beyaz renkte
Lezyon sınırları ve yüzeyi	Diffüz	Keskin fakat düzensiz, pürüzlü, coğrafik uydu lezyonlar	Keskin ve düz, yüzeyde değişken seviyeler (kıvrımlı vs)
Damar paternleri	İnce, düzenli, düzgün	Damar olmaması	Kaba, kalın patern
Lezyon boyutları	5 mm altında	5-15 mm veya 2 kadranda	15 mm üzerinde veya 3-4 kadranda veya endoservikal alanda müphem lezyon
İyotla boyanma	Kahverengi	Belli belirsiz veya yamalı sarı alanlar	Bariz sarı alanlar

Çalışmamızda modifiye Reid indeksi tablosu olarak yukarıda gördüğümüz Karrberg ve arkadaşlarının çalışmasındaki işveç skorlama tablosunu kullandık. Gebe grubunda 5 ve üzeri skor alan hastalardan, jinekoloji grubunda ise 8 ve üzeri hastalardan biyopsi aldık. Reid indeksi ile arasındaki fark bu skorlama da lezyon boyutlarının da değerlendirmeye alınmasıdır.

3.3. İstatistik Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kalmgorov-Smirnow testi ile kontrol edilmiş, sadece yaşın normal dağılım gösterdiği görülmüştür. Bu sebeple yaş değeri T testi ile karşılaştırılmış, diğerleri MANN-WHİTNEY testi ile kontrol edilmiştir. Bu kategorik verilerin analizinde Kİ-KARE testi kullanılmıştır. Sonuçlar adet ve yüzdeleri ile verilmiştir. Sonuçlarda P değerinin 0.05'in altında saptanması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamalarına T-test ile bakıldı. Jinekolojik popülasyonda $36 \pm 8,04$, gebe popülasyonda ise 26.32 ± 5 olarak tespit edildi ($p < 0,05$). Yaş aralıkları jinekoloji grubunda 20-49, gebe grubunda 20-40 olarak tespit edildi. Menarş, gravida, abortus ve ilk koit yaşı parametrik olmayan MANN_WHITEY U testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, parite açısından anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). Bu farklılık gebe grubunun yaş ortalamasının jinekoloji grubuna göre daha düşük olmasından kaynaklanabilir. Servikal displazide etiyolojik rolü olan ilk koit yaşı, her 2 grupta benzerdi (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların yaş, menarş, gravida, parite, abortus, ilk koit yaşı dağılımları

HASTA GRUBU		YAŞ	MENARŞ	GRAVİDA	PARİTE	ABORTUS	İLK KOİT YAŞI
Jinekoloji	Ortalama± SS	$36 \pm 8,04$	$13.42 \pm 1,33$	$2.84 \pm 1,79$	$2.18 \pm 1,18$	$0.4 \pm 1,09$	$20.14 \pm 3,02$
	Median	36.5	13	2.5	2	0	20
	Minimum	20	11	0	0	0	15
	Maximum	49	17	8	6	7	28
Gebe	Ortalama± SS	$26.32 \pm 5,00$	$13.74 \pm 1,23$	$2.28 \pm 1,18$	$0.96 \pm 0,86$	$0.28 \pm 0,58$	$20.64 \pm 3,38$
	Median	26	14	2	1	0	20
	Minimum	20	11	1	0	0	15
	Maximum	40	17	6	3	2	32
	P	0	0.187	0.112	0	0.814	0.591

Tablo 8. Gebelerin gebelik haftaları ortalaması

	N	Ortalama ± SS	Minimum	Maximum
Gebelik haftası	50	$12,62 \pm 1,92$	10	21

Tablo 9. Gebelerin trimestir dağılımı

Gebelik dönemi		
	N	%
Birinci trimestir	44	88
İkinci trimestir	6	12
Total	50	100

Çalışmamıza katılan 50 gebe hastamızın gebelik haftaları tablo 8’de verilmiştir. Gebelik hafta ortalamaları 12 hafta iken çalışmaya katılan minimum gebelik haftası 10, maximum gebelik haftası 21 haftadır. Gebelik dönemlerine tablo 9’ de bakacak olursak 1. trimestir’de 44 (%88) hasta, 2. trimestir’de 6 (%12) hasta yer almaktadır. 3. trimestir’den hasta postpartum dönemde inceleme şansı nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. 1 ve 2. Trimesterdeki hastaların incelenmesi, invazif lezyonlarda zaman kaybetmeme açısından önem taşımaktadır.

Tablo 10’da gruplar arası doğum kontrol yöntemleri yöntemlerine göre hastalar karşılaştırıldığında en çok kullanılan doğum kontrol yöntemleri sırası ile RIA, kondom, Cİ (coitus interruptus) ve OKS olarak tespit edilmiştir. En az olarak tespit edilen yöntem ise enjektabil yöntemlerdir (depoprovera). Gruplar arası doğum kontrol yöntemlerinin karşılaştırılmasında RIA ve Tüp Ligasyonu kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Jinekoloji grubunda bu farklılığın nedeni gebe kalma isteklerinin olmamasından dolayı uzun süreli kontrasepsiyon yöntemlerini tercih etmeleridir. Diğer yöntemler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. Gruplar arası doğum kontrol yöntemlerinin kullanım öykülerinin karşılaştırılması

			HASTA GRUBU		P
			Jinekoloji	Gebe	
OKS	Yok	adet	37	42	0.220
		%	74,00	84,00	
	Var	adet	13	8	
		%	26,00	16,00	
RİA	Yok	adet	21	44	0,000
		%	42,00	88,00	
	Var	adet	29	6	
		%	58,00	12,00	
MİRENA	Yok	adet	48	50	0.153
		%	96,00	100,00	
	Var	adet	2	0	
		%	4,00	0,00	
TÜP LİG	Yok	adet	41	50	0,002
		%	82,00	100,00	
	Var	adet	9	0	
		%	18,00	0,00	
KONDOM	Yok	adet	27	27	1.000
		%	54,00	54,00	
	Var	adet	23	23	
		%	46,00	46,00	
Cİ	Yok	adet	27	28	0,841
		%	54,00	56,00	
	Var	adet	23	22	
		%	46,00	44,00	
DEPOPROVERA	Yok	adet	49	50	0,310
		%	98,00	100,00	
	Var	adet	1	0	
		%	2,00	0,00	

Tablo 11. Sigara, kondilom öyküsü, PID öyküsü, USG patolojileri açısından her 2 grubun karşılaştırılması

			HASTA GRUBU		P
			Jinekoloji	Gebe	
Sigara	Yok	adet	44	47	0,295
		%	88,00	94,00	
	Var	adet	6	3	
		%	12,00	6,00	
Kondilom Öyküsü	Yok	adet	50	48	0,153
		%	100,00	96,00	
	Var	adet	0	2	
		%	0,00	4,00	
PİD Öyküsü	Yok	adet	48	50	0,153
		%	96,00	100,00	
	Var	adet	2	0	
		%	4,00	0,00	
USG Ovaryan patoloji	Yok	adet	46	50	0,244
		%	92,00	100,00	
	Basit kist	adet	2	0	
		%	4,00	0,00	
	Dermoid	adet	1	0	
		%	2,00	0,00	
	Komplike kist	adet	1	0	
		%	2,00	0,00	
Myoma Uteri	Yok	adet	46	50	0,041
		%	92,00	100,00	
	Myoma Uteri	adet	4	0	
		%	8,00	0,00	

Tablo 11’de gruplar arası sigara kullanımı, kondilom, PID öyküsü, saptanan ultrason anomalilerini karşılaştıracak olursak uterin patoloji olarak hasta gruplarımızda tespit ettiğimiz tek patoloji olan myoma uteri, jinekolojik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Gebe popülasyonda hiç ovaryan ve uterin ultrason anomalisine rastlanılmamıştır.

Tablo 12. Gruplar arası partner sayıları ve doğum tiplerinin karşılaştırılması

			HASTA GRUBU		P
			Jinekoloji	Gebe	
PARTNER SAYISI	1	Adet	47	48	0,646
		%	94,00	96,00	
	2 ve üzeri	Adet	3	2	
		%	6,00	4,00	
DOĞUM TİPİ	Yok	adet	3	17	0,000
		%	6,00	34,00	
	Normal doğum	adet	31	23	
		%	62,00	46,00	
	Sezeryan	adet	9	10	
		%	18,00	20,00	
	Sezeryan + normal doğum	adet	7	0	
		%	14,00	0	

Tablo 12’de jinekoloji ve gebe grupları arasında partner sayılarını karşılaştıracak olursak her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat doğum tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılıkta genç yaş ortalamasına sahip olan gebe grubunda hiç doğum yapmayan hasta sayısının fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer açıdan bakarsak her iki grupta da normal doğum sayısı sezaryen ile doğuma oranla daha fazladır. En az bir kez sezaryen ile doğum yapan hastaların oranı %33, normal doğum yapanların oranı ise % 67 olarak saptanmıştır.

Jinekoloji grubunun kendi arasında doğum tipleri ile smear sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,459$). Gebe grubunda da doğum tipleri ile smear sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,776$). Jinekoloji ve gebe grupları arasında doğum tipleri ile histopatoloji sonuçları karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sonuç olarak çalışmamızda doğum tipinin her bir grupta ve gruplar arasında histopatolojik sonuçlara etkisi saptanmamıştır.

Tablo 13. Gruplar arası anormal kolposkopi bulgularının karşılaştırılması

			HASTA GRUBU		P
			Jinekoloji	Gebe	
SQUAMOZ EPİTEL BÜTÜNLÜĞÜ	var	adet	33	39	0,181
		%	66,00	78,00	
	Bozulmuş	adet	17	11	
		%	34,00	22,00	
TRANSFORMASYON ZONU	var	adet	45	45	1,000
		%	90,00	90,00	
	bozulmuş	adet	5	5	
		%	10,00	10,00	
NABOTHİ KİSTİ	Yok	adet	32	41	0,095
		%	64,00	82,00	
	1 adet	adet	7	5	
		%	14,00	10,00	
	>=2	adet	11	4	
		%	22,00	8,00	
EKTROPİYON	Yok	adet	42	29	0,004
		%	84,00	58,00	
	Var	adet	8	21	
		%	16,00	42,00	
İNFLAMATUAR DEĞİŞİKLİK; EROZİV GÖRÜNÜM; HİPEREMİ	Yok	adet	29	27	0,687
		%	58,00	54,00	
	Var	adet	21	23	
		%	42,00	46,00	
FRAJİLİTEDE ARTIŞ	Yok	adet	44	36	0,046
		%	88,00	72,00	
	Var	adet	6	14	
		%	12,00	28,00	
SERVİKAL POLİP	Yok	adet	46	49	0,169
		%	92,00	98,00	
	Var	adet	4	1	
		%	8,00	2,00	
PUNKTUASYON	Yok	adet	46	49	0,169
		%	92	98	
	Var	adet	4	1	
		%	8	2	
ATİPİK DAMARLANMA	Yok	adet	45	46	0,727
		%	90	92	
	Var	adet	5	4	
		%	10	8	
MOZAİK PATERN	Yok	adet	47	49	0,307
		%	94	98	
	Var	adet	3	1	
		%	6	2	
LUGOL NEGATİF ALAN	Yok	adet	28	34	0,216
		%	56	68	
	var	adet	22	16	
		%	44	32	
ACW ALAN	Yok	adet	28	34	0,216
		%	56	68	
	var	adet	22	16	
		%	44	32	

Gruplar arası kolposkopi bulgularına tablo 13'te bakacak olursak ektropion ve frajilitede artış parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmış olup ($p<0,05$) diğer parametrelerde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ektropion ve frajilitede artışın gebelerde fazla saptanmasının nedeni gebeliğe bağlı olarak transformasyon zonunun dışarı doğru dönmesi ve serviksin ödemlenmesi ve gebelikte hormonal uyarılara bağlı olarak artan fizyolojik damarlanmadır. Bu damarlanma artışı bazen abartılı görünümlere yol açarak premalign ve malign lezyonlar ile karıştırılabilir.

Tek tek anormal kolposkopik bulgulara bakacak olursak transformasyon zonu bozukluğu gebe ve jinekoloji grubunda eşit saptanmıştır. Atipik damarlanma bulgusu gebelerde 4 hastada (%8), jinekoloji grubunda ise 5 hastada (%10) saptanmıştır. Mozaik patern gebe grubunda 1 hastada (%2), jinekoloji grubunda ise 3 hastada (%6) saptanmıştır. Yani jinekoloji grubunda istatistiksel anlam olmasa da 3 kat fazladır ($p=0.307$). Punktasyon gebe grubunda 1 hastada (%2), jinekoloji grubunda ise 4 hastada (%8) saptanmıştır ($p=0.169$). Bu sonuçlar doğrultusunda atipik damarlanma, mozaik patern, punktasyon bulguları jinekoloji grubunda gebe grubuna kıyasla daha fazla saptanmıştır. Bunun sebebi de doğurganlığını tamamlamış, yaş ortalamaları gebelere göre daha fazla olan jinekolojik hastalarda, cinsel ilişki süresi arttıkça travmalara servikal maruziyet artmakta ve patolojik bulgularda artma meydana gelmesi olabilir. Her 2 grupta ise lökoplaki ve adenozis hiçbir hastada saptanmamıştır.

Tablo 14'te her 2 grup arasında HPV, konvansiyonel kültürde üreme, smear sonuçları ve histopatoloji sonuçları karşılaştırılmış, sadece histopatoloji sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Bu farklılık jinekoloji grubunda akut inflamasyon ve skuamöz metaplazi sonuçlarının izlenmemesine bağlıdır. Yani gebe popülasyonda akut inflamasyon ve skuamöz metaplazi anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir ($p=0.015$). Grup karşılaştırmalarını tek tek irdeleyecek olursak anormal kolposkopi bulguları her iki grupta da birbirine yakın fakat jinekoloji grubunda daha fazla saptanmıştır. HPV pozitifliği jinekoloji grubunda fazla saptanmış fakat anlamlılık tespit edilememiştir ($p=0.307$).

Smear sonuçlarında inflamatuvar değişiklik gebelerde daha fazla saptanmış olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da gebeliğin normal fizyolojik

değişiklerinden kaynaklanabilir. ASCUS, LSIL gibi anormal smear sonuçları ise jinekoloji grubunda daha fazla saptanmıştır. Histopatoloji sonuçlarında ise skuamöz metaplazi gebeliğe bağlı olarak gebelerde fazla saptanmış, kronik servisit sonucu ise jinekoloji grubunda fazla saptanmıştır (kronik maruziyet).

Tablo 14. Gruplar arası HPV, konvansiyonel kültürde üreme, smear, histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

			HASTA GRUBU		P
			Jinekoloji	Gebe	
HPV VARLIĞI	Yok	adet	47	49	0,307
		%	94	98	
	Var	adet	3	1	
		%	6	2	
KONVANSİYONEL KÜLTÜRDE ÜREME	Yok	adet	43	39	0,298
		%	86,00	78,00	
	Var	adet	7	11	
		%	14,00	22,00	
SMEAR BULGULARI	Normal	adet	8	5	0,480
		%	16	10	
	İnflamatuvar değişiklik	adet	37	43	
		%	74	86	
	Ascus	adet	2	1	
		%	4	2	
	LSIL	adet	3	1	
		%	6	2	
HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	Kronik servisit	adet	5	1	0,015
		%	83.30	16.70	
	Skuamöz epitelyum (Normal bulgular)	adet	1	1	
		%	16.70	16.70	
	Akut inflamasyon	adet	0	1	
		%	0	16.70	
	Skuamöz metaplazi	adet	0	3	
		%	0	50	

Tablo 15. Hasta gruplarında Swede skorlarının dağılımı

			HASTA GRUBU		P
			Jinekoloji	Gebe	
SWEDE SCORE	0	adet	28	35	0,076
		%	56,00	70,00	
	2	adet	2	3	
		%	4,00	6,00	
	3	adet	10	6	
		%	20,00	12,00	
	4	adet	1	0	
		%	2,00	0,00	
	5	adet	3	6	
		%	6,00	12,00	
	8	adet	6	0	
		%	12,00	0,00	

Tablo 15’de hasta gruplarında Swede skorlarının dağılımına bakacak olursak 0’dan 10’a kadar olan puanlama da jinekoloji grubunda maximum puan 8 olup, gebe grubunda maximum puan 5 olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da 6, 7, 9, 10 puan alan hasta saptanmamıştır. Swede skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) çünkü her iki grupta da az puan alan hasta sayısı; yüksek puan alan hastalara nazaran daha fazladır.

Tablo 16. Hasta gruplarında anormal kolposkopi ile smear sonuçlarının karşılaştırılması

HASTA GRUBU				ANORMAL KOLPOSKOPİ		P
				Yok	Var	
Jinekoloji	SMEAR BULGULARI	Normal	adet	8	0	0.021
			%	28,60	0,00	
		İnflamatuvar değişiklik	adet	19	18	
			%	67,90	81,80	
		Ascus	adet	0	2	
			%	0,00	9,10	
LSIL	adet	1	2			
	%	3,60	9,10			
Gebe	SMEAR BULGULARI	Normal	adet	4	1	0.172
			%	11,40	6,70	
		İnflamatuvar değişiklik	adet	31	12	
			%	88,60	80,00	
		Ascus	adet	0	1	
			%	0,00	6,70	
LSIL	adet	0	1			
	%	0,00	6,70			

Tablo 16’da jinekoloji ve gebe gruplarında smear sonuçları ile anormal kolposkopi bulguları karşılaştırıldı. Jinekoloji grubunda smear- anormal kolposkopi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

Gebe grubunda ise smear- anormal kolposkopi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Anormal smear bulguları ile anormal kolposkopi bulgularını irdeleyecek olursak jinekoloji grubunda anormal smear (ASCUS, LSIL) hastalarında anormal kolposkopi bulgusu % 80, gebe grubunda ise % 100 dür. Anormal smearlı hastalarda anormal kolposkopi bulguları bu grupta anlamlı olarak yorumlanmıştır. Jinekoloji ve gebe gruplarında histopatoloji sonuçları ile anormal kolposkopi bulguları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Nedeni ise biyopsi alınan tüm hastaların anormal kolposkopik bulgulara sahip olmasındandır.

Tablo 17. Hasta gruplarında anormal kolposkopi ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

HASTA GRUBU				ANORMAL KOLPOSKOPİ	
				Yok	Var
Jinekoloji	HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	Kronik servisit	adet	0	5
			%	0	83.30
		Skvamöz epitelyum (Normal bulgular)	adet	0	1
			%	0	16.70
Gebe	HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	Kronik servisit	adet	0	1
			%	0	16.70
		Skvamöz epitelyum (Normal bulgular)	adet	0	1
			%	0	16,7
		Akut inflamasyon	adet	0	1
			%	0	16,7
		Skvamöz metaplazi	adet	0	3
			%	0	50,00

Tablo 17’de hasta grupları arasında anormal kolposkopi bulguları ile histopatoloji sonuçlarını karşılaştırılmıştır. Jinekoloji grubunda 5 hastada (%83.30) kronik servisit, 1 hastada (%16.70) normal bulgular saptanmıştır. Gebe grubunda ise 1 hastada (%16.70) kronik servisit, 1 hastada (%16.70) akut inflamasyon, 1 hastada (%16.70) normal bulgular, 3 hastada (%50,00) skuamöz metaplazi tespit edilmiştir.

Tablo 18’de ise jinekoloji grubunda smear sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite sayıları karşılaştırılmıştır. Jinekoloji ve gebe gruplarında hastalar yaş dağılımlarına göre 3’e ayrıldı. İlk grup ≤ 24 , ikinci grup 25-35, üçüncü grup ≥ 36 olarak belirlendi, parite sayıları ≤ 2 ve >2 olarak ikiye bölündü.

Jinekoloji grubunda smear sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat jinekoloji grubunda dağılımdan ziyade anormal smear sonucu ile yaş grupları karşılaştırıldığında ise >35 yaş grubunda anormal smear sonuçları ile karşılaşmaktayız. 3 hastada HPV pozitif saptanmıştır. Bu hastaların smear sonuçları 1'i normal, 2'si inflamasyon gelmiştir. Bu 3 HPV pozitif hastanın 1'inden biyopsi alınmış ve histopatoloji sonucu kronik servisit gelmiştir. ASCUS ve LSIL oranı jinekolojik grupta sadece 35 yaş üzerinde tespit edilmiştir. İnflamasyon da 35 yaş üzeri grupta %48.6 olarak tespit edilmiştir. İlginç olarak ASCUS ve LSIL vakaları ve inflamatuvar değişiklik sigara kullanmayan ve HPV olmayan hastalarda fazla tespit edilmiştir.

Tablo 18. Jinekoloji grubunda smear sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite karşılaştırılması

Jinekoloji grubu			SMEARBULGULARI				P
			Normal	İnflamatuvar değişiklik	Ascus	LSIL	
Yaş grup	<=24	adet	1	5	0	0	0,399
		%	12,50	13,50	0,00	0,00	
	25-35	adet	1	14	0	0	
		%	12,50	37,80	0,00	0,00	
	36+	adet	6	18	2	3	
		%	75,00	48,60	100,00	100,0	
İlk Koit yaşı	<=20	adet	6	24	1	1	0,609
		%	75,00	64,90	50,00	33,30	
	>20	adet	2	13	1	2	
		%	25,00	35,10	50,00	66,70	
Sigara	Yok	adet	8	31	2	3	0,494
		%	100,0	83,80	100,00	100,0	
	Var	adet	0	6	0	0	
		%	0,00	16,20	0,00	0,00	
OKS	Yok	adet	5	28	1	3	0,521
		%	62,50	75,70	50,00	100,0	
	Var	adet	3	9	1	0	
		%	37,50	24,30	50,00	0,00	
HPV varlığı	Yok	adet	7	35	2	3	0,815
		%	87,50	94,60	100,00	100,0	
	Var	adet	1	2	0	0	
		%	12,50	5,40	0,00	0,00	
Parite	<=2	adet	5	26	1	1	0,573
		%	62,50	70,30	50,00	33,30	
	>2	adet	3	11	1	2	
		%	37,50	29,70	50,00	66,70	

Tablo 19. Jinekoloji grubunda histopatoloji sonuçları ile yaş, parite, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV karşılaştırılması

Jinekoloji grubu			HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI		P
			Kronik servisit	Skvamöz epitelyum (Normal bulgular)	
Yaş grup	<=24	adet	0	0	0,624
		%	0,00	0,00	
	25-35	adet	1	0	
		%	20,00	0,00	
	36+	adet	4	1	
		%	80,00	100,00	
Parite	<=2	adet	4	0	0,121
		%	80,00	0,00	
	>2	adet	1	1	
		%	20,00	100,00	
İlk Koit yaşı	<=20	adet	1	1	0,121
		%	20,00	100,00	
	>20	adet	4	0	
		%	80,00	0,00	
Sigara	Yok	adet	5	1	*
		%	100,00	100,00	
	Var	adet	0	0	
		%	0,00	0,00	
OKS	Yok	adet	4	1	0,624
		%	80,00	100,00	
	Var	adet	1	0	
		%	20,00	0,00	
HPV Varlığı	Yok	adet	4	1	0,624
		%	80,00	100,00	
	Var	adet	1	0	
		%	20,00	0,00	

*:istatistiksel anlam tespit edilemeyen

Tablo 19’da jinekoloji grubunda histopatoloji sonuçları ile yaş grupları, sigara, ilk koit yaşı, parite, OKS, HPV sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu grupta tespit edebildiğimiz tek histopatoloji bulgusu kronik servisit olup yaş, sigara, ilk koit yaşı, parite, OKS, HPV sonuçları ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Yaş grupları arasındaki ilişki değerlendirilirse >36 yaş grubundan diğer gruplara göre daha fazla kronik servisit tespit edilmiştir. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır. HPV olmayan hastalarda kronik servisit %80 oranında tespit edilmiştir.

Tablo 20’de gebe grubunda smear sonuçları ile yaş grupları, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite sayıları karşılaştırılmıştır. Elde edilen istatistiksel verilerde yaş grupları, ilk koit yaşı, OKS, parite sonuçları ile smear sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat gebe grubunda smear sonuçları ile sigara ve HPV sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Tek tek irdelenecek olursak yaş grupları ile anormal smear açısından jinekoloji grubundaki gibi anlamlı farklılık saptanmamıştır. İlk koit yaşı ile anormal smear arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise gebelerde tespit edilen 1 ASCUS ve 1 LSIL sonucunun ikisinde <20 yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık sayısal açıdan oluşmasada klinik açıdan anlamlıdır. Sigara içmeyen 47 hastanın smear sonuçlarının 5’i normal, 41 tanesi inflamasyon ve 1 tanesi ASCUS gelmiştir. Sigara içen 3 hasta tespit edilmiş ve smear sonuçlarında normal smear sonucu izlenmezken; 2 inflamasyon, 1 LSIL sonucu saptanmıştır. LSIL sonucunun gebe grubunda 1 hastada tespit edilmiş olması ve bu hastanın da sigara içen grupta olmasından dolayı anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,001$).

Gebe grubunda HPV saptanmayan 49 hastanın smear dağılımları 5 normal, 43 inflamasyon, 1 ASCUS’tur. Gebe grubunda 1 hastada HPV saptanmış ve bu hastanın smear sonucu ise LSIL olarak tespit edilmiş olmasından dolayı gebe grubunda HPV ile LSIL ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 20. Gebe grubunda smear sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite karşılaştırılması

Gebe grubu			SMEARBULGULARI				P
			Normal	İnflamatuvar değişiklik	Ascus	LSIL	
Yaş grup	<=24	adet	2	15	1	1	0,479
		%	40,00	34,90	100,00	100,00	
	25-35	adet	2	26	0	0	
		%	40,00	60,50	0,00	0,00	
	36+	adet	1	2	0	0	
		%	20,00	4,70	0,00	0,00	
İlk Koit yaşı	<=20	adet	3	23	1	1	0,634
		%	60,00	53,50	100,00	100,00	
	>20	adet	2	20	0	0	
		%	40,00	46,50	0,00	0,00	
Sigara	Yok	adet	5	41	1	0	0,001
		%	100,00	95,30	100,00	0,00	
	Var	adet	0	2	0	1	
		%	0,00	4,70	0,00	100,00	
OKS	Yok	adet	4	36	1	1	0,931
		%	80,00	83,70	100,00	100,00	
	Var	adet	1	7	0	0	
		%	20,00	16,30	0,00	0,00	
HPV varlığı	Yok	adet	5	43	1	0	0,000
		%	100,00	100,00	100,00	0,00	
	Var	adet	0	0	0	1	
		%	0,00	0,00	0,00	100,00	
Parite	<=2	adet	5	41	1	1	0,953
		%	100,00	95,30	100,00	100,00	
	>2	adet	0	2	0	0	
		%	0,00	4,70	0,00	0,00	

Tablo 21. Gebe grubunda histopatoloji sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite karşılaştırılması

Gebe grubu			HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI				P
			Kronik servisit	Skuaamöz epitelyum (Normal bulgular)	Akut inflamasyon	Skuaamöz metaplazi	
Yaş grup	<=24	adet	1	0	1	3	0,112
		%	100,00	0,00	100,00	100,00	
	25-35	adet	0	1	0	0	
		%	0,00	100,00	0,00	0,00	
	36+	adet	0	0	0	0	
		%	0,00	0,00	0,00	0,00	
Parite	<=2	adet	1	1	1	3	*
		%	100,00	100,00	100,00	100,00	
	>2	adet	0	0	0	0	
		%	0,00	0,00	0,00	0,00	
İlk Koit yaşı	<=20	adet	1	0	1	2	0,392
		%	100,00	0,00	100,00	66,70	
	>20	adet	0	1	0	1	
		%	0,00	100,00	0,00	33,30	
Sigara	Yok	adet	1	1	0	3	0,112
		%	100,00	100,00	0,00	100,00	
	Var	adet	0	0	1	0	
		%	0,00	0,00	100,00	0,00	
OKS	Yok	adet	1	0	1	3	0,112
		%	100,00	0,00	100,00	100,00	
	Var	adet	0	1	0	0	
		%	0,00	100,00	0,00	0,00	
HPV Varlığı	Yok	adet	1	1	0	3	0,112
		%	100,00	100,00	0,00	100,00	
	Var	adet	0	0	1	0	
		%	0,00	0,00	100,00	0,00	

*:istatistiksel anlam tespit edilemeyen

Tablo 21’de gebe grubunda histopatoloji sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, parite, sigara, OKS, HPV sayıları karşılaştırılmıştır. Gebe grubunun yaş ortalaması jinekoloji grubuna göre az olduğundan biyopsi alınan yaş grubu da daha küçük yaşlardandır. ≤ 24 yaş grubundan 5, 25-35 yaş grubundan 1 biyopsi alınmıştır. >35 yaş grubunda biyopsi alınmamıştır. Parite karşılaştırılmasında biyopsi alınan hastaların hepsi ≤ 2 grubundan olduğu için anlamlı istatistik tespit edilememiştir. İlk koit yaşında anlamlı farklılık saptanmamıştır fakat ≤ 20 grubundan 4 biyopsi, >20 grubundan 2 biyopsi alınmış ve ≤ 20 grubundan daha fazla biyopsi alındığı tespit edilmiştir. HPV pozitif olan ve sigara için 1 kişi tespit edilmiş ve biyopsi sonucu akut inflamasyon gelmiştir. Sonuçlar değerlendirilmiş, histopatoloji sonuçları ile yaş grupları, parite, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Parite ile histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 22. Jinekoloji grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılması

Jinekoloji grubu			SMEAR BULGULARI				P	HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI		P
			Normal	İnflamatuvar değişiklik	Ascus	LSIL		Kronik servisit	Skvamöz epitelyum (Normal bulgular)	
SWEDE SCORE	0	adet	8	19	0	1	0,005	0	0	*
		%	100	51,40	0,00	33,30		0,00	0,00	
	2	adet	0	2	0	0		0	0	
		%	0,00	5,40	0,00	0,00		0,00	0,00	
	3	adet	0	10	0	0		0	0	
		%	0,00	27,00	0,00	0,00		0,00	0,00	
	4	adet	0	1	0	0		0	0	
		%	0,00	2,70	0,00	0,00		0,00	0,00	
	5	adet	0	3	0	0		0	0	
		%	0,00	8,10	0,00	0,00		0,00	0,00	
	8	adet	0	2	2	2		5	1	
		%	0,00	5,40	100,00	66,70		100,00	100,00	

*:istatistiksel anlam tespit edilemeyen

Tablo 23. Gebe grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılması

Gebe grubu	SMEAR BULGULARI				P	HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI				P	
	Normal	İnflamatuvar değişiklik	Ascus	LSIL		Kronik servisit	Skumöz epitelyum (Normal bulgular)	Akut inflamasyon	Skumöz metaplazi		
SWEDE SCORE	0	adet	4	31	0	0	0	0	0	0	*
		%	80,00	72,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	2	adet	1	2	0	0	0	0	0	0	
		%	20,00	4,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	3	adet	0	6	0	0	0	0	0	0	
		%	0,00	14,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	5	adet	0	4	1	1	1	1	1	3	
		%	0,00	9,30	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

*:istatistiksel anlam tespit edilemeyen

Tablo 22’de jinekoloji grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılmış ve smear ile swede skor arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Swede skoru 0, 2 ve 3 olan hastaların smear bulgularında normal ve inflamatuvar değişiklik fazla saptanmıştır. Swede skoru 4, 5 ve 8 olan hastalarda ise hiç normal smear izlenmemiş, 6 inflamatuvar değişiklik, 2 ASCUS, 2 LSIL saptanmıştır. Smear bulgularında saptanan anlamlı farklılık Swede skorlamasında puanlar yükseldikçe smear sonuçlarının anormalleştiğini göstermektedir. Histopatoloji sonuçlarında ise Swede skoru 0, 2, 3, 4, 5 olan hastalardan hiç biyopsi alınmamış, Swede skoru 8 olan 6 hastadan biyopsi alınmıştır. Histopatoloji sonuçlarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. İstatistiksel anlamlılık saptanmamasının nedeni biyopsi alınma gereksinimini Swede skorun belirlemesidir. Bu nedenle biyopsi sonuçlarının sadece Swede skor 8 de dağılması ve sayıca az olması nedeniyle p değeri hesaplanamıştır. Biyopsi sonuçlarında ise kronik servisit oranı (%80), skumöz epitelyum oranı (%20) olarak saptanmıştır.

Tablo 23’te gebe grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılmış ve smear ile swede skor arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Swede skoru 0, 2 ve 3 olan hastaların smear bulgularında normal ve inflamatuvar değişiklik fazla saptanmıştır. Swede skoru 5 olan hastalarda ise hiç

normal smear izlenmemiş, 4 inflamatuvar değişiklik, 1 ASCUS, 1 LSIL saptanmıştır. Smear bulgularında saptanan anlamlı farklılık yüksek puanda smear sonuçlarının değişmesine bağlıdır. Histopatoloji sonuçlarında ise Swede skoru 0, 2 ve 3 olan hastalardan hiç biyopsi alınmamış, Swede skoru 5 olan 6 hastadan biyopsi alınmıştır. Histopatoloji sonuçlarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. İstatistiksel anlamlılık saptanmamasının nedeni biyopsi alınma gereksinimini Swede skorun belirlemesidir. Bu nedenle biyopsi sonuçlarının sadece Swede skor 5'te dağılması ve sayıca az olması nedeniyle p değeri hesaplanamıştır. Biyopsi sonuçlarında ise kronik servisit oranı (16.70), skuamöz epitelyum oranı (%16.70), akut inflamasyon oranı (%16.70), skuamöz metaplazi oranı (%50,00) olarak saptanmıştır.

Tablo 24. Jinekoloji grubunda anormal kolposkopi bulguları ile demografik verilerin karşılaştırılması

Jinekoloji grubu			ANORMAL KOLPOSKOPİ		
			Yok	Var	
Yaş grup	<=24	adet	3	3	0,591
		%	10,7	13,6	
	25-35	adet	7	8	
		%	25	36,4	
	36+	adet	18	11	
		%	64,3	50	
Parite	<=2	adet	18	15	0,773
		%	64,3	68,2	
	>2	adet	10	7	
		%	35,7	31,8	
İlk Koit yaşı	<=20	adet	21	11	0,068
		%	75	50	
	>20	adet	7	11	
		%	25	50	
Sigara	Yok	adet	24	20	0,575
		%	85,7	90,9	
	Var	adet	4	2	
		%	14,3	9,1	
OKS	Yok	adet	19	18	0,264
		%	67,9	81,8	
	Var	adet	9	4	
		%	32,1	18,2	
HPV varlığı	Yok	adet	26	21	0,701
		%	92,9	95,5	
	Var	adet	2	1	
		%	7,1	4,5	
Partner Sayısı	1	adet	26	21	0,701
		%	92,9	95,5	
	2	adet	2	1	
		%	7,1	4,5	
Konvansiyonel Kültürde Üreme	Yok	adet	27	16	0,017
		%	96,40	72,70	
	Var	adet	1	6	
		%	3,60	27,30	

Tablo 25. Gebe grubunda anormal kolposkopi bulguları ile demografik verilerin karşılaştırılması

Gebe Grubu			ANORMAL KOLPOSKOPİ		P
			Yok	Var	
Yaş grup	<=24	adet	11	8	0,071
		%	31,4	53,3	
	25-35	adet	23	5	
		%	65,7	33,3	
	36+	adet	1	2	
		%	2,9	13,3	
Parite	<=2	adet	34	14	0,529
		%	97,1	93,3	
	>2	adet	1	1	
		%	2,9	6,7	
İlk Koit yaşı	<=20	adet	18	10	0,320
		%	51,4	66,7	
	>20	adet	17	5	
		%	48,6	33,3	
Sigara	Yok	adet	33	14	0,897
		%	94,3	93,3	
	Var	adet	2	1	
		%	5,7	6,7	
OKS	Yok	adet	29	13	0,736
		%	82,9	86,7	
	Var	adet	6	2	
		%	17,1	13,3	
HPV Varlığı	Yok	adet	35	14	0,123
		%	100	93,3	
	Var	adet	0	1	
		%	0	6,7	
Partner Sayısı	1	adet	34	14	0,529
		%	97,1	93,3	
	2	adet	1	1	
		%	2,9	6,7	
Konvansiyonel kültürde üreme	Yok	adet	28	11	0,602
		%	80	73,3	
	Var	adet	7	4	
		%	20	26,7	

Tablo 24 ve 25’de jinekoloji ve gebe gruplarında anormal kolposkopi bulguları ile, yaş grupları, parite, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, partner sayıları, konvansiyonel kültür karşılaştırıldı. Sonuçlar değerlendirildiğinde hem jinekoloji hem de gebe gruplarında anormal kolposkopi bulguları ile yaş grupları, parite, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, partner sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Anormal kolposkopi bulguları ile yaş gruplarında anlamlı farklılık olmasa da jinekoloji grubunda yaşla birlikte anormal kolposkopik bulgularda progresif artış gözlenmiştir. Gebe grubunun ortalama yaşının jinekoloji grubuna göre daha az olması haricinde yaşla azalan bir patolojik kolposkopi oranı aslında kolposkopideki gerçek anormalliklerden ziyade gebeliğin kolposkopik bulgulara direkt etkisinden kaynaklanabilir. Her iki grupta da ilk koit yaşı ile anormal kolposkopik bulgular arasında istatikselsel olarak anlamlılık saptanmasa da <20 yaş grubunda daha fazladır. Anormal kolposkopi bulguları ile konvansiyonel kültürde üreme arasında ise jinekoloji grubunda anlamlı farklılık saptanmış ($p<0,05$). Gebe grubunda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bunun nedeni gebelikte hormonal değişikliklere bağlı olarak vajen pH sınırını değişimi ve buna bağlı olarak farklı ajanların üreyebilme yeteneklerini bozmasından kaynaklanabilir. Jinekoloji grubunda 3 HPV pozitif hastanın sadece 1’inde anormal kolposkopik bulguya rastlanılmıştır. Gebe grubunda ise 1 HPV pozitif hasta saptanmış, bu hastada da anormal kolposkopik bulguya rastlanılmıştır.

Tablo 26’da jinekoloji ve gebe gruplarında smear sonuçları ile histopatoloji sonuçları karşılaştırılmıştır. Smear sonuçları ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılmasında her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Jinekoloji grubunda smear sonuçlarının 8’i (%16) normal, 37’si (%74) inflamatuvar değişiklik, 2’si ASCUS (%4), 3’ü LSIL(% 6) olarak tespit edilmiştir. Smear sonucunda inflamatuvar değişiklik olan hastaların 2’sinin, LSIL olan hastaların 2’sinin ve ASCUS olan hastaların yapılan kolposkopilerinde saptanan anormal kolposkopi bulguları üzerine biyopsi alınmış ve biyopsi sonuçları kronik servisit ve normal bulgular (skuamöz epitelyum) olarak gelmiştir.

Gebe grubunda ise smear sonuçlarının 5’i (%10) normal, 40’ı (%80) inflamatuvar değişiklik, 1’i ASCUS (% 2), 1’i LSIL(% 2) olarak tespit edilmiştir. Smear sonucunda inflamatuvar değişiklik olan hastaların 4’ünün, LSIL ve ASCUS

olan hastaların yapılan kolposkopilerinde saptanan anormal kolposkopi bulguları üzerine biyopsi alınmış ve biyopsi sonuçları kronik servisit, normal bulgular (skuamöz epitelyum), akut inflamasyon ve skuamöz metaplazi olarak gelmiştir.

Tablo 26. Hasta gruplarında smear sonuçları ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

HASTA GRUBU				SMEARBULGULARI				P			
				Normal	İnflamatuvar değişiklik	Ascus	LSIL				
Jinekoloji	HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	Kronik servisit	adet	0	2	1	2	0,301			
			% HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	0,00	40,00	20,00	40,00				
		Skuamöz epitelyum (Normal bulgular)	adet	0	0	1	0				
			% HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	0,00	0,00	100,00	0,00				
		Gebe	HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	Kronik servisit	adet	0	0		1	0	0,062
					% HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	0,00	0,00		100,00	0,00	
Skuamöz epitelyum (Normal bulgular)	adet			0	1	0	0				
	% HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI			0,00	100,00	0,00	0,00				
Akut inflamasyon	adet			0	0	0	1				
	% HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI			0,00	0,00	0,00	100,00				
Skuamöz metaplazi	adet	0	3	0	0						
	% HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	0,00	100,00	0,00	0,00						

5. TARTIŞMA

Serviksin preinvaziv lezyonlarının çoğu asemptomatik olmasına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir. Serviksin değerlendirilmesinde kullanılan servikovajinal sitoloji'yi örnekleme ve kategorize etmenin çeşitli metodları vardır. Dahası, Pap testinin inandırıcılığı; örneklemenin metodları ve kalitesiyle, inceleyen ve tüm laboratuvarın yıllık olarak incelediği pap-smear sayısına dayanan tecrübesinden etkilenebilir (70,71).

Pap smear nispeten ucuz bir yöntemdir. Ancak pozitif smear sonuçları bulunduğu zaman kolposkopi, biopsi, endoservikal küretaj (ECC), konizasyon, LEEP gibi daha ileri değerlendirme yöntemlerine başvurulması gerekir. Pap smear testi ile taramada yanlış pozitiflik sıktır. Tarama testlerinin pozitif prediktif değerlerinin düşüklüğü gereksiz müdahalelere neden olmakta ve yalancı negatifliklerinin yüksekliği güvenilirliklerini sınırlamaktadır. Yalancı negatif smearlerin %62'sinin klinisyenin örnekleme hatasından, %22'sinin patoloğun değerlendirme hatasından ve % 16'sının sitoteknoloğun tarama hatasından kaynaklandığı saptanmıştır (72). Bu yüzden yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi çabaları sürmekte ve pozitif smear sonuçlu hastalara yaklaşım tarzı, sürekli tartışılan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Yalancı negatifliği azaltmak için ince yayma preparatları (thin prep) geliştirilmiştir. Pap-smearlerde yanlış negatiflik oranının en az %20 olduğu düşünülürse, servikal lezyonlarda biyopsinin zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Ancak yine de seri pap smear taraması yanlış negatiflik oranını azaltır. Smear tekrarı ile yanlış negatiflik oranı $(0,2) \times n$ olarak hesaplanır. Üç ardışık smeardan sonra bu oran; $0,2 \times 0,2 \times 0,2 = 0,008$ (%0,8)'e düşer (73).

Çalışmamıza asemptomatik hastalar alındığı ve smear tekrarı olmadığı için yalancı negatiflik oranından bahsetmedik. Ancak klinik pratikte smear sonucuna göre konizasyon, hatta histerektomi kararı verilmemelidir.

Literatürde serviko-vajinal smearin sensitivitesi ve spesifisitesi ile ilgili olarak birbirinden farklı oranlar verilmektedir (74). Bunun en önemli nedeni smear'i doğrulayacak yöntemlerdeki farklılıktır. Tanıda konizasyon ve histerektomi materyallerinin histolojisi altın standarttır. Ancak bütün hastalara uygulama olanağı olmadığı gibi etik de değildir. 62 çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde pap

smearin sensitivitesi ortalama %20-35 olarak bulunmuştur. Bu meta-analizde değerlendirilen çalışmalarda smear sensitivitesi %11'den %99'a kadar değişmektedir(75).

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, preinvaziv lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler (72).

Araştırmacılara göre, negatif servikal smearden sonra bir yıl içinde kanser görülme oranı sıfırdır. Taramadan sonra geçen zamanın uzunluğu ile kanser görülme oranı artar ve 5 yıl sonra taranmayanlarla eşitlenir. Beş veya daha fazla negatif smeari olan 7716 kadında hiç servikal kanser görülmemiştir (76).

Pap smear taraması genç kadınlarla sınırlandırılmamalıdır. Bir raporda servikal kanserin %25'i ve servikal kansere bağlı ölümlerin %41'i 65 yaşın üstündeki kadınlarda görülmektedir. Bazı yazarlar taramanın ömür boyu sürmesini önermektedir. Hiç smear alınmamış 65 yaş üstü kadınlardan da smear alınmalıdır (23). Bununla birlikte genel kanı, rutin smear takiplerinin 65-70 yaşına dek devam edilmesi şeklindedir.

Çalışmamızda, Pap smear sonucu ile başvuran hastaların yaş ortalaması jinekoloji grubunda $36\pm 8,04$, gebe grubunda $26.32\pm 5,00$, tüm hastalarda ise $31,16\pm 8,24$ olarak bulundu. En küçük yaş 20, en büyük yaş 49 olarak saptandı. Chhieng ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 29 (17-45 yaş aralığı) verilmiştir (77). Bu oranla benzerlik göstermektedir. İngiltere ulusal servikal izlem programı ilk izlem yaşını 25 olarak belirtmiştir (78). Amerikada ASCCP 20 yaş altında rutin izlemi önermemiştir (79). Buna dayanarak çalışmamıza katılan hastaların yaş aralığı ve ortalaması tarama programlarının önerilen yaş değerlerine uymaktadır.

Freeman ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik sırasında yapılan kolposkopinin amacının maligniteyi ekarte etmek olduğu vurgulanmıştır (80). Paraskevaidis ve arkadaşları çalışmalarında CIN gelişimini araştırmışlar ve gebelik sırasında CIN'i olan kadınlarda sitolojik ve kolposkopik izlemin güvenilirliğini

değerlendirmişlerdir (81). Antenatal dönemde sitolojik ve/veya kolposkopik olarak görülmüş CIN'li 98 kadın 2 ayda bir gebelik dönemi boyunca sitoloji ve kolposkopi ile takip edilmiştir. Sitolojik ve kolposkopik yeniden değerlendirme postpartum 2.ayda yapılmıştır. Antenatal dönemde CIN I-II-II görülmüş 39 kadının 14'ünde (%35.9) ve 52 kadının 25'inde (%48.1) postnatal regresyon hali gösterilmiştir. Mikroinvazyonu düşündürülen bulgulara sahip 7 kadına gebelik sırasında küçük loop biyopsileri yapılmış ama erken stromal invazyon (<1mm) sadece bir vakada görülmüştür. Antenatal görünümü CIN 3 olan bir vakada postnatal dönemde mikroinvazyon (1.5 mmlik stromal invazyon) görülmüştür. Araştırmacılar, muhtemelen servikal açılma ve vajinal doğum sırasında displastik servikal epitelin kaybına bağlı olarak gebelikten sonra kayda değer CIN regresyon oranı olduğu ve servikal kanser açısından ciddi lezyonlar ya da şüphe haricinde tüm invazif girişimlerin gebelik sonuna ertelenebileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gebeler ve gebe olmayan hastalar asemptomatik hastalardan seçildi ve smear tekrarı yapılmadı. Smear hastalardan rutin olarak alındı, amaç hastaları özellikle kolposkopik açıdan değerlendirmektir. Bu nedenle regresyon ve/veya progresyon durumundan bahsedemeyiz.

Ancak günümüzde sezeryan oranının artması, serviks kanseri tarama ve takipleri açısından hastaların halen yeterli bilinçte olmamasından dolayı takiplerin düzensiz olması da göz önüne alınırsa kolposkopi ve şüphelenildiği anda biyopsi tereddüt edilmeden yapılmalıdır. Çalışmamızda en az 1 kez sezeryan ile doğum yapan hastalarımızın oranı %33 tür.

Economos ve arkadaşları restrospektif olarak anormal sitolojiye sahip 612 gebe kadını incelemiştir (82). Hastaların 112'sine servikal smear, kolposkopik gözlem ve biyopsi ile karşılaştırılabilir cerrahi örnek sağlayan cerrahi uygulama yapılmıştır. Sitoloji ve kolposkopik gözlemin birlikte değerlendirilmesinin anlamlılık oranı % 91, kolposkopik gözlem ve kolposkopi eşliğinde yapılan biyopsinin anlamlılık oranı %95 bulunmuştur. Hiçbir vakada invaziv karsinoma rastlanılmamıştır. Biyopsi komplikasyonları minimal düzeyde izlenmiştir. Üç vakada görülen geç kanama sorunu basınç tamponad uygulaması ile çözülmüştür.

Araştırmacılar anormal smear ile refere edilen kadınlarda kolposkopi eşliğinde yapılan biyopsinin güvenilir olduğu kanısına varmışlardır.

Hannigan ve arkadaşları, yaptıkları 82 gebe kadını içeren geniş bir çalışmada gebelik sırasında koni biyopsi uygulamasının yüksek komplikasyon risklerinin olduğunu belirtmiştir (83). Vakaların % 8.9'unda (%5.2-%13.9 arasında) aşırı kanama rapor edilmiştir. Raporlanan spontan düşüklere oranı %33'tür. Bazı araştırmacılar bu tedavinin ikinci trimestere ertelenmesinin bu oranı azaltacağını savunmuştur (84). Kanamayı azaltmak için konizasyon sırasında servikal serklaj uygulanması da ayrıca önerilmiştir. Soğuk bıçak konizasyon uygulaması yüksek tanısal oranlara sahip olsa da komplikasyonlarının anne ve bebek için riskleri ortadır(85).

Gebelikte eksizyon hakkında yayınlanan son çalışmalar, CIN III'lü ve karsinoma in situ'lu (CIS) ya da mikroinvaziv karsinomlu (MIC) gebelerde CO₂ lazer konizasyonun güvenilirliği ve etkinliğini değerlendirmiştir (86). Araştırmacılar gebelerde 20 mm uzunluğa kadar yapılan CO₂ lazer konizasyon uygulamasının güvenilir sayılabileceğini düşünmekte. Robinson, gestasyonun 8 ve 34. Haftaları arasında 20 kadında LLETZ uygulamasının sonuçlarını bildirmiştir (87). %25 oranında belirgin komplikasyon gösterilmiştir. 27 ve 34. hafta arasında uygulama yapılan beş kadında da belirgin morbidite saptanmıştır.

Gebeliğin ilk 14 haftasında lokal anestezi altında LLETZ uygulaması yapılan 9 kadını içeren küçük bir çalışmada histolojik incelemeler iki kadında CIN I, beş kadında CIN III ve iki kadında MIC göstermiştir (88). Kadınların hiçbirinde spontan düşük, preterm doğum ya da aşırı kanama görülmemiştir. Bir kadında gebeliğin 21. Haftasında servikal yetmezlik gelişmiş ve servikal serklaj yapılmıştır.

Paraskevaidis'in retrospektif çalışmasında gebelik sırasında şüpheli mikroinvazyon bulguları olan yedi kadına küçük loop eksizyonu uygulanmıştır (81). Histolojide gestasyonun 26. haftasında beş vakada desidual reaksiyon, bir vakada CIN III ve bir vakada erken stromal invazyon (<1 mm) yapmıştır. Erken stromal invazyonu olan bu kadın gebeliğin 37. haftasında doğum indüksiyonu ile doğum gerçekleştirilmiştir. Postpartum 6. haftada LLETZ uygulanmıştır. Histoloji temiz

sınırlı stage 1aI kanseri doğrulamıştır. Araştırmacılar gebelik sırasında LLETZ'i yüksek kanama riski ve yetersiz eksizyon ihtimali nedeniyle savunmamaktadırlar.

Çalışmamızda tüm hastalara kolposkopi yapıldı, % 12 hastadan kolposkopi eşliğinde punch biyopsi alındı. Kanama kontrolü gümüş nitrat ile kısa sürede sağlandı. Biyopsi sonrası hastalarımız tez yazım aşamasına kadar takip edildi ve hiçbir komplikasyon gelişmedi. Çalışmamızın sonucu olarak gerekli görüldüğünde gebelik durumu gözönüne alınmaksızın biyopsi alınabileceği ve/veya eksizyonel seçeneklerin de düşünülebileceği unutulmamalıdır.

Chhieng ve arkadaşları 1995-1997 yılları arasında gebelikte orijini belli olmayan atipik glandüler hücre smearı olan 35 kadında bir çalışma yapmıştır. 11'inde konkominan minor squamoz lezyon saptanmıştır (1'i LSIL, 10'u ASCUS). 17 kadına kolposkopi ve eşliğinde biyopsi yapılmış; 10 kadında tekrar sitoloji görülmüştür. 8'i takipler sırasında kaybolmuştur. Biyopsi yaptıranlardan ikisinde yüksek grade'li squamoz intraepitelyal lezyona dair (HSIL) kanıtlar saptanmıştır. Gebelikte glandular atipinin doğal seyrini ve sonuçlarını daha iyi anlayana kadar gebelik sırasında kolposkopi ile yakın takip ve postpartum dönemde kolposkopi eşliğinde şüphelenilen alanlardan biyopsi almak önemini korumaktadır diye yorumlanmıştır (77).

Arbyn tarafından genişletilen (89), Kyrgiou tarafından yapılan meta-analiz çalışması servikal doku çıkartılmasının sayısının artmasıyla preterm doğum riskinin artabileceğini sezgisel olarak doğrulamıştır (90). Yapılan LLETZ eksizyonel biyopsisi ya da lazer koni biyopsisi 10 mm'den az derinlikte olursa 37 haftadan önce preterm doğum rölatif riski 1.45 (%95 CI= 0.45-3.86), 10 mm den daha derinden olursa bu riskin 2.61 kat fazla (%95 CI= 1.28-5.34) olacağını tespit etmişlerdir.

72 kadın ile yapılan bir başka çalışmada Ortoft ve arkadaşları tek konizasyondan sonra perinatal ölümden 2.8 kat artış, ciddi preterm doğumda 4.9 kat artış ve iki konizasyon sonrası preterm doğumda 10 kat artış olduğunu göstermiştir(91).

Günümüzde, CIN için tedavi olacak kadınlar bu nedenlerle doğum öncesi preterm membran rüptürü ve preterm doğum riskleri hakkında detaylı bilgilendirilmeli ve bilgilendirilmiş onam formları alınmalıdır. Geniş ya da multiple

eksizyon uygulanan kadınlar, servikal uzunluk izlemi ve ikinci trimesterde olası servikal serkloja gerek olabileceği konusunda bilgilendirilmelidirler (80).

Bu çalışmalar doğrultusunda gebelerde tanı amaçlı eksizyonel prosedürlere daha temkinli yaklaşılmalıdır. Çalışmamızda hiçbir hastaya eksizyonel bir işlem yapılmadı, bu nedenle de çalışmamızda eksizyonel biyopsi komplikasyonlarından bahsedemeyiz.

Yost ve arkadaşlarının çalışmasında ante-partum dönemde kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılan 153 kadın takip edilmiş; bunlardan 82'sinde CIN II, 71'inde CINIII saptanmıştır. CIN II ve CIN III hastalarında regresyon oranları %68 ve %70'tir. Postpartum incelemede hastaların %7'sinde CIN II'den CIN III'e ilerleme görülmüştür. CIN II'li hastaların %25'i ve CIN III'lü hastaların %30'u aynı kalmıştır (92).

Çalışmamızda toplam 100 hastanın 12'sinden kolposkopi eşliğinde biyopsi alındı. Biyopsi yapılan 12 hastanın sitolojileri benign geldi, CIN saptanmadı. Fakat Yost'un çalışmasında bahsettiği gibi CIN lezyonlarında her zaman regresyon beklenilmemesi gerektiği, ilerlemenin de olabileceğini unutmamalı ve temkinli davranmalıyız. Bu nedenle antenatal dönemde kolposkopi ve gerektiğinde biyopsi alınmasından asla kaçınılmamalı, ciddi şüpheler ya da kanıtlar haricinde tüm invazif girişimler gebelik sonuna ertelenmelidir.

Bir başka çalışmada 4 yıllık bir periyotta, gebe ve gebe olmayan kadınlarda Pap smearda ASCUS önemi incelenmiştir. 198 kadına ASCUS tanısı konmuş ve 122'sinin takip bilgisi mevcutmuş. Çalışmaya katılanlardan 58'i tanı anında gebeyken 64'ü gebe değilmiş. Her iki grup da birbirlerine yakın yaşta saptanmışlar ama gebe kadınların biyopsileri postpartum döneme kadar ertelenmiştir. 32 (%50) gebe olmayan hastanın histolojisinde CIN varmış; 45 gebede ise bu 15 (%33.3) ($p=0.019$) kişide saptanmıştır. Postpartum hastalardaki 45 biyopsiden 12 (26.7)'sinde CIN I tespit edilmişken gebe olmayan 64 hastada bu sayı 26 (40.6) ($p=16$) bulunmuştur. 45 postpartum hastanın 2 (%4.4)'sinde, 64 gebe olmayan hastanın 6 (%9.4) ($p=12$)'sında yüksek grade CIN tespit edilmiştir. ASCUS'lu bir gebede (%2.2) servikal kanser saptanmıştır. Yazarlar, gebe popülasyonunda ASCUS'lu Pap smear sonrası servikal kanser oranının %2.2 olduğu ve Pap smearda ASCUS tanısı

konan gebelerin kolposkopi yapılması ve yakın takibe alınması gerektiği sonucuna varmışlar (93).

Çalışmamızda gebe olmayan grupta 50 kişiden 2 kişi (%4) smear'de ASCUS, 3 kişide (%6) LSIL tanısı aldı. Gebe grubunda ise 50 kişiden 1 kişi (%2) ASCUS, 1 kişi (%2) LSIL tanısı aldı. Çalışmaya katılan tüm hastalara kolposkopi yapıldı ve anormal kolposkopi bulgusu saptanan 12 hastaya biyopsi uygulandı. Yapılan 12 biyopsinin sonucu benign olarak geldi.

Çalışmalarda tersine daha selektif bir biyopsi uygulamasının hastalığın ciddiyetinin küçümsenmesine yol açabileceği yorumlanmıştır; 34 kadından oluşan bir serinin %35'inde postpartum dönemde iki kadına invaziv kanser tanısı konmuştur (94). Başka bir çalışmada sitolojik incelemenin aynı şekilde güvenilir olmadığı ortaya konmuş; kadınların % 37.5 (18/45) sinde gebelik sırasındaki smearları normal ya da düşük gradeli gelmesine rağmen postpartum dönemde CIN III tanısı konmuştur (95). İngilterede bir çok kolposkopist yüksek grade yada invaziv hastalıktan şüphelenilen kadınlarda punch biyopsi konusunda ihtiyatlı davranışlar da diğerleri kolposkopide atipi saptanan bölgelere rutin biyopsi uygulamasını önermiştir (96,97,98). Bizde aynı şekilde düşünmekteyiz.

55 kişilik bir seride ise gebelik sırasında yapılan soğuk bıçak-koni biyopsilerinden, 44 kadında yüksek gradeli CIN ve 3 kadında invaziv kanser saptanmıştır (gebe popülasyonunda CIN insidansı %0.22 ve kanser insidansı %0.015). İkinci trimesterde gebelik kayıp oranı %4.2, preterm doğum oranı %12.5'tir. Çalışmada sonuç olarak gebelik sırasında ablasyon tedavisi önerilmemiştir(85).

Soğuk bıçak konizasyonu kanama, düşük ve preterm doğum gibi bazı riskleri yanında getirmektedir. Lakin CO2 lazer veya loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) gibi modern yöntemlerde bu gibi yan etkiler minimal gözlenmektedir. Yine de Robinson ve ark. gebelik sırasında yapılan LEEP konizasyonun majör komplikasyon gelişme riskinin %25'e varabildiğini bildirmiştir (99). Gebelikte kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılan 149 kadından oluşan bir seride aslında çok az bir morbidite oranı bildirilmiştir. Masif kanama, prematur doğum, düşük ya da enfeksiyon olmamıştır (100). Bu da bizim çalışmamızın bulgularına benzerdir.

Gebelikte radikal histerektomi morbidite ve nodal metastaz açısından gebe olmayan kadınlardaki gibi güvenilir olarak değerlendirilmiştir. Erken servikal kanser için yapılan 397 radikal histerektomi serisinde 18 kişi tanı sırasında gebe ya da puerperium döneminde saptanmıştır. Ortalama 5 yıllık sağ kalım oranı %77.7 saptanmıştır. Ölen dört hastadan üçünün puerperium döneminde ve kötü prognostik histolojik özelliklere sahip oldukları bildirilmiştir. Antenatal dönemde tanısı konan kadınlarda 5 yıllık sağ kalım oranı (%92.8), gebe olmayan kadınlardaki orana benzer bulunmuştur (101). Bu da çalışmamızın gerçek amacını doğrulayan bir veridir. Gebelik gibi uzun bir süreçte, antenatal dönemde noninvazif yöntemlerin tamamen ve rahatlıkla uygulanabildiğini, invazif kanser tespitinde dahi sonuçların çok iyi olmaması nedeniyle bu girişimlerin uygulanması gerektiğini savunmaktayız.

Farklı bir çalışmada ise kolposkopik muayene genelde ikinci trimesterin ilk dönemlerinde önerilmiştir. Yüksek gradeli hastalıktan şüphelenen kadınlara 32. Haftada ek bir inceleme önerilmiştir. Kolposkopi yönteminin bir invazif kanserin tanısında geç kalmak ile erken gebelikte muayene nedenli kanama nedeniyle telaş ve düşük tehditi düşüncesi arasında dengesinin kurulması gerekliliği vurgulanmıştır(102).

Çalışmamızda kolposkopi yapılan hastaların ortalama gebelik haftaları $12,62 \pm 1,92$ olarak tespit edildi. Gebe grubundaki hastaların % 88'i 1. trimestir, % 8'i 2. trimestir hastalarından oluşmaktadır. Gebe grubunda biyopsi yapılan hastalar 1. trimestirdendi.

Son vaka raporları gebelik sırasında retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve konizasyonun sonrasında postnatal dönemde radikal trakelektomi gibi koruyucu yaklaşımları önermiştir (103,104). Gebelik sırasında anatomik değişiklikler olacağından ve bu tanısal anlamda kafa karıştırılabileceğinden bu uygulamaları tecrübeli kolposkopistler yapması önerilmiştir. Anormalliğin derecesine göre, kadın gebelik boyunca bir ya da iki kez görülmeli ve invazif kanser ya da şiddetli şüphe yok ise tedavinin postpartumun 10 haftaya kadar ertelenmesi önerilmiştir (102).

2004-2007 yılları arasında yapılan çalışmada, 2006 yönergesinin uygulamasından önce 9346 hasta kolposkopi kliniğine sevk edilmiştir. Genel olarak 1398 adolesan (< 21 yaş) ve 958 gebe hasta belirlenerek analize alınmıştır. Yaş

ortalaması 23'tür. (aralık 10-60). 1398 adölesan hastadan, pap smear sonucu ASCUS olan 406 hasta (%29) bulunmuştur. 958 hamile hastadan 284 ünde (%29,6) ASCUS sitolojik tanı olarak bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomun bir versiyonu hamile popülasyonunda (%0.1) olarak tespit edilmiştir ve SCC nin hiçbir versiyonu adölesanlarda tespit edilmemiştir. 2006 yönergesinin uygulamasından sonra, 2008-2009 yılları arasında, 113 ü adölesan ve 168 i hamile olmak üzere 2987 hasta sevk edilmiştir. Bunlardan 113 ü (%3,8) adölesan ve 168 i (%5,6) hamiledir. İşlemden ortalama yaş 25,5 (aralık 16-54) ve 2004 ile 2007 arasındakinden farklı değildir. ASCUS genç popülasyonunda 6 kişide (%5.3), hamile popülasyonunda 15 kişide (%8,9) olarak tespit edilmiştir. Bu popülasyonlarda ASCUS sitolojik tanı oranının azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p= 0,001$. Hiçbir adölesan ya da hamile hastaya kolposkopik değerlendirme sırasında SCC tanısı konulmamıştır (105). Hamile ve adölesan hastalarda CIN görülme sıklığı aynı bulunmuştur. Hamilelik sırasında tüm skuamöz intraepitelyal lezyonların yaklaşık %14'ünün ilerleyebileceği, buna karşın yaklaşık % 50'sinin ise gerileyebileceği şeklinde yorumlanmıştır (106). 2006 kılavuzu ASCUS ya da LSIL ile olan gebe kadınların sitolojik değerlendirmesinin doğumdan sonraki döneme ertelenebileceğini yayımlamıştır (105).

Çalışmalarda adölesan popülasyonunda HPV prevalansı yaklaşık %20'dir. Ek olarak yeni HPV enfeksiyonlarının % 90'ından fazlasının 2 yıl içerisinde temizleneceği düşünülmektedir, bunun için değerlendirmede daha az agresif protokol desteklenmektedir. 2006 ASCCP konsensus kılavuzuna göre ASCUS yada LSIL'ı olan adölesan hastalar patolojik tanı için biyopsi ve eksizyonel prosedür olmadan 12 aylıktan 24 aya kadar konservatif olarak takip edilebilir. Eksizyonel prosedür yüksek evre lezyonlar için hala önerilmektedir (CIN 3 gibi) (107).

Çalışmamıza adölesanlar dahil edilmedi. Çalışmamızda HPV prevalansı gebe grubunda %2, jinekoloji grubunda ise %6 olarak bulundu. Toplam 100 hastada ise % 4 HPV pozitif bulundu. Fakat çalışmamızda kullanılan kit sadece HPV varlığına bakan bir kit olup bu nedenle HPV tiplendirmesi yapılamadı. Mikrobiyoloji laboratuvarımızda PCR ile HPV DNA'sı arandı. Aranılan HPV DNA' ları 6, 7, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 45 tir. Bu HPV tiplerinde düşük ve yüksek riskli HPV tipleri birlikte bulunmaktadır. Hastalarımıza HPV pozitifliği ifade edilirken bu bilgilendirme

yapıldı. Çalışmamızda HPV DNA'sının aranması kısmi avantaj sağlarken tiplendirme yapamamamız ise dezavantajımız oldu. Gebe grubunda 1 hastada saptanan HPV DNA pozitifliğinin smear sonucu LSIL geldi. Jinekoloji grubunda saptanan 3 HPV DNA pozitifliğinin smear sonuçları ise 1'i normal, 2'si inflamasyon olarak geldi.

Doğum şeklinin (vajinal ya da sezaryen) servikal lezyonlarda gerileme oranı ile ilgisi olup olmadığı tartışmalıdır (108). Bazı çalışmalar sezaryen doğum ile servikal kanser riskinin azaldığını yayınlamıştır, diğer çalışmalar ise vajinal doğum ile daha büyük gerileme oranı olduğunu ya da doğum şeklinin hiçbir etkisi olmadığını belirtmişlerdir (109,110). Biz de çalışmamızda doğum tipleri ile servikal lezyonlar arasında ilişki bulamadık.

Ahdoot ve ark. antepartum anormal servikal sitolojisi olan 138 hamile kadının postpartum Papanicolaou smear sonucunu doğum şekline göre yayınlamıştır (109). Kadınların %79'u vajinal, %21 i sezaryen doğum gerçekleştirmiştir. Vajinal doğum yapan HSIL'i olan 46 kadının %60'nda spontan gerileme gözlemlenmiştir, buna karşın sezaryen ile doğum yapan 12 kadında (%40) gerileme gözlemlenmemiştir. Vajinal doğumlarda yüksek gerileme oranı olmasının hipotezi, muhtemelen servikal açılma ve vajinal doğum sırasında displastik servikal epitelin kaybına bağlı olarak gebelikten sonra kaydadeğer CIN regresyon oranı olarak yorumlanmıştır.

Aksine Yost ve ark. servikal displazisi olan 157 kadının %70'nde hem vajinal ve hem de sezaryen gruplarında antepartum CIN 2 ve CIN 3 oranında gerileme gözlemlenmiştir (92).

Çalışmamızda hastalarımızın normal doğum oranı % 67, sezaryen oranı ise %33 dur. Çalışmamızda doğum tipleri ile anormal kolposkopi, smear, histopatoloji sonuçlarını karşılaştırdığımızda ise her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmadı.

Negatif sitolojisi ve pozitif yüksek risk HPV testi olan hamile kadınlar için, ASCCP kılavuzu 6 haftalık postpartum ziyaretinde pap smear ve HPV testi tekrarı önermiştir (107). Negatif tekrar sitoloji varlığında ancak pozitif kalıcı yüksek riskli HPV tipi saptanmışsa postpartum periyotta kolposkopi testinin gerekliliği vurgulanmıştır. Fransa'dan bir prospektif çalışmada pozitif yüksek riskli HPV tipi

saptanan negatif sitolojili lezyonların %4'ü CIN2 ya da daha yükseğiyle ilişkilendirilmiştir (111). Pap smear sonucu ASCUS olan ama yüksek riskli HPV tipi negatif olan kadınlarda, 6 haftalık postpartum ziyaretinde iki testi de tekrar etmeleri önerilmiştir (108).

Jain tarafından yapılan retrospektif çalışmada 253 hastanın hiçbirinde doğum öncesi biyopsisinde invazif lezyon görülmemiştir ve sadece 6 vakada yüksek evreli lezyon görülmüştür (112). LSIL'ın çoğu durumda spontan gerilediği ya da sebat ettiği görülmüştür. Bir çalışmada hamilelik öncesi LSIL'e sahip hastaların %62'nde hastalığın gerilediği gözlemlenmiştir, %32'sinde papsmear testinde kalıcı LSIL tespit edilmiş ve sadece %6'sı HSIL'e ilerleme göstermiştir. Hiçbiri invazif kansere ilerleme göstermemiştir (106). Diğer bir çalışmada %32 oranında gerileme, %65 oranında sabit kalma ve %3 oranında HSIL'e ilerleme olduğu ve invazif kansere ilerleme olmadığı bildirilmiştir (112). Adı geçen LSIL lezyonlarının doğal geçmişi verildiğinde ASCCP kılavuzları, LSIL sitolojisi olan genç kadınlar için kolposkopinin tercih edildiğini vurgulamıştır, ancak bu prosedürün doğum sonrası 6 haftaya kadar geciktirmenin, sitolojik yada makroskobik zararı olmayan bir opsiyon olduğunu belirtmiştir (82,107,112,113).

Çalışmamız kolposkopi esasına dayanan bir çalışma olup sitoloji takip çalışması değildir. Bu nedenle hastalarımıza (anormal smear sonucu olan) smear tekrarı yapmadık.

Pap smearlarında ASCUS olan 198 kadının incelendiği çalışmada tanı anında çalışmaya dahil olanlardan 58'i gebe, 64'ü gebe değildi. Jinekolojik ve obstetrik hastalarının ortalama yaşı sırasıyla 31.0 (18-44 arasında) ve 26.9 (18-37 arasında) bulunmuştur. 32 (%50) gebe olmayan kadında, postpartum ilk 6 aylık dönemde biyopsi yapılan 45 gebenin 15'inde (%33.3) servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) histolojik bulguları bulunmuştur. 45 postpartum hastasının biyopsilerinin 12'sinde (%26.7) ve 64 jinekolojik hastanın 26'sında (%40.6) ($p=.16$) CIN I tespit edilmiştir. 45 postpartum hastasının 2'sinde (%4.4), 64 jinekolojik hastanın 6'sında (%9.4) ($p=.12$) CIN II ve III tespit edilmiştir. ASCUS'lu bir gebede servikal kanser tespit edilmiştir (%2.2). Genel olarak 45 postpartum kadının 15'inde (%33.3) ve

gebe olmayan 64 kadının 32'sinde (%50) ($p=.019$) biyopsi ispatlı neoplastik lezyon tespit edilmiştir (93).

Sonuç olarak gebelikte ASCUS'un sitolojik tanısı, ASCUS smearlı gebe olmayan kadınlardaki neoplazi oranına göre belirgin bir şekilde düşük neoplazi oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. ASCUS pap smearını takip eden servikal kanser riski gebelik popülasyonunda %2.2 olarak bulunmuştur. Bu nedenle hem gebelerde hem de gebe olmayanlarda pap smear ile ASCUS tanısı alanlara kolposkopi ve yakın takip sağlamak gerektiği vurgulanmıştır (93).

Farklı çalışmalarda ise benzer yaş ve popülasyonlarda atipik servikal sitolojinin gebe kadınlarda görülme prevalansı gebe olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda biz de buna paralel sonuçlarla karşılaştık, jinekolojik hasta grubunda atipik sitolojiyi daha fazla tespit ettik.

Gebe kadınlar arasında atipik servikal sitoloji görülme oranı genel olarak %0.52 ile 6.2 arasında değişmiştir. Bu aralığın genişliği büyük olasılıkla çalışılan popülasyondaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür (85,114,115,116).

Çalışmamızda da buna paralel bulgular saptanmıştır. Gebe grubunda ASCUS %2, LSIL %2 olarak bulundu. Gebe olmayan grupta ise ASCUS %4, LSIL% 6 bulundu.

ASCUS tanı sıklığı laboratuvaradan laboratuvara değişmektedir (%1.6 - %9.0) ve sitoloji laboratuvarlarında ASCUS oranı o laboratuvardaki düşük grade squamoz intraepitelyal lezyon (LGSIL) oranının 2-3 katından fazla olmamalıdır (117,118).

Çalışmamızda da ASCUS oranı totalde % 3, LSIL oranımız ise %4 bulundu. Tespit ettiğimiz sonuçlar %1.6- %9.0 aralığı ile benzerdir. ASCUS oranımız LSIL oranına göre düşük bulundu.

Broderick çalışmasında 58 gebe kadının 30'unda (%51.7), 64 jinekolojik hastanın 47'sinde (%73.4) kolposkopik asetobeyaz lezyon bulgusu görülmüştür. Gebe kadınlara tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi kolposkopi sırasında gross lezyon ya da tirbüşon görünümü gibi kanser şüphelendirici lezyon olmadıkça biyopsi yapılmamıştır. Gebe kadınların %51.7'sinde, gebe olmayanların %73.4'ünde ($p=.015$) asetobeyaz lezyonlar bulunmuştur (93).

Çalışmamızda en çok saptanan anormal kolposkopi bulguları asetobeyaz lezyonlar ile lugol negatif alanlardı. Gebe grubunda ACW ve lugol negatif alan 16 hasta (%32), jinekoloji grubunda 22 hasta (%44) saptandı. Gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır fakat jinekoloji grubunda daha fazla anormal kolposkopi bulguları saptanmıştır ($p=0,216$). Her iki grupta ise adenozis ve lökoplaki saptanmadı. Anormal kolposkopi bulgularında frajilitede artış ve ekotropiyon gebelerde anlamlı farklı saptandı. Ekotropion ve frajilitede artışın gebelerde fazla saptanmasının nedeni gebeliğe bağlı olarak transformasyon zonunun dışarı doğru dönmesi ve serviksin ödemlenmesi ve gebelikte hormonal uyarılara bağlı olarak artan fizyolojik damarlanmadır. Bu damarlanma artışı bazen abartılı görünümlere yol açarak premalign ve malign lezyonlar ile karıştırılabilir. Atipik damarlanma, mozaik patern, punktasyon bulguları jinekoloji grubunda gebe grubuna kıyasla daha fazla saptanmıştır. Bunun sebebi de doğurganlığını tamamlamış, yaş ortalamaları gebelere göre daha fazla olan jinekolojik hastalarda, cinsel ilişki süresi arttıkça travmalara servikal maruziyet artmakta ve patolojik bulgularda artma meydana gelmesi olabilir.

Çalışmamızda anormal kolposkopi bulguları ile smear ve histopatoloji sonuçları arasında ilişkiye baktığımızda jinekoloji grubunda anormal kolposkopi bulguları ile anormal smear sonuçları arasında anlamlı ilişki saptandı. Jinekoloji grubunda anormal kolposkopik bulgular ve smear sonuçları arasında saptanan anlamlı ilişki, bu grupta anormal kolposkopinin, histopatoloji ile teyit edilme oranının (doğruluk payının) fazla olduğunu, oysa gebe popülasyonda kolposkopik bulguların daha fazla anormal gözlenmesine rağmen aslında fizyolojik değişikliklere bağlı olarak “anormal olarak değerlendirilme oranının” arttığının göstergesidir. Yani aslında önemli bir patoloji olmamasına rağmen gebe popülasyonda kolposkopistler tarafından anormal yorumlanma oranı artabilmektedir. Gebe grubunda ise anlamlı ilişki saptanmadı. Buradan da anlaşıldığı gibi jinekolojik popülasyondaki kolposkopi bulgularının gebeleredekine göre güvenilirliğinin fazla olmasıdır. Hormonal etkiler olduğundan daha abartılı kolposkopik görünümler verebilmektedir. Her iki grubun anormal kolposkopi bulguları ile histopatoloji sonuçları arasındaki ilişkiye baktığımızda biyopsi aldığımız hastaların hepsinde anormal kolposkopi bulguları mevcuttu. Fakat istatistiksel anlamlılık yaratmadı. Biyopsi sonuçlarımız ise kronik

servisit, akut inflamasyon, skuamöz metaplazi ve normal bulgular (skuamöz epitelyum) şeklinde idi. Premalign veya malign lezyon her 2 grupta da saptanmadı.

Broderick, ASCUS pap smear sonrası CIN insidansının %7-%58 arasında olduğunu göstermiştir (119,120). Farklı çalışmada gebelik sırasında ASCUS pap smearının postpartum biyopside CIN ile ilişkilendirme riskini %33.3, invazif Ca riskini ise %2.2 olarak bulmuştur. Tüm gruplarda ASCUS pap smearını takiben büyük ölçüde CIN riskinin olduğunu ileri sürmüştür. Yani gebelikte bile pap smearda ASCUS bulunması atlanmamalıdır, bu hastalar mutlaka postpartum peryotta takip edilmelidirler (93,121).

Kaminski, daha geniş çapta literatür incelemiş ve 2415 kadının 29'unda (%1.20) invaziv servikal kanser tespit etmiştir (121).

Çalışmamızda gebe grubunda kolposkopi sırasında sadece 6 hastadan biyopsi aldık ve biyopsi sonuçlarımız benign olarak geldi. Hasta ve biyopsi sayımız diğer çalışmalara oranla oldukça azdı. Bunun nedeni, diğer çalışmaların çoğunda rutin smear'lerinde atipik sitoloji tespit edilen hastalara kolposkopi ve biyopsi uygulanması, bizim çalışmamızda ise sadece asemptomatik hastalara kolposkopi yapılmasıdır. Sweede skor sistemine göre yapılan puanlama da gebelerde biyopsi gereksinimini azaltmaya yönelik olduğu için bu sistemin uygulanması ile gereksiz biyopsi ve iyatrojenik kötü gebelik sonuçlarının önüne geçilebilir.

Broderick'in çalışmasında ASCUS'lu gebelerde asetowhite lezyon, CIN, servikal kanser oranının jinekoloji grubuna göre daha az görülmüştür (93). Gebelerde asetowhite lezyon %51, CIN 1 % 26, CIN 2-3 %4, herhangi bir neoplazi % 33 olarak bulunmuş, jinekoloji grubunda ise asetowhite alan %73, CIN 1 % 40, CIN2-3 %9, herhangi bir neoplazi % 50 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda gebe grubunda ACW alan oranımız %32, jinekoloji grubunda ise %44'tür. Aynı çalışmada ASCUS'lu gebe pap smearlarının histolojik tanılarında % 40.6 -57.4 oranında benign lezyon çıkmıştır. Fakat farklı çalışmalarda % 14.7-50 CIN 1 ve % 9.4-27.9 CIN 2-3 olduğu görülmüştür (114,122,123). Bu nedenle gebelerde ASCUS her zaman önemsenmesi gereken bir lezyon olarak değerlendirilmelidir.

Broderick çalışmasında ASCUS saptanan pap smearlara yaklaşım olarak sık tekrarlanan pap smear değerlendirilmeleri, kolposkopik değerlendirmeler ve bazen HPV tiplemesi yapılmasını önermiştir (93).

Biyopsi ihtiyacını azaltmak için kullanılan kolposkopik Reid endeksi, henüz gebelik için uygun hale getirilmemiştir. Yakın zamanda kullanıma giren Swede skorlama sisteminde, lezyon boyutu gibi parametrelerin eklenmesiyle, HGL'yi tespit etme veya ekarte etmede başarılı olduğu hatta biyopsi ihtiyacını %17'ye varan oranda azalttığı (gebe olmayan fertil kadınlarda) gösterilmiştir (124,125).

Çalışmamızda, biyopsi ihtiyacını azaltmak için kullanılan Reid indeksinin gebe çalışma grubumuzun olmasından Reid endeksi yerine Swede skorlamasını kullandık. Swede skorlamasına göre gebe grubunda 5 ve üzeri, jinekoloji grubunda 8 ve üzeri skor alan hastalardan histolojik örnekleme alındı. Bununla birlikte gebe popülasyonda 6 ve üzeri puan alan gebe saptanmamıştır. Bu da çalışmamızda gebeler için 5 puanı biyopsi almak için eşik değer kabul etmemizin doğruluğunu birkez daha teyit etmektedir. Aynı şekilde 8 puan alan jinekolojik hasta sayımız 6 olup (%12) aynı grupta 4-7 puan alan hastanın 4 olması (%8) itibariyle jinekolojik popülasyonda 8 ve üzerindeki puanlarda biyopsi alınmasının doğruluğunu teyit etmektedir.

Çalışmalara bakılacak olursa kolposkopik incelemenin sebepleri dört alt başlıkta incelenebilir: 1) Gebeliğin 10 ve 12 haftalarında, erken antenatal klinik kontrollerinde, atipik servikal sitoloji görülmesi (%69 düşük evreli lezyonlar (LGL), %31 HGL) 2) Gebeliğin ilk haftasında veya öncesinde, atipik sitoloji incelemek için alınan biyopside displazi saptanması 3) Serviks inspeksiyonunda neoplazm şüphesi 4) Gebelikle ilişkisiz tekrarlayan kanamalar (68).

Çalışmamızda gebelikteki kolposkopi endikasyonlarına katılıyoruz ancak bizim çalışmamız asemptomatik hastalardan oluşan gebe ile jinekoloji grubunu karşılaştıran ilk çalışmadır.

Kärrberg çalışmasında, 8 yıllık peryodda 261 atipik sitolojili gebe kadında, 51'i (%19.5) non displastik – non kolyolitik lezyon (inflamasyon, polip), 5'i (%1.9) kolyositozis, 62'si (%23.8) CIN1, 1'i (%0.4) glandüler displazi, 40'ı (%15.3) CIN 2, 92'si (%35.5) CIN 3, 3'ü (%1.2) CIN 3 ve AIS birlikteliği, 2'si (%0.8) yalnızca AIS, 1'i (%0.4) belirlenemeyen displazi ve 4'ü (%1.5) kanser olarak tespit edilmiştir (68).

Çalışmamız 6 aylık peryotta 100 hastada yapıldı. Kärberg çalışması ile farkımız hastalarımızın asemptomatik olması ve sayıca daha az hasta üzerinde çalışmamızdır. Bu nedenle Kärberg çalışması hasta sayısı bakımından daha kapsamlı bir çalışmadır.

Kärberg çalışmasında muayene sırasındaki gestasyonel yaşları 6 ile 26 hafta arasında bulunmuştur. CIN 3 lezyonları tanımlamada değişkenler önem sırasına göre aşağıdaki gibi sıralanmışlardır. Lezyon boyutunun, yüzey sınırlarının ve damar özelliklerinin CIN 3 oluşumunu tahmin etmede önemli olduğu fark edilmiştir. Bu çalışmada 3 kadın biyopsiden sonra düşük yapmıştır (68). Çalışmamızda gestasyonel hafta aralığı 10-21 arasındadır. Biyopsi sonrası hiçbir hastada abortus, preterm eylem veya doğum, kanama vb komplikasyon gelişmedi.

Kärberg'in çalışmasında, servikal biyopsi ihtiyacını azaltmaya yönelik hamile kadınlarda Swede kolposkopik skora sistemi kullanılarak değerlendirilen şimdiye kadar ki en büyük çalışmadır. HGL tespit etmede bulunan anlamlı en önemli değişkenler, lezyon büyüklüğü, yüzey sınırları ve damar özellikleri olarak yorumlanmıştır. HGL ve kanser vakalarının Swede skorları 5 ve 8'in üzerinde çıkmıştır (68). Daha geleneksel skora sistemlerine bakılacak olursa hamile olmayan kadınlarda Reid endeksinin tanı koymada ilk yapılan çalışmalarda %97 daha sonraki çalışmalarda %87 başarı oranı gösterilmiştir (125-128).

Çalışmalarda gebe kadınlarda biyopsiyi azaltmak adına kolposkopik skora sisteminin kullanılmasının ana nedeni, biyopsiden sonra serviksin kanamaya meyilli olması olarak gösterilmiştir. Gebelik sırasında serviksin büyümesi, servikal epitelyumun eversiyonu (ektropion, ektopi), yoğun yassı hücre metaplazisi ve desidual reaksiyonların gelişmesi prekanseröz ve kanseröz lezyonların ayrımını güçleştirmektedir (129,130).

Kärberg çalışmasında 5 ve üzeri Swede skorunun HGL tanısı koymada %100 sensitivitesi olduğu gösterilmiştir. Biyopsinin gebe kadınlarda kanama açısından önemli bir risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulursa, 4 ve daha düşük değerlerde Swede skorları alan hastalara biyopsi yapılmaması kararı isabetli bulunmuştur. Gebe olmayanlarda biyopsi için sınır puanın 8 olarak belirlenmesi, kanseri ekarte etmek için yapılan gereksiz biyopsilerin sayısını azaltacaktır (68).

Atipik sitolojili gebe kadınların kolposkopik değerlendirmesinde Swede skoru 4 ve altında olanlara biyopsi uygulanmamasını önermişlerdir. Puanı 5 ile 7 arasındaysa CIN 2'yi ekarte edebilmek için direk biyopsi alınmasını savunmuşlardır. Swede skoru 8 ve üzeri olan hastalara invaziv kanseri dışlayabilmek için çoklu biyopsi yada LEEP rezeksiyonu, konizasyonu önerilmiştir (68).

Kärrberg'in çalışmasında 5 ve üzeri Swede skorunun HGL tanısı koymada %100 sensitivitesi olduğunun gösterilmesi nedeniyle bizde gebelerde kolposkopi yapılırken Swede skorunu Reid indeksine göre avantajlı buluyor ve öneriyoruz.

Çalışmamızda atipik kolposkopi saptananların tamamından biyopsi aldık. Bu çalışmada atipik smear'lı olguların % 5'inden biyopsi alınmaması bu çalışmanın dezavantajıdır. Çünkü bazı çalışmalar negatif smear, ASCUS- LSIL sonrası ileri evre sitolojik varyasyonlarla karşılaşılma ihtimalinden bahsetmektedir (99).

Fairmann ve arkadaşlarının çalışması, ilk smearı HSIL gelen kadınların %50'sinde, LSIL gelen kadınların %15'inde biyopsi ile HSIL kanıtlanmıştır. İlk smearı belirsiz gelen kadınların %23'ünde, ASC-H gelenlerin ise %24'ünde biyopside HSIL tespit edilmiştir. ASCUS olarak yönlendirilen kadınlardan 2'sinde (%6) HSIL, dokuzunda (%28) LSIL tespit edilmiştir (99).

Daha önceki çalışmalarda düşük gradeli kadınların %5-%22'sinde sonradan biyopsi ile yüksek grade değişiklikler saptandığı rapor edilmiştir (131-133); Fairmann çalışmasında bu oran %15'tir (99). Diğer çalışmalar ise low grade sonrası erken invaziv kanser riskini (%0.6- %1) eklemiştir (134,135).

Servikal sitoloji dünya genelinde servikal kanser insidansını düşürmektedir (136,137). Buna rağmen düşük sensitivite oranı nedenli (%30-%87) HPV DNA testi gibi diğer testlerle izlem sıklığını azaltmak için ASCUS ya da belirsiz sonuçlu kadınlara yaklaşımda ek olarak yararlı olabileceği önerilmektedir (138-140). ASCUS smearlı kadınlara optimal yaklaşım hakkındaki tartışma sonuçlanmış değildir fakat hemen yapılacak kolposkopi yerine HPV DNA testi bir seçenek olarak çalışmalarda gösterilmiştir (25). Biz çalışmamızda her hastaya triaj amacıyla rutin HPV testi yaptık.

Fairmann ve ark.'nın çalışmasında (99) ASCUS ve ASC-H smear varlığında biyopside %23-24 HSIL; %19- 22 LSIL tespit edilmiştir. Smearda düşük grade

lezyon görülenlerin %38'i histolojik olarak doğrulanmıştır. Literatürde bu hastalara yaklaşım, lezyonların bir kısmının spontan olarak regrese olması (141,142) ile farklı zaman aralıklarında %14-%26'sının progrese olması nedeniyle halen tartışmalıdır (141,143,144). Rutin sitoloji sırasında düşük grade değişiklikleri olan kadınların hemen yönlendirilmesi ve bu 6-12 ay arasında tekrar smear örnekleme gibi daha koruyucu yöntemlere göre daha güvenilir olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda sadece smear ile tarama yerine gerekli görüldüğünde kolposkopi, HPV DNA testi gibi yaklaşımları öneriyoruz. Bizde çalışmamızı bu doğrultuda şekillendirdik. Bu oranlar göz önüne alınırsa anormal kolposkopi varlığında kolposkopi anında biyopsi uygulaması doğru bir yaklaşım olarak kabul edilebilir.

Wetta ve arkadaşları çalışmasında yakın bir dönemde tüm gebelerde kolposkopi uygulamasının değerini sorgulamışlardır (145). Smear'de atipik sitolojisi olan 625 gebe kadından oluşan çalışmada, gösterilen en yaygın sitoloji LSIL (%41) ve ASCUS (%34)'dur. 128 kadına (%22) ilk geldiklerinde kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmıştır. Bu kadınların 43'ünde (%31.8) CIN I, 28'inde (%21.3) CIN II ve 23'ünde (%16.7) CIN III görülmüştür. Hiç bir kadında invazif kanser görülmemiştir. ASCUS veya LSIL bulunan 469 hastanın 78 (%16.6)'sinden biyopsi alınmıştır, % 39.7' sinden CIN 1, % 25.6'sından CIN 2 ve 3, % 34.6 hastanın biyopsi sonucu negatif gelmiştir. ASC-H veya HSIL sitolojisi olan 128 hastanın 60'ına servikal biyopsi yapılmıştır. 12 hastada CIN 1(%20), 31 hastada CIN 2,3 (%51.7) saptanmıştır. 17 hastada biyopsi negatif gelmiştir (%28.3). Bu çalışmada gebelikte servikal kanser insidansının zaten düşük olmasından dolayı 625 hastada invazif kanser tespit etme ihtimallerinin oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. Yalnızca ASC-US veya LSIL sitolojili 78 hastaya biyopsi yapıldığından bazı CIN vakaları kaçırılmış olabilir diye yorumlanmıştır.

Çalışmamızda gebede LSIL% 2, ASCUS %2; jinekoloji grubunda ASCUS %4 LSIL'i %6 bulduk. Gebelerde kolposkopide Swede skoru 5 ve üzeri olan, jinekolojide ise 8 ve üzeri skoru olan anormal smear sonuçlu hastalarında içinde bulunduğu 12 hastadan punch biyopsi aldık. Biyopsi sonuçlarımızda premalign veya malign lezyonlar saptanmadı.

Paçarada çalışmasında 500 asemptomatik hasta çalışmaya dahil edilmiştir (146). Bu çalışmada hasta grupları doğum sayısı ve abort öykülerine göre 5 gruba ayrılmıştır. 70 hastada (%14) atipik kolposkopik değişimler saptanmıştır. Değişim görülme sıklığında doğum sayısı ve abort öyküleri arttıkça artış gözlenmiştir. Ayrıca atipik kolposkopi bulguları ve sitolojik değişimlerin yaşa bağlı olarak arttığı görülmüştür. Bu hastalarda kullanılan kontraseptif yöntemler çoğunlukla rahim içi araç ve OKS'lerden oluşmaktadır. Kontraseptif kullanan kadınlarda atipik kolposkopi ve sitolojik bulgular daha sık görülmüştür.

Bu çalışmada seksüel aktif 25 yaş altı ve üstü olarak hastalar ikiye bölünüp atipik kolposkopi bulguları karşılaştırılmıştır. <25 grubunda %12 atipik kolposkopik bulgu, >25 grubunda ise % 1.2'sinde atipik kolposkopi bulguları saptanmıştır. Bu çalışmada atipik kolposkopi bulguları ve sitolojik değişimlerin yaşa bağlı olarak arttığı görülmüştür. 20 ile 29 yaş arasında sitolojik değişime uğrayan 2 vaka (%0.4) bulunurken 40 yaş üzerinde 34 vaka (%6.8) bulunmuştur (146).

Çalışmamızla Paçarada çalışması çoğu yönden benzerlik göstermektedir. Her iki çalışma da asemptomatik hastalarda yapılmıştır. Paçarada'nın çalışmasında hastalar doğum, abort sayılarına göre gruplandırılmışken bizim çalışmamızda gebe ve gebe olmayan şeklinde yapılmıştır. Çalışmamızda da yaşla birlikte anormal kolposkopi bulgularında artış gözlemlendi. Gebe grubunun ortalama yaşının jinekoloji grubuna göre daha az olması haricinde yaşla azlan bir patolojik kolposkopi oranı aslında kolposkopideki gerçek anormalliklerden ziyade gebeliğin kolposkopik bulgulara direkt etkisinden kaynaklanabilir. Jinekoloji grubunda anormal smear bulgularının hepsi >35 yaş grubunda saptandı. Gebe grubunda ise saptanan 1 ASCUS ve 1LSIL bulgusu <25 yaş grubunda saptandı. Gebe grubunda bu farklılık saptanan anormal smear sayısının az olmasından dolayı net yorumlanamamaktadır. Ayrıca gebe grubunu doğurganlığını tamamlamamış kadınlar oluşturduğu için yaş ortalamasının az olması da doğaldır. Bu bulguların özellikle önem arz etmesinin sebebi serviksteki malign süreç ve hücrel atipinin yavaş ilerlemesidir. Servikal neoplazinin en yüksek sıklıkta 45 ile 55 yaş arası kadınlarda gözlenmesinin nedeni olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda ilk koit yaşı ile anormal smear sonuçları, anormal kolposkopi bulguları arasında her 2 grupta da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte her 2 çalışma grubunda da 20 yaş altında smear'de inflamatuvar

değişiklikler daha fazla idi (jinekolojik grupta %65'e-%35; gebelerde %53.5'a-%46.5). Jinekoloji grubunda LSIL vakaları 20 yaş üstünde 2 kat fazla(%66.7'e %33.3) iken gebelerde 20 yaş üstünde ASCUS veya LSIL hiç saptanmamıştır, tüm vakalar 20 yaş altındadır.

Çalışmamızda en çok kullanılan kontraseptif yöntem jinekolojik hastalarda çoktan aza RİA(%58), Kondom (%46), Koitus interruptus(Cİ) (%46), OKS (%26) iken gebelerde en sık kondom (%46), Cİ(%44), OKS (%16) ve RİA (%12) tespit edildi.

Bizim çalışmamızda farklı olarak kontraseptif kullanan kadınlarda kolposkopik ve sitolojik bulgular arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. İlginç olarak gebe grubunda anamnezinde OKS kullanmış olan kadınlarda LSIL ya da ASCUS saptanmadı. Jinekolojik grupta da daha ciddi lezyon olan LSIL saptanmadı.

Farklı bir çalışmada Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun doğrudan servikal değişimlerle ilişkili olmasına karşın HPV den bağımsız bir şekilde servikse etki ettiği gözlenmiştir (147).

Çalışmamızda konvansiyonel kültürde üreme ile anormal kolposkopi bulguları arasında anlamlı ilişki saptandı. Kültürde üremesi olan hastalarda anormal kolposkopi bulguları mevcuttu. Jinekoloji grubunda % 14, gebe grubunda %22 üreme saptandı.

Perovic ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada atipik kolposkopik bulguların yapılan canlı doğum sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür (148). Hiç doğum yapmayan kadınlar arasında 3 vaka varken en az 3 doğum yapanlarda 47 vaka gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak jinekolojik grupta 2 ve üzeri doğum yapan hastalarda LSIL %66.7 iken diğerlerinde %33 gözlenmiştir, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Anormal kolposkopi ile parite karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı.

Paçarada çalışmasında kontraseptif kullanımının da servikste patolojik değişimlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (146). İlginç olan ise bu durum mekanik kontraseptif yöntemleri kullanan kadınlar arasında da değişmemiştir.

Çalışmamızda ise hem jinekoloji hemde gebe grubunda kontraseptif yöntemler ile anormal kolposkopi bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. OKS, RIA kullanımı ile smear, histopatoloji sonuçları arasında jinekoloji ve gebe gruplarında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Cİ ile smear, histopatoloji sonuçları arasında jinekoloji ve gebe gruplarında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Condom kullanımı ile smear, histopatoloji sonuçları arasında da jinekoloji ve gebe gruplarında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Dolman ve arkadaşlarının LSIL sonucu olan 1917 kadın, HSIL sonucu olan 933 kadını içeren çalışmasında pap smear tekrarının gerekliliği tartışılmıştır (149). Bu çalışmada LSIL olarak yönlendirilen grupta klinik yaklaşım sadece %2 hastada değişmiş ve HSIL olarak yönlendirilen grupta bu oran %7'den fazla bulunmuştur. Zarwadi ve arkadaşlarının çalışmasında (150) izlem sitolojisinde HSIL olarak yönlendirilen hastalarda tekrar Pap smearının anormalliği küçümseyebileceğini ve sadece %51 oranında yüksek grade lezyonların tespit edildiğini bildirmiştir (yani smear tekrarında HSIL gelen hastaların %49'unda daha düşük grade 'li lezyon saptanmıştır). Benzer bir durum, Dolman ve ark.'nın çalışmasında HSIL olarak yönlendirilenlerde %56 oranında görülmüştür.

Noller, smear uygulaması sayısını azaltmadan rutin izleme ulaşmanın kısıtlı olduğunu ve kolposkopi sırasında gereksiz smear testini atlamanın bu yolda doğru bir adım olduğunu ileri sürmüştür (151). Kolposkopi sırasında tekrar pap smear almanın olası maliyeti önemlidir; Amerika'da yıllık kolposkopi sırasında tekrar Pap smear yapmama ile tahmini maliyet azaltımı 7-24 milyon \$ arasında değiştiği gözlenmiştir(152).

Çalışmamızda da kolposkopi anında smear tekrarlanmadı. Bizim görüşümüz de tartıştığımız bu yayınlardaki gibi maliyeti olumlu etkileyeceği yönündedir.

Martin ve ark. nın çalışmasında izlenen 100 hastanın yaş aralığı 15 ile 52, ortalaması 26 bulunmuştur (153). Hastaların kolposkopi öncesi anormal Papanicolaou smearlarının sonuçları 31 ASCUS, 45 LSIL, 21 HSIL'dir. ASCCP rehberlerine dayanarak, bir hastanın kolposkopiye takip eden bir buçuk yılda en az iki servikal taraması varsa takip uygun olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma popülasyonunun yalnızca %32'si kolposkopi sonrası seri Papanicolaou smearlarının

yapılması ile ilgili önerilere uyum sağlamıştır. Bunun olası bir nedeni, kolposkopiye takip eden seri kanser taramaları için yapılan bakım planına bağlı kalmanın önemine dair bilgilendirme eksikliğidir. Hastanın uyumunu etkileyen bir diğer olası nedende; servikal displazi ile yüzleşme korkusu olabilir diye yorumlanmıştır.

Çalışmamızda hastalara smear tekrarı düşünülmedi. Çünkü hastalarımızın eğitim durumu, hastalığın önemini idrak edememeleri takip programını sekteye uğratmaktadır. Hastalarımızın çoğu rutin olarak önerdiğimiz en az 1-2 yılda bir smear tekrarlarına uymamaktadır. Çoğu hastamızın polikliniğimize sadece gebe kaldığında başvurduğu ya da smear'in ne olduğunu yeni öğrendikleri düşünülürse, şüphelenildiği anda uzun bir takip programı yerine hızlı ve efektif yöntemlerin de iyi bir seçenek olduğu unutulmamalıdır.

6. SONUÇ

Jinekolojik popülasyonda yaş ortalaması $36\pm 8,04$, gebe popülasyonda ise 26.32 ± 5 olarak tespit edildi ($p<0.05$). Yaş aralıkları jinekoloji grubunda 20-49, gebe grubunda 20-40 olarak tespit edildi.

Gebelik hafta ortalamaları 12 hafta iken çalışmaya katılan minimum gebelik haftası 10, maximum gebelik haftası 21 haftadır. 1. trimestir'de 44 hasta, 2. trimestir'de 6 hasta yer almaktadır. 3. trimestir'den hasta çalışmaya alınmamıştır.

Gruplar arası doğum kontrol yöntemlerinin karşılaştırılmasında RIA ve Tüp Ligasyonu kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Jinekoloji grubunda bu farklılığın nedeni gebe kalma isteklerinin olmamasından dolayı uzun süreli kontrasepsiyon yöntemlerini tercih etmeleridir. Diğer yöntemler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Doğum kontrol yöntemlerinin kullanımı öykülerinin karşılaştırılmasına bakılacak olursa jinekolojik grupta en çok kullanılan doğum kontrol yöntemleri sırası ile RIA, kondom, Cİ (Koitus interruptus) ve OKS; gebe grubunda ise Kondom, Cİ, OKS, RIA olarak tespit edilmiştir. En az olarak tespit edilen yöntem ise enjektabil (depoprovera) yöntemidir.

Anormal kolposkopi, HPV, konvansiyonel kültürde üreme ve smear sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Histopatoloji sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık çıkmıştır. Farklılık jinekoloji grubunda skuamöz metaplazi ve akut inflamasyon sonucunun çıkması olarak yorumlanmıştır. Fakat tek tek irdeleyecek olursak; HPV pozitifliği jinekoloji grubunda %6, gebelerde %2'dir. Konvansiyonel kültürde üreme jinekoloji grubunda %14, gebe grubunda % 22'dir. Bu, gebeliğe bağlı vajen pH'sındaki alkali değişikliğe bağlı olabilir.

Jinekoloji grubunda ASCUS %4, LSIL %6; gebe grubunda ise ASCUS %2, LSIL %2'dir. Jinekoloji grubunda histopatoloji sonuçları ağırlıklı olarak; kronik servisit (%83.30), normal bulgular (skuamöz epitelyum) (%16.70)'dir. Gebe grubunda histopatoloji sonuçları; kronik servisit (%16.70), normal bulgular (%16.70), akut inflamasyon (%16.70), skuamöz metaplazi (%50)'dir.

Anormal kolposkopi bulguları jinekoloji grubunda %22, gebe grubunda ise %15'tir ($p>0.05$). Anormal kolposkopi bulgularında jinekoloji grubunda yaşla birlikte artış gözlenmiştir. Gebe grubunda bu durum izlenmemiştir. İzlenmeme nedeni gebe grubunun yaş ortalamasının jinekoloji grubuna göre daha az olmasına bağlanabilir. Aynı şekilde anormal kolposkopi bulguları her iki grupta da istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte gebelerde ilk koit yaşı ≤ 20 grubunda 2 kat fazla tespit edilmiştir (%66.7'e karşın %33.3) (Tablo 25). Konvansiyonel kültürde üreme ile anormal kolposkopi bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Kültürde üremesi olanlarda anormal kolposkopi bulguları fazla saptanmıştır.

Anormal smear bulguları ile anormal kolposkopi bulgularını irdeleyecek olursak jinekoloji grubunda anormal smear (ASCUS, LSIL) hastalarında anormal kolposkopi bulgusu % 80, gebe grubunda ise % 100 dür. Anormal smearlı hastalarda anormal kolposkopi bulguları arasındaki ilişki jinekolojik grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmıştır. Gebe grubunda fark anlamsızdır. Bu durum jinekolojik hasta grubunda kolposkopideki anormalliğin smear'e yansımalarının doğruluk payının fazla olduğunu, gebelerde ise hormonal etkilerle yorumlamanın daha zayıf olduğunu göstermektedir.

En az bir kez sezeryan ile doğum yapan hastaların oranı %33, normal doğum yapanların oranı ise % 67 olarak saptanmıştır. Doğum tipleri ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılmasında jinekoloji ve gruplarında anlamlı farklılık saptanmamıştır $p=0,459$ ($p>0,05$).

İlk koit yaşı ile anormal smear arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise gebelerde tespit edilen 1 ASCUS ve 1 LSIL sonucunun ikisinin de <20 yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir. 20 yaş üzerinde anormal smear bulgusu saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık oluşmasa da klinik açıdan anlamlıdır. Jinekoloji grubunda da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) ancak 20 yaş üzerinde LSIL oranı 2 kat fazladır (%66.7'e karşın %33.3)

Jinekoloji grubunda smear sonuçları ile yaş, ilk koit yaşı, sigara, OKS, HPV, parite sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gebe grubunda smear sonuçları ile OKS, parite sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Smear sonuçları ile

sigara ve HPV sonuçları arasında ise anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Sigara içen 3 hasta tespit edilmiş ve smear sonuçlarında normal smear sonucu izlenmezken; 2 inflamasyon, 1 LSIL sonucu saptanmıştır. LSIL sonucunun gebe grubunda 1 hastada tespit edilmiş olması ve bu hastanın da sigara içen grupta olmasından dolayı anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Gebe grubunda HPV saptanmayan 49 hastanın smear dağılımları 5 normal, 43 inflamasyon, 1 ASCUS'tur. Gebe grubunda 1 hastada HPV saptanmış ve bu hastanın smear sonucu ise LSIL olarak tespit edilmiş olmasından dolayı gebe grubunda HPV ile smear sonuçları karşılaştırılması anlamlı saptanmıştır.

Jinekoloji ve gebe grubunda histopatoloji sonuçları ile yaş grupları, sigara, parite, OKS, HPV sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Jinekoloji grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılmış ve Swede skor ile smear arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Swede skoru 0, 2 ve 3 olan hastaların smear bulgularında normal ve inflamatuvar değişiklik fazla saptanmıştır. Swede skoru 4, 5 ve 8 olan hastalarda ise hiç normal smear izlenmemiş, 6 inflamatuvar değişiklik, 2 ASCUS, 2 LSIL saptanmıştır. Smear bulgularında saptanan anlamlı farklılık Swede skorlamasında puanlar yükseldikçe smear sonuçlarının patolojik yönde değişmesine bağlıdır. Swede skoru ile histopatoloji arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Çünkü biyopsi sadece yüksek skorlu hastalardan alınmıştır.

Gebe grubunda Swede skor ile smear, histopatoloji sonuçları karşılaştırılmış ve Swede skor ile smear arasında tıpkı jinekolojik grup gibi anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Swede skoru 0, 2 ve 3 olan hastaların smear bulgularında normal ve inflamatuvar değişiklik fazla saptanmıştır. Swede skoru 5 olan hastalarda ise hiç normal smear izlenmemiş, 4 inflamatuvar değişiklik, 1 ASCUS, 1 LSIL saptanmıştır. Smear bulgularında saptanan anlamlı farklılık yüksek puanda smear sonuçlarının patolojik yönde değişmesine bağlıdır. Swede skor ile histopatoloji arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Çünkü biyopsi bunlarda da sadece yüksek skorlu hastalardan alınmıştır.

Gruplar arası Swede skorlarının karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nedeni olarak her iki grupta da az skora sahip hasta sayılarının fazla olması yorumlanmıştır.

ÖZET

Jinekolojik ve Gebe Populasyonunda Videokolposkopi ve Sitoloji ile Serviks Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Amaç: Jinekoloji polikliniğimize başvuran asemptomatik gebe ve jinekoloji hastalarında servikovajinal smear, HPV DNA, kolposkopi ve kolposkopik biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Asemptomatik 50 jinekolojik ve 50 gebe hastadan papsmear testi, vajinal kültür ve servikal HPV DNA taraması için örneklem alındı. Tüm hastalara rutin kolposkopi yapıldı. Kolposkopik derecelendirme Swede skorlama sistemine göre yapıldı. Gebelerde 5 ve üzeri puan alanlara, jinekoloji grubunda ise 8 ve üzeri puan alanlara punch biyopsi uygulandı. Hasta grupları, sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Jinekolojik popülasyonda yaş ortalaması $36\pm 8,04$, gebe popülasyonda ise 26.32 ± 5 olarak tespit edildi. Gebe grubunda ortalama gebelik haftası 12 hafta olarak tespit edildi (10-21 hafta aralığında) HPV pozitifliği jinekoloji grubunda %6, gebelerde %2 idi. Konvansiyonel kültürde üreme jinekoloji grubunda %14, gebe grubunda % 22 idi. Ayrıca, jinekoloji grubunda ASCUS %4, LSIL %6; gebe grubunda ise ASCUS %2, LSIL %2 idi. Gebe ve jinekoloji gruplarında toplam biyopsi oranımız %12'dir. Histopatoloji sonuçlarında malign veya premalign lezyonlar saptanmamıştır. Anormal smear bulguları ile anormal kolposkopi bulgularını irdeleyecek olursak jinekoloji grubunda anormal smear (ASCUS, LSIL) hastalarında anormal kolposkopi bulgusu % 80, gebe grubunda ise % 100 dür. Bununla birlikte, jinekoloji ve gebe gruplarında Swede skor ile smear sonuçları karşılaştırılmış ve anlamlı saptanmıştır. Histopatoloji sonuçları ise Swede skorları karşılaştırılmış ve her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yüksek Swede skorları ile anormal smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki vardır.

Sonuç: Papsmear tarama testinin sensitivitesinin merkezden merkeze değişmekte ve yalancı negatiflik oranı % 20'lere kadar çıkabilmektedir. Düşük grade'li lezyonlarda %6 progresyon olabileceği unutulmamalıdır. Gebelerde çok ciddi lezyonlar haricinde tüm invazif girişimler gebelik sonrasına güvenle ertelenebilir. Bu çalışmada, smear sonuçlarında anormallik saptanan (Atipik sitoloji) gebelerde, antenatal dönemde güvenli bir şekilde smear testi, servikal biyopsi, HPV örnekleme, kolposkopinin yapılabileceğini, şayet biyopsiler Sweede ya da Reid gibi skorlama sistemlerinin önerilerine göre alınırsa biopsi sayılarının oldukça azaltılabileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Kolposkopi, servikal intraepitelyal neoplazi, anormal papsmear, serviks kanseri

ABSTRACT

Uterin Cervical Evaluation and Management with Videocolposcopy and Smear in Gynecologic and Pregnant Population

Aim: This study is about the comparison of the cervicovaginal smear, HPV DNA, colposcopy and colposcopic biopsy results between asymptomatic pregnant and gynecologic patients who applied to our gynecology outpatient clinic.

Materials and Methods: The samples including papsmear test, vaginal culture, cervical HPV DNA screening were taken from both 50 asymptomatic gynecologic and 50 asymptomatic pregnant patients. Routine colposcopy was applied to all patients. Colposcopic classification was performed according to Sweede Scoring System. Punch biopsy was applied to pregnant patients who were given over 5 points and to gynecologic patients who were given over 8 points. The patient groups were compared in terms of the results.

Results: The average age in gynecologic population and in pregnant population was detected as $36\pm 8,04$ and 26.32 ± 5 respectively. The average pregnancy week was detected as 12 weeks (The range between 10-21 weeks) The positiveness of HPV was 6 percent in gynecologic patients and 2 percent in pregnant patients. Conventional culture positivity was 14 percent in gynecologic group and 22 percent in pregnant group. In addition, in the gynecologic group, ASCUS was 4 percent and LSIL was 6 percent; however, in the pregnant group, ASCUS was 2 percent and LSIL was 2 percent respectively. Our total biopsy rate was 12 percent in all groups. Malign or premalign lesions were not detected in histopathological results. When we happen to compare abnormal smear and colposcopic findings, in the abnormal smear (ASCUS, LSIL) patients found in gynecologic group, abnormal colposcopic findings are 80 percent; yet they are 100 percent in pregnant. Besides, Sweede scores and smear results were compared between two groups and it was detected significant statistically. Histopathological results and Sweede scores were compared between two groups and no significant correlation was detected in both groups. There is a significant correlation between high Sweede scores and abnormal smear results.

Conclusion: The sensitivity of papsmear screening test may change from center to center. In this test, false negative rate may increase up to 20 percent. It should not be forgotten that low grade lesions may be progressive at the rate of 6 percent. In pregnant population, all invasive intervention except for very serious lesions, can be postponed safely until the postpartum period. In this study we wanted to emphasize that in the pregnant patients who have abnormal smear results, we can safely perform smear test, cervical biopsy, HPV sampling and colposcopy in antenatal period. If biopsies are taken according to the suggestions of scoring systems such as Sweede and Reid, biopsy numbers can be reduced considerably.

Keywords: Colposcopy, cervical intraepithelial neoplasia, abnormal papsmear test, cervical cancer

KAYNAKLAR

1. Kumar P, Malhotra N. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition; 2006; 31-32, 409-422
2. Bozkurt S, Atasu T, Aydınlı K; Jinekolojik Onkoloji; ikinci baskı 1999; 177-189, 239-260
3. Atasü T, Sahmay S. Jinekoloji, 2000; 689.
4. Attar E, Ata B. Gomel'in Jinekolojisi. Nobel tıp kitabevi, 2007; 99-135.
5. Rock JA, Jones H.W. Te Linde's Operative Gynecology Dokuzuncu Basım (Türkçe basım). 2005; 1231-1254
6. Sankaranarayan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Gombe M, Sharma R, Dolo A, Shastri SS, Nacoulma M, Nayama M, Thara S, Lucas E, Muvonge R, Parkin DM; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in India and Africa. Int J Cancer. 2004; 110(6): 907-913.
7. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000; 5: 8-12
8. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Günes Kitabevi 2004; 1145-1163
9. Dısara P, Creasman W, Klinik Jinekolojik Onkoloji, Günes kitabevi 2003; 1-35
10. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıras MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce F. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Medical Network İnterapitelial serviks, vajen ve vulva hastalıkları 2006; 1326-1359
11. Berek. J.S, Berek & Novak' s Gynecology. 2008(17): 561-588
12. Atasü T, Aydınlı K; Jinekolojik Onkoloji; 2.baskı, Logos yayıncılık, ikinci baskı istanbul 1999; 178-259
13. Atasü T, Aydınlı K. Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi. Jinekolojik Onkoloji, Logos yayıncılık, İstanbul 1996; 13: 211.
14. Hill E.C, Pernoll M.L. Benign disorders of the uterine cervix.in: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. Eds. Decherney A.H, Pernoll M.L. Connecticut, Appelton & Lange, 8th edit. 1994; 731-743
15. Atasü T, Şahmay S; Jinekoloji; Nobel Tıp Kitabevi ikinci baskı 2001; 249-254
16. Burke L, Antonioli DA, Ducatman BS. Colposcopy and Pregnancy & Colposcopy and HPV. in: Colposcopy Text and Atlas. Eds, Burke L, Antonioli D.A, Ducatman B.S. California, Appleton & Lange, 1991; 153-175
17. Bozkurt S. Jinekolojik onkolojide servikovajinal sitoloji. In Atasü T, Aydınlı K editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. İstanbul: Logos, 1999: 191-219
18. Berek. J.S, Novak Jinekoloji Onüçüncü Baskı (Türkçe Basım). 2004; 471-505
19. Buckley CH, Butler EB, Fox H: Cervical intraepithelial neoplasia. Review article, J.clin Pathol 1982; 35(1):1-13

20. Schiffmon MH, Bover HM, Heover RN, Glass AG, Codell DM: Epidemiologic evidence showing that human Papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Articles Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 958-964
21. Disaia P, Hammond C, Spellacy W, Danforth *Obstetric and Gynecology*, Scott J, 2008: 989-1001
22. Decherney A, Goodwin T, Nathan L, Laufer N, Güncel *Obstetrik ve Jinekolojik Tanı ve Tedavi* 10. Baskı, 2010; 841
23. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. invazif serviks kanseri. In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*. 6th ed. Ankara: Günes Kitabevi, 2003: 53-111
24. Hatch KD, Hacker NF. İntraepitelial serviks, vagen ve vulva hastalıkları. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak jinekoloji*. 12th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998: 447-474
25. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-2129
26. Disaia AJ, Creasman WT, *Preinvazive disease of the cervix*. *Clinical Gynecologic Oncology*, Mosby inc. 6.th edition 2002; 1-33.
27. Basemen JG. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virology*. 2005; 32: 16-24.
28. Xavier Castellsague, Natural history and epidemiology of infection and cervical cancer, *Gynecologic Oncology*; volume 110, Issue 3, Supplement 2, September 2008; 4-7
29. Smith JS, Green J, Berrington de GA, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet* 2003; 361(9364): 1159–1167
30. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institue*. November 2002; 94(21); 1604-1613
31. Farley TMM, Rosenborg MJ, Rowe PJ et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1991; 330: 785
32. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2003; 7(3): 154-167
33. Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells: Reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer* 2001; 93: 16–22.
34. Kobelin MH, Kobelin CG, Burke L, Lavin P, Niloff JM, Kim YB. Incidence and predictors of cervical dysplasia inpatients with minimally abnormal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 356–359
35. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 421
36. Ayhan A, Simsek T. Gebelik ve Kanser. In *Kisnişçi HA, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu LS, editör. Gebelik ve kanser. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Günes Kitabevi, 1996: 506-518

37. Özbaşar D, Köse M, Meydanlı MM. Gebelik ve Jinokolojik Kanserler 2001: 996-100
38. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer CA Cancer J Clin 2002; 52: 342-362
39. Ozan H, TJOD - Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler 2005; 2: 35-40
40. Atasü T, Sahmay S. Jinekolojide eksofoliyatif sitoloji. Jinekoloji. 2nd ed. İstanbul: Logos, 2001: 91-102
41. Creasman W.T, Cancer and Pregnancy, Ann N Y Acad Sci; 2001; 943: 281-286
42. Baggish M.S. Colposcopy of the cervix, vagina and vulva. 1st Edition, A Comprehensive Textbook, 2003; 1-121
43. Denny L, The prevention of cervical cancer in developing countries, BJOG 2005; 112: 1204-1212
44. 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: 151-157
45. Wertlaka P. Results of AutoPap system-assisted and manual cytologic screening. A comparison. J Reprod Med 1999; 44: 11-17
46. Bergeron C. Quality Control of Cervical Cytology in High-Risk Women: PAPNET System Compared with Manual Rescreening. Acta cytology 2000; 44: 151-157.
47. Shingleton HM, Thompson JD. Cancer of the cervix. In John AR, Thompson JD, editörs. The Linde's Operative Gynecology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1413-1500
48. Evans H, Walker PG, Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia, Contemporary Clinical Gynaecology and Obstetrics 2002; 2: 217-227
49. Burchell AN, Winer RL, Sajose S, Franco EL, Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006; 24: 52-61
50. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine. 2006; 24 Suppl 1: 16-22
51. Schiffman M, Herrero R, Desalle R., the carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology 2005; 337(1): 76-84
52. Lorincz AT, Reid R. Human papillomavirus infection of the cervix, Obstet Gynecol 1992; 79: 328-337
53. Kurman RJ, Schiffman MH, Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia, Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 293-296
54. Tran-Thanh D et al. Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix, Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 129-134
55. Kanno MB, Nguyen RH, Lee EM, Zenilman JM, Erbelding EJ. The prevalence of abnormal cervical cytology in a sexually transmitted diseases clinic. Int J STD AIDS 2005; 16: 549-552
56. Smith JS et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1604-1613

57. Köse F. İntraepitelial serviks hastalıkları. In Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, editör. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Günes Kitabevi, 2004: 858-887
58. Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, Casini G, Harrison SC. Structure of small virus like particles assembled from the L1 protein of human papilloma virus 1. *Molcell* 2000; 5(3): 557-567
59. Coleman N, Birley Hd, Renton Am, Hana Nff: Immunological Events İn Regressing Genital Warts, *Am J Clin Pathol* 1994; 102(6): 768-774
60. Coppleson M, Reid B. The etiology of squamous carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 432-436
61. Munger K, The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci.* 2002; 7: d641-649
62. Galloway DA, Mcdougall JK. The disruption of cell cycle checkpoints by papillomavirus oncoproteins contributes to anogenital neoplasia, *semin Cancer Biol* 1996; 7; 309-315
63. Matsukura T, Koi S, Sugase M. Both epizomal and integrated forms of human papillomavirus type 16 are involved in invasive cancers. *Virology* 1989; 172: 63-72
64. Arvas M, Gezer A, Güralp O. Genital HPV enfeksiyonu ve koruyucu HPV asıları. *Türk Pediatri Arsivi.* Mart 2008. Cilt:43 Sayı:1
65. Hatch KD, *Handbook of colposcopy. diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infection: Little, Brown and Co* 1989; 7-19
66. Burghardt E. Assessment of colposcopic findings. *Colposcopy cervical pathology texbook.* Second edition. Newyork 1991; 14: 218.
67. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi birinci baskı* 1996; 885-887
68. Kärrberg C, Ryd W, Strander B, Brännström M, Rådberg T, Histological diagnosis and evaluation of the Swede score colposcopic system in a large cohort of pregnant women with atypical cervical cytology or cervical malignancy signs, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Aug; 91(8): 952-958
69. Conner EA, Blake DA, Parmley TH, Burnett LS, King TM, Efficacy of various locally applied chemicals as contragestational agents in rats, *Contraception.* 1976 May; 13(5): 571-582
70. Sopracordevole F, Cadorin L, Muffato G, De Benetti L, Parin A. Papanicolaou smear chances to be diagnostic for cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) with or without detectable HPV DNA at in situ hybridization analysis. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1993; 14: 336.
71. Greening SE. Errors in cervical smears: minimizing the risk of medicolegal consequences. *Monogr. Pathol.* 1997; 39: 16
72. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical cancer prevention: Toward cost-effective screening. 1997; 2(12): 1
73. Korn AP. Management of abnormal cervical/vaginal pap smears. *Medscape Womens Health.* 1996 March; 1(3): 1
74. Nanda K, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; 132(10): 810-819.

75. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 680-689
76. Lynge E, Poll P. Incidence of cervical cancer following negative smear. A cohort study from Maribo Country, Denmark. *Am J Epidemiol*. 1986; 124(3): 345- 352.
77. Chhieng DC, Elgert P, Cangiarella JF et al. Significance of AGUS Pap smears in pregnant and postpartum women. *Acta Cytologica* 2001; 45: 294–299
78. Saseini P, Castanon A & Cuzick J. Impact of cervical screening on young women: a critical review of the literature. NHS Cancer Screening Programmes 2010 (NHSCSP Publication No 31).
79. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1373–1380.
80. Freeman-Wang T, Walker P, Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Oct; 25(5): 653-665
81. Paraskeva E, Koliopoulos G, Kalantaridou S et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 67–69.
82. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 915–918
83. Hannigan EV, Whitehouse 3rd HH, Atkinson WD et al. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 450–455
84. Dunn TS, Ginsburg V & Wolf D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 577–580
85. Demeter A, Sziller I, Csapo Z et al. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *Eur J Gynecol Oncol* 2002; 23: 207–210
86. Tsuritani M, Watanabe Y, Kotani Y et al. Retrospective evaluation of CO(2) laser conization in pregnant women with carcinoma in situ or microinvasive carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68: 230–233.
87. Robinson WR, Webb S, Tirpack J et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 153–155
88. Mitsuhashi A & Sekiya S. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) during first trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71: 237–239
89. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284
90. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489–498
91. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E et al. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010; 117: 258–267.
92. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD et al. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999 Mar; 93(3): 359–362

93. Broderick D, Matityahu D, Dudhbhai M, Alter S, Histologic and colposcopic correlates of ASCUS pap smears in pregnancy, *J Low Genit Tract Dis.* 2002 Apr; 6(2): 116-119
94. Evans DM, Shelley G, Cleary B et al. Observer variation and quality control of cytodiagnosis. *J Clin Pathol* 1974 Dec; 27(12): 945–950
95. Connor JP. Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998 Jun; 25(2): 331–342.
96. Madej Jr. JG. Colposcopy monitoring in pregnancy complicated by CIN and early cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17(1): 59–65
97. Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(2): 78–81
98. Siddiq TS, Twigg JP & Hammond RH. Assessing the accuracy of colposcopy at predicting the outcome of abnormal cytology in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Jan 1; 124(1): 93–97.
99. Fairman A, Women with low-grade abnormalities on Pap smear should be referred for colposcopy, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 44: 252–255
100. Kohan S, Beckman EM, Bigelow B et al. The role of colposcopy in the management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *J Reprod Med* 1980 Nov; 25(5): 279–284
101. Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P & Loo C. Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy. *Gynecol Oncol* 1993 Jan; 48(1): 68–75
102. Flannelly G, The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 24 (2010); 51–60
103. McGee WB & Slate TA. Decidual reaction of the cervix; a review of 27 cases. *Calif Med* 1955 Apr; 82(4): 306–308
104. Ben-Arie A, Levy R, Lavie O et al. Conservative treatment of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004 Nov; 104(5 Pt 2): 1129–1131
105. Fauci JM, Schneider KE, Referral patterns and incidence of cervical intraepithelial neoplasia in adolescent and pregnant patients: the impact of the 2006 guidelines, *J Low Genit Tract Dis.* 2011 Apr; 15(2): 124-127
106. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004; 102: 228-232
107. Wright TC Jr, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 346–355
108. Yang KY, Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy, *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Sep; 55(3): 838-848
109. Ahdoot D, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 1116–1120
110. Brinton LA, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol.* 1989;130: 486–496.

111. Clavel C, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001; 84: 1616–1623
112. Jain AG, Higgins RV, Boyle MJ. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 298–302.
113. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 3–9.
114. Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 306–310
115. Murta EF, de Andrade FC, Adad SJ, de Souza H. Low-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy: conservative antepartum management. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; 25: 600–602
116. Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87: 1296–1300
117. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with an ASCUS pap smear. *Acta Cytol* 2000; 44: 576–586
118. Nguyen HN, Nordqvist SRB: The Bethesda System and evaluation of abnormal pap smears. *Semin Surg Oncol* 1999;16: 217–221
119. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 1–7
120. Genest DR, Dean B, Lee KR, Sheets E, Crum CP, Cibas ES. Qualifying the cytologic diagnosis of “atypical squamous cells of undetermined significance” affects the predictive value of a squamous intraepithelial lesion on subsequent biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122: 338–341
121. Kaminski PF, Lyon DS, Sorosky JI, Wheelock JB, Podczaski ES. Significance of atypical cervical cytology in pregnancy. *Am J Perinat* 1992; 9: 340–343
122. Michael C, Esfahani F. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 99–107
123. Woodrow N, Permezel M, Butterfield L, Rome R, Tan J, Quinn M. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38: 161–165
124. Strander B, Ellstrom-Andersson A, Franzen S, Milsom I, Radberg T. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84: 1013–1017
125. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 153: 611–618
126. Carriero C, Di Gesu A, Conte R, Ferreri R, Loizzi P. Grading colposcopic appearance: paired comparison between two methods for differentiating benign papillomaviral infection from high-grade dysplasia of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;34: 139–144
127. Stellato G, Paavonen J. A colposcopic scoring system for grading cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16: 296–300

128. Stafil A. New nomenclature for colposcopy. Report of the committee on terminology. *Obstet Gynecol.* 1976;48: 123–124
129. Champion MJ, Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993;20: 153–163
130. Coppleson M, Reid BL. A colposcopic study of the cervix during pregnancy and the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1966;73: 575–585
131. Soutter WP, Wisdom S, Brough AK, Monaghan JM. Should patients with mild atypia in a cervical smear be referred for colposcopy? *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93: 70–74.
132. Walker EM, Dodgson J, Duncan ID. Does mild atypia on a cervical smear warrant further investigation? *Lancet.* 1986; 2: 672–673
133. Hall S, Wu TC, Soudi N, Sherman ME. Low-grade squamous intraepithelial lesions: Cytologic predictors of biopsy confirmation. *Diagn Cytopathol.* 1994; 10: 3–9
134. Kirby AJ, Spiegelhalter DJ, Day NE *et al.* Conservative treatment of mild/moderate dyskaryosis: long-term outcome. *Lancet.* 1992; 339: 828–831
135. Robertson JJ, Woodend BE, Crozier EH, Hutchinson J. Risk of cervical cancer associated with mild dyskaryosis. *BMJ.* 1988; 297: 18–21
136. Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Wilander E, Bergstrom R, Adami HO. Efficiency of organised and opportunistic cytological screening for cancer in situ of the cervix. *Br J Cancer.* 1995; 72: 498–505
137. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet.* 1987; 1: 1247–1249
138. Lonky NM, Navarre GL, Saunders S, Sadeghi M, Wolde- Tsadik G. Low-grade Papanicolaou smears and the Bethesda system: a prospective cytohistopathologic analysis. *Obstet Gynaecol.* 1995; 85: 716–720
139. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynaecol* 1998; 91: 973–976
140. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 946–954
141. Nasiel K, Roger V, Nasiel M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynaecol.* 1986; 67: 665–669
142. Carmichael JA, Maskens PD. Cervical dysplasia and human papillomavirus. *Am J Obstet Gynaecol.* 1989; 160: 916–918
143. Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Upper age limit for cervical screening. *BMJ.* 1993; 306: 356–360
144. Fletcher A, Soutter WP. Cytological surveillance for mild cervical dyskaryosis. *Lancet.* 1992; 340: 553
145. Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML *et al.* The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13: 182–185

146. Paçarada M. Factors associated with pathologic colposcopic and cytologic changes in 500 clinically asymptomatic women, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 108 (2010); 7–11
147. Claas EC, Melchers WJ, Niesters HG, van Muyden R, Stolz E, Quint WG. Infections of the cervix uteri with human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. *J Med Virol* 1992; 37(1): 54–57
148. Perovic M, Berisavac M, Kuljic-Kapulica N, Jovanovic T. Correlation between atypical colposcopy findings and detection of human papillomavirus (HPV) infection of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(1): 42–44.
149. Dolman G, Should the Pap smear be repeated at the first colposcopy visit?, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 45: 514–517
150. Zardawi IM, Rode JR. Clinical value of repeat Pap smear at the time of colposcopy. *Acta Cytol* 2002; 46: 495–498
151. Noller KL. When one more Pap smear is one too many. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 1–2.
152. Spitzer M, Ryskin M, Chernys AE, Shifrin A. The value of repeat smear at the time of initial colposcopy. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 3–7
153. Martin JT, Do women comply with recommendations for Papanicolaou smears following colposcopy? A retrospective study, *J Midwifery Womens Health*. 2008 Mar-Apr;53(2): 138-142