

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL BAKIRKÖY DOKTOR SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**REİD KOLPOSKOPİ ENDEKSİ'NİN HİSTOPATOLOJİK
BULGULAR İLE UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. IŞIK KABAN

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Murat Ekin

İSTANBUL

MAYIS 2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımın 1 yıllık süresini geçirdiğim, aralarına sonradan katılmama rağmen bana içtenlikle yaklaşan herkese teşekkürü bir borç biliyorum.

Hastanemizde asistanları candan destekleyen ve çalışmak için yüreklendiren Başhekim, Sayın Uzm. Dr. Zafer Çukurova'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübe sahibi olmam için sonsuz emeği geçen değerli hocam Sn. Doç. Dr. Levent Yaşar başta olmak üzere tez danışmanım Klinik Eğitim görevlimiz Op.Dr. Murat Ekin'e; tezim ve tüm bilimsel çalışmalarında hep desteğim olan başasistanım Op. Dr. Hüseyin Cengiz'e teşekkürlerimi sunarım.

Sabır ve anlayışla tecrübelerini aktarmaya çalışan, cerrahi nosyonumu kazanmamda büyük katkıları olan, uzmanlarım Op. Dr. Mehmet Can Keven'e, Op. Dr. İsa Aykut Özdemir'e, Op. Dr. Hakan Güraslan'a ve tüm uzmanlarıma ayrıca huzurlu bir asistan ortamında çalışma zevkini bana yaşatan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize, istatistik analizleri yapan değerli arkadaşım Esin Avcı'ya candan teşekkürlerimi sunuyorum.

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime,

Beş yıl önce Vakıf Gureba Hastanesinde mesleğime beraber adım attığım şu an ayrı şehirlerde çalışsak da desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Op. Dr. Alpaslan Kaban'a

Ve bu dünyadaki en değerli varlığım sevgili kızım Bilge'ye sonsuz teşekkürler.

Dr Işık Kaban

Mayıs 2012

KISALTMALAR

HGCIN High grade cervical intraepithelial neoplasia

LGCIN Low grade cervical intraepithelial neoplasia

HGSIL High grade cervical intraepithelial lesion

LGSIL Low grade cervical intraepithelial lesion

ECC Endocervical curetage

CIN Cervical intraepithelial neoplasia

PNL Polimorf nüklear lökosit

LEEP Loop diathermy excision

ASC-US Atypical squamous cell of undetermined significance

ASC-H Atypical squamous cell cannot exclude high grade Squamous lesion

AGUS Atypic glandular cells of undetermined significance

HPV Human papilloma virüs

RKE Reid kolposkopik endeks

RCI Reid Colposcopic Index

SKB Skuamokolumnar bileşke

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists

VIAM Magnifiye vizüel inspeksiyon

FDA Food and drug administration

CIS Karsinoma insitu

DES Dietilstilbestrol

ASCCP The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

TABLULAR

Tablo 1. Kolposkopi Terminolojisi

Tablo 2. Kolposkopik Endeks

Tablo 3. Smear Testine Göre Yaş ve Gravida'nın Değerlendirilmesi

Tablo 4. Smear Testinin, Kolposkopik Reid Endeksi ve Histopatolojik Sonuçlarla Uyumu

Tablo 5. Kolposkopik Reid Endeksi İle Histopatolojik Sonuçların Uyumu

Tablo 6. Kolposkopik Reid Endeksi İle Histopatolojik Sonuçların İlişkisi

Tablo 7. Kolposkopik Reid Endeksi İle Histopatolojik Sonuçların Uyumunun Değerlendirilmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1 . Serviksin anatomisi.

Şekil.2 . Çok katlı skuamoz epitel (x20)

Şekil 3 . Kolumnar Hücreler

Şekil 4 . Kolumnar Epitelin Kript Yapıları

Şekil 5 . Skuamo-kolumnar Bileşke

Şekil 6 . Squamokolumnar Bileşke'nin değişik kadın reproduktif dönemlerindeki görünümü

Şekil 7 . Skuamoz Metaplazinin Gelişimi

Şekil 8 . CIN' de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması

Şekil 9 . CIN 1

Şekil 10 . CIN 2

Şekil 11 . CIN 3

Şekil 12 . Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması.

Şekil 13 . Serviksdeki hücresel anormallik dereceleri

Şekil 14 . Histoloji iyi diferansiye invaziv adeno-karsinom. Servikal kripleri örten malign hücreler x20.

Şekil 15 . Histoloji Keratinize iyi diferansiye invaziv skuamoz hücreli karsinom. Stromanın malign hücre tabakaları tarafından infiltrasyonu x10.

Şekil 16 . Konvansiyonel yöntem

Şekil 17 . Sıvı bazlı yöntem

Şekil 18 . Kolposkopide kullanılan malzemeler

Şekil 19 . Asetowhite boyanmış epitel

Şekil 20 . İltihaplı serviks

Şekil 21 . Mozaik yapı

Şekil 22 . Puntuasyon

Şekil 23 . Araştırmaya Katılan Kişilerin Yaş Aralıklarına Göre Yüzdesi

Şekil 24 . Pelvik enfeksiyon Geçirme Yüzdeleri.

Şekil 25 . Korunma Yöntemlerine Göre Yüzdeler.

Şekil 26 . Vajinal Akıntı Durumuna Göre Yüzde

Şekil 27 . Smear Testi Sonucuna Göre Yüzde

Şekil 28 . Smear ile Histopatoloji Sonuçlarının Dağılımı

Şekil 29 . Biyopsi sayılarına Göre Yüzde

Şekil 30 . Endoservikal küretajla parça alınanların yüzdeleri

ÖZET/SUMMARY

Amaç: Kolposkopi Hinselmann tarafından tanımlandığından beri, yine Hinselmann tarafından belirlenen temel kurallara göre kullanılmaya devam etmektedir. Serviks üzerinde bazı spesifik lezyonların kolposkopi sayesinde tanımlanması ve bu lezyonların servikal preinvazif ya da invazif hastalıkla olan ilişkisi kolposkopiye daha da önemli hale getirmiştir. Bundan yıllar sonra Reid ve Scalzi kolposkopik muayene esnasında lezyonun şiddetini tarif etmek için bir skorlama sistemi belirlemiş ve bu skorlama sisteminin histoloji sonuçları ile yüksek derecede uyum içinde olduğunu çalışmaları sonucunda vurgulamışlardır. Bu nedenle kolposkopik muayenede en şiddetli lezyonu yakalayabilme, buradan biyopsi alma ve bu sayede invazif hastalığı dışlama kolposkopist için başarı sayılmıştır. Bu çalışma; kolposkopik muayenede Reid indeksini kullanılarak yapılan tahminin histolojik sonuçla arasındaki uyumu araştırmayı hedeflemektedir.

Materyal Ve Metod: Haziran 2011-Eylül 2011:tarihileri arasında Bethesda sınıflamasına göre anormal smear sonucu olan, postkoital kanama şikayeti olan, servikal muayenede şüpheli lezyon görülmüş 121 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara kolposkopi yapıldı. Kolposkopik muayende RKE kullanılarak displazi derecesinin tahmini benign, CIN-1, CIN-2, CIN-3 şeklinde sınıflandırıldı. Kolposkopik muayenesi yetersiz olanlar ve servikal kanser şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Smear sonucu LGSIL, HGSIL olan olgulara ve kanama tarifleyen olgulara ECC (Endocervical Canal Curettage) yapıldı. Histoloji sonuçları da benign, CIN-1, CIN-2 ve CIN-3 şeklinde bildirildi.

Bulgular: RKE'ye göre hastaların %60'ı benign, %27.6'sı CIN 1, %5.7'si CIN 2, %6.7'si CIN 3; histopatolojiye göre hastaların %62.9'u benign, %25.7'si CIN 1, %3.8'i CIN 2, %7.6'sı CIN 3'dür. RKE ile histopatoloji arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır($p>0.05$).

Tartışma: RKE kullanılarak yapılan displazi tahmini ile kesin histoloji sonuçlarındaki displazi arasında yüksek derecede uyum vardır. Uyum özellikle anormal smear sonucu HGSIL olan olgularda daha belirgindir. Kolposkopi bir sekonder tanı testi olarak anormal smear sonucu olan olgularda servikste en şüpheli alanı belirlemede ve lezyondaki displazi derecesini tahmin etmede yararlıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolposkopi, Reid indeksi, Histoloji

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kadın kanseridir ve serviks kanseri nedeni ölümlerin %85'i gelişmekte olan ülkelere bildirilmiştir (1). Dünyada kadınlar arasında rahim ağzı kanseri tüm kanserlerin yüzde 12'sini kapsar ve üçüncü en sık görülen kanserdir (1). 2005 yılı WHO (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre, %90'ı gelişmekte olan ülkelere olan 500000'in üzerinde yeni serviks kanseri olgusu vardır. %95'i gelişmekte olan ülkelere 260000 serviks kanseri nedeni ölüm bildirilmiştir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki insidans farkı meme ve serviks kanseri olguları oranlarıyla açıklanabilir. 2000 yılında 5 yıl içinde gelişmiş ülkelere bildirilmiş 1401400 serviks kanseri olgusu ve 3860300 meme kanseri olgusu ile karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelere bu oran 1064000 ve 1522000 idi (2).

Yetmiş yıldan fazla süredir serviks kanseri ve servikal intraepitelyal kanser için etkin stratejiler sayesinde bu hastalığa bağlı ölümlerin insidansı önemli ölçüde azalmıştır (3,4). Buna rağmen servikal sitoloji, HPV-DNA testi ve kolposkopi gibi standart yöntemlerin ekonomik nedenler ve diğer altyapı sorunları nedeni ile gelişmekte olan ülkelere uygulanması mümkün olmamaktadır. Sağlık kaynakları ülkelere arasında ve ülke içinde hastalık yükünün değişken olması nedeni ile genel tarama stratejileri oluşturmanın zorluğuna dikkat çekmektedir.

Serviks kanserinin uzun bir latent periyodu vardır ve pap smear, HPV-DNA testi, asetik asit ve lugol ile kolposkopik gözlem gibi erken tarama metotlarıyla kolaylıkla önlenmektedir (5). Bununla birlikte kolposkopi tanıda altın standarttır (6). Kolposkopi eğitim ve deneyim gerektiren görsel bir tekniktir. Bu teşhis aracındaki sınırlayıcı faktör yöntem güvenilirliğinin direkt operatörün tecrübesine bağlı olmasıdır. Bu nedenle doğruluğunu sağlamak için kolposkopistin uygun sertifikasyon alması ve işleme uygun bir derecelendirme sisteminin dahil edilmesi gerekir (7).

1940' lı yıllarda George Papanicolaou Smear testini keşfetmiş ve bunun 60' lı yıllarda ABD de kullanımı ile invaziv servikal kanser 100.000 de 23'den 9' a, kansere bağlı ölümler 100.000 'de 15'den 3'e düşmüştür. Bununla beraber insitu kanser oranı 100.000'de 1'den 29'a yükselmiştir (8). Fakat servikal kanserin taramasında primer basamağı oluşturan

Pap testin sensitivitesi % 50'den daha az ve CIN (cervical intraepitelyal neoplazi) ya da invaziv kanseri atlama potansiyeli ise %35'in üstünde olması, kolposkopinin önemli bir tanı aracı olarak devreye girmesini sağlamıştır (9).

Kolposkopi, Hinselmann tarafından nasıl kullanıldıysa Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde hala aynı şekilde kullanılmaktadır. Bu şekilde kullanılan kolposkopi servikal premalign hastalığı belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir, fakat spesifitesi düşüktür (10, 11, 12, 13, 14).

Bu nedenlerden dolayı kolposkopinin servikal hastalığın derecesini tahmin etmeye yardımcı bir yöntem olduğu ve anormal smear sonuçlarının değerlendirilmesinde anahtar role sahip olduğu belirtilmektedir (15, 16). Bununla beraber skuamokolumnar bileşke ve transformasyon zonunun görülmediği olgularda yararı tartışmalıdır (17).

Reid ve Scalzi histolojik tanıyı belirlemek için dört özellikten oluşan bir skorlama sistemi önerdiler. Reid indeks sisteminde; lezyonun marjini, rengi, damarlanmanın varlığı ile tipi ve iodin tutma derecesine göre belirlenmektedir. Ayrıca bu araştırmacılar kendi indekslerine göre yaptıkları değerlendirmede histoloji sonuçları ile yüksek derecede korelasyon olduğunu bildirdiler (18).

Carriero ve meslektaşları da Reid ve Scalzi'nin çalışmasına benzer çalışmalarında; indeksin düşük derecede lezyonlar için zayıf ama iyi korelasyon sağladığını bildirdiler (19). Benzer çalışmalar da olguların % 80'inde histoloji ile korelasyon olduğundan bahsetmişlerdir (20,21).

Reid ve Scalzi Reid Kolposkopik Endeks (RCI)'ini kolposkopiye daha az subjektif bir tanı aracı haline getirmek için önermiştir (15). Bu çalışmada da amaç kolposkopinin tanısal etkinliğini değerlendirmek ve Reid Kolposkopi Endeksi (RKE) kullanılarak elde edilen kolposkopik gözlemin histopatoloji ile uyumunu araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Servikal Anatomi Ve Histoloji

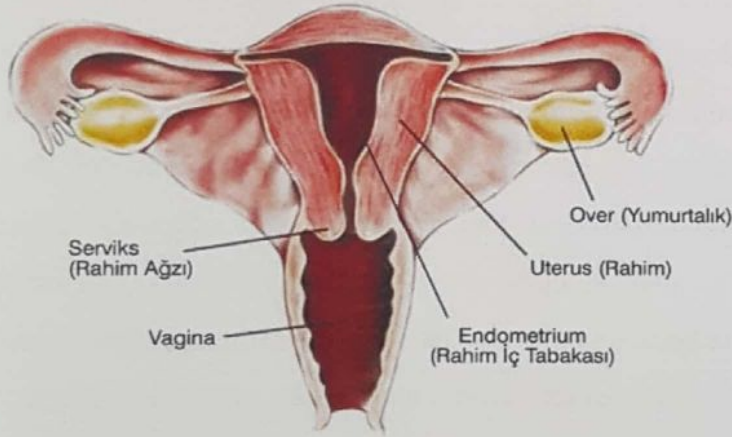
İntrauterin hayatın 6-7. haftalarında Müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan Müllerian kanal kolumnar epitelle döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamöz metaplazi ile skuamöz epitele dönüşmeye başlar (22). Bu dönemdeki kolumnar epitel-yassı epitelyum sınırına, orijinal skuamokolumnar bileşke (SKB) denir. Doğumdan sonra (özellikle menarştan sonra) uyarılara (travma, hormonal faktörler, PH değişiklikleri, enfeksiyonlar vs.) yanıt olarak skuamöz metaplazi oluşur. Bu yeni oluşmuş sınıra da fizyolojik SKB denir. İşte orijinal SKB ile fizyolojik SKB arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir ki; serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının bu bölgeden oluştuğu bilinir (23-25).

Serviks, uterusun fibromusküler olan alt bölümüdür. Silindirik veya konik şekilli olup 3-4 cm uzunluğunda, 2,5 cm çapındadır. Pelvis duvarı ve serviksin lateral ve arka bölümü arasında uzanan kardinal ve uterosakral ligamentlerle desteklenir. Alt yarısına portio vaginalis adı verilir ve ön duvarı ile üst vajen içine uzanır. Portio vajene orificium externa ile açılır. Serviksin boyutları ve şekli yaşa, pariteye ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Multipar kadınlarda hacimli görünümündedir ve eksternal os geniş, enlemesine yarık şeklindedir. Nulliparlarda eksternal os, küçük sirküler bir açıklık şeklindedir. Supravajinal kısım internal os seviyesinde uterus korpusunun muskuler kısmıyla birleşir. Serviksin eksternal osa doğru olan kısmına ektoserviks denir. Spekulum muayenesi ile görüntülenebilen kısımdır. Eksternal osun proksimalindeki kısma ise endoserviks denir ve görülebilmesi için eksternal orifisyumun dilate edilmesi gerekir. Eksternal ve internal os arasında bulunan ve uterin kavite ve vajen arasındaki bölüme endoservikal kanal denilir. Uzunluğu ve eni yaşa ve hormonal duruma göre değişir. Reprodüktif çağda en geniş halindedir ve 6-8 mm. enindedir. Vajinal kavitede serviksi çevreleyen boşluğa vajinal forniks adı verilir. Serviks ile lateral vajinal duvar arasındaki kısmına lateral forniks, serviks ile ön ve arka vajinal duvarlar arasındaki kısımlarına ise anterior ve posterior vajinal forniks adı verilir (Şekil 1).

Serviksin stroması, servikste uzanan ve plexus yapıları oluşturan vasküler, lenfatik ve sinir oluşumlarını içeren dens, fibromusküler bir yapıdadır. Serviksin artersel beslenmesi

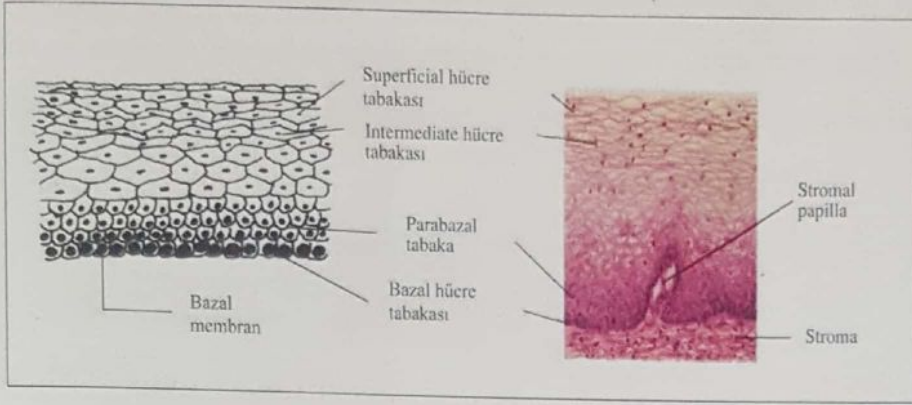
internal iliak arterden köken alan uterin arterin servikal ve vajinal dallarıyla sağlanır. Uterin arterin servikal dalları serviksin lateral kenarlarından saat 3 ve 9 hizasından aşağıya doğru inerler. Venleri arterlerine paralel seyrederek ve hipogastrik pleksusa drene olur. Lenfatik drenajı common, internal, eksternal iliak nodlar, parametrial ve obturator nodlar sağlar. İnervasyonu hipogastrik pleksustan sağlanır. Endoserviks sinir sonlanmaları açısından oldukça zenginken, ektoservikste ise sinir sonlanma noktaları azdır.

Bu nedenle biyopsi, elektrokoagülasyon, kriyoterapi gibi işlemler bazı hastalar tarafından lokal anestezi ile iyi tolere edilebilir. Endoserviks sempatik ve parasempatik lifler açısından da daha zengindir ve bu nedenle de dilatasyon & küretaj esnasında vasovagal reaksiyon gelişebilir.



Şekil 1. Serviksin anatomisi.

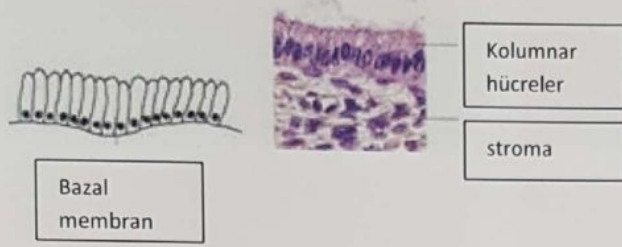
Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; skuamokolumnar bileşimde birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitel. skuamöz epitel ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre(26-31) tabakasından oluşur (Şekil 2). Gözle muayenede soluk pembe renkli görünür. Koyu boyanan, büyük çekirdekli ve küçük sitoplazmalı, yuvarlak bazal hücrelerden oluşan tek tabakalı bir bazal membran içerir.



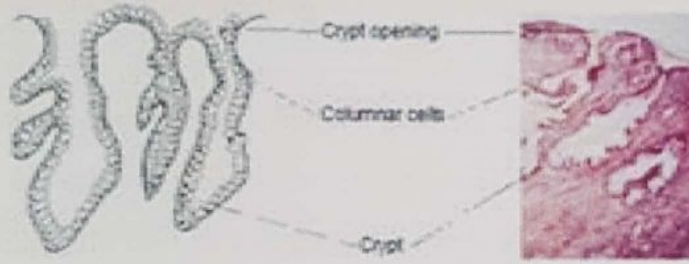
Şekil 2. Çok katlı skuamöz epitel (x20)

Bazal membran, epiteli altındaki stromadan ayırır. Bazal hücreler parabazal, intermediate ve süperfisial tabakaları oluşturmak için bölünür ve farklılaşırlar. Bazal tabakadan süperfisial tabakaya doğru gittikçe hücreler, sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde küçülme, böylece de protein içeriklerinde azalma gösterirler. Asetikasit, geri dönüşlü olarak hücrel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetikasit uygulanması, süperfisial hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimine neden olmaz. İntermediate ve süperfisial tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır. Postmenopozal dönemde, skuamöz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamazlar, böylece skuamöz epitel ince ve atrofik hale gelir. Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir (Şekil 3). Gözle muayenede damarlı, kırmızı renkli görünür, çünkü tek katlı hücre tabakası alttaki stromanın renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyonlar olur. Kolumnar hücreler serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgırlarlar. Üst sınırd, korpus uterinin alt kısmının endometriyal hücreleriyle birleşirler. Alt uçta ise, skuamo-kolumnar bileşkede, skuamöz hücrelerle birleşirler. Reprodüktif duruma göre ektoserviks üzerinde uzanımları farklılık gösterir. Kolumnar epitelyum kanal içerisinde düz olarak uzanmaz ve kanal içerisine multiple longitudinal papiller projeksiyonlar yapar. Bu yapı, endoservikal kript (endoservikal gland) formasyonu ile sonuçlanan, stromada invajinasyonlar oluşturur (Şekil 4). Kriptler serviks yüzeyinden 5-8 mm uzaklıkta olabilir. Mukozal katlantı ve

kriptlerden oluşan bu kompleks yapı, gözle muayenede kolumnar epitele pürüzlü görünüm verir. Kolumnar epitelde glikojenizasyon yoktur. İntrasitoplazmik glikojen yokluğundan dolayı lugol sonrası renk değişimi olmaz veya iyodin solüsyonu ile hafifçe lekelenir.



Şekil 3. Kolumnar Hücreler



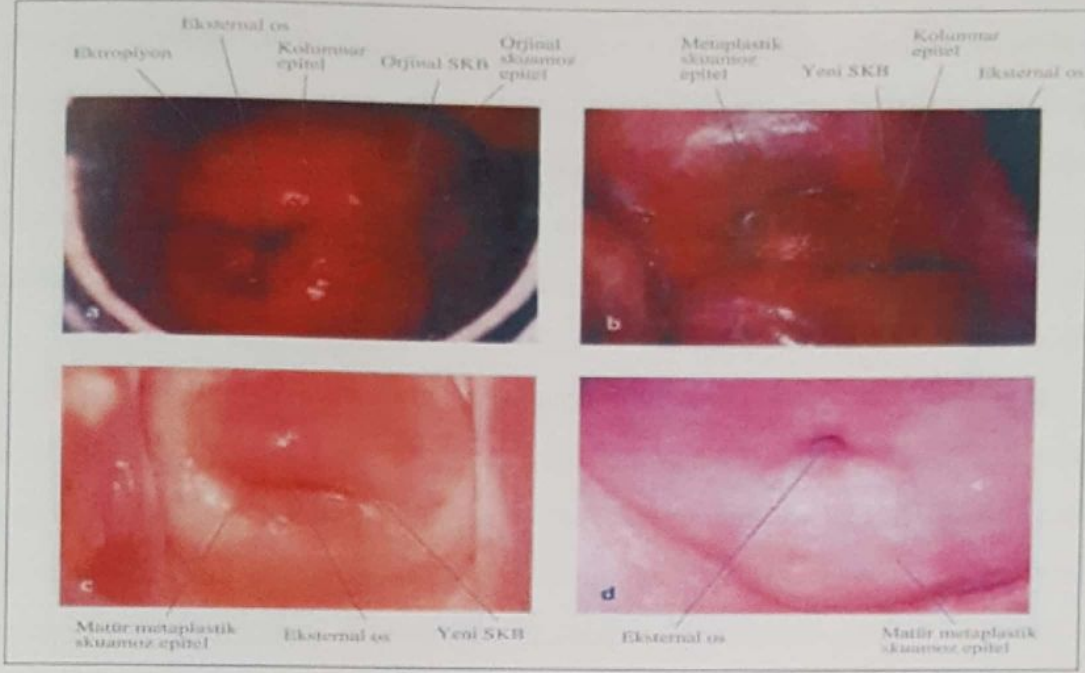
Şekil 4. Kolumnar Epitelin Kript Yapıları

Skuamokolumnar bileşke(SKB); çok katlı yassı epitel ile kolumnar epitelin birleştiği yerdir ve keskin bir sınır olarak görünür(Şekil5).



Şekil 5. Skuamo-kolumnar Bileşke

Eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, gebelik gibi çeşitli fizyolojik durumlara bağlı olarak değişir (Şekil 6). Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve Reprodüktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoservikste kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna yol açar ve ektropiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle, Reprodüktif çağda ve gebelikte skuamokolumnar bileşke ektoservikste ve eksternal osa uzak yerleşmiştir.



Şekil 6. (a) Erken Reprodüktif dönemde, genç bir kadında orijinal SKB, external ostan uzakta yer almaktadır. (b) Yeni SKB, 30 yaşlarındaki kadınlarda external osa yakın yerleşmiştir. (c) Perimenopozal dönemde SKB external osta bulunmaktadır. (d) Postmenopozal kadında yeni SKB görülememekte, endoservikse çekilmiş bulunmakta. Matür metaplastik skuamöz epitel ektoserviksin çoğunu kaplamaktadır.

Dışa dönen kolumnar epitel, asidik vajen ortamı ile karşılaştığında, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamöz epitel tarafından yerinin alınmasına yol açar. Bir kadın Reprodüktif yaşamında Perimenopozal yaş gurubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında skuamokolumnar bileşke endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve gözle muayenede görülemez. Çocukluk çağında ve perimenarş döneminde orijinal skuamokolumnar bileşke eksternal osa çok yakın yerleşimlidir. Puberteden sonra ve Reprodüktif dönemde östrojen etkisiyle genital organlar büyür. Serviks büyür ve genişler, endoservikal kanal uzar. Bu, endoservikal kanalın alt bölümündeki kolumnar epitelin ektoservikse eversiyonuna neden olur. Ektropiyon veya ektopi olarak adlandırılan bu durum visual muayenede kırmızımsı renk olarak göze çarpar. Bazen bu durum erozyon veya ülser olarak

yanlış değerlendirilir. Böylece orijinal bileşke eksternal os'tan uzak olarak lokalize olur. Ektropiyon gebelikte daha belirgindir. Ektropiyon durumunda kolumnar epitelin mukusu, vajinal asiditeye karşı tampon işlevi yapar. Asidite er geç bir destrüksiyona yol açar ve kolumnar epitel metaplastik epitelyuma dönüşür. Metaplazi, bir epitel tipinin diğeriyle yer değiştirmesi anlamına gelir. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde (Reprodüktif dönem, gebelik sonrası) onkojenlerle karşılaşma (özellikle HPV) CIN gelişmesinde önemlidir (32).

Metaplastik süreç sıklıkla orijinal skuamo-kolumnar bileşkeden başlar ve menopoza kadar Reprodüktif dönem boyunca sentripedal olarak eksternal osa doğru uzanır. Böylece yeni oluşan metaplastik skuamöz epitel ile ektoserviksteki eversiyone kolumnar epitel arasında yeni skuamokolumnar bileşke oluşur. Reprodüktif çağdan Perimenopozal yaşlara geçiş sırasında yeni skuamokolumnar bileşke ektoserviksten eksternal os'a doğru yönelir. Premenopozal dönemden, menopozun başlangıç dönemlerine geçişte, östrojen eksikliği nedeniyle serviks daralır, kısalır. Bunun neticesinde yeni skuamo-kolumnar bileşkenin eksternal os hizasına seyri hızlanır ve endoservikal kanal içerisine girer. Postmenopozal kadınlarda yeni skuamo-kolumnar bileşke sıklıkla visual muayenede görülemez.

Ektropiyon / Ektopi: Ektropiyon veya ektopi ektoservikte, eversiyone olmuş endoservikal kolumnar epitel olması durumudur. Ektoservikte, eksternal os çevresinde büyük kırmızımsı alan şeklindedir. Eversiyon daha çok ektoserviksin ön ve arka dudaklarında görülür. Ektropiyon kadın hayatında normal bir durumdur. Bazen kolumnar epitelyumun vajinal fornikslere uzandığı da görülebilir. Ektropiyonda kolumnar epitel kripleri ve stromal destek dokusuyla tam olarak yer değiştirir.

2.2 Serviksin Embriyolojisi

Kadında genital kanal, başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır.

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

Müller kanalları orta hatta birleşerek uterovajinal taslağı meydana getirirler. Tuba, uterus ve vajina 1/3 üst kısmı bu taslaktan gelişmiştir. Serviks epiteli, uterovajinal taslağın alt kısmından oluşmuştur. Serviksin intravajinal kısmı (portio vaginalis, exocervix) çok katlı skuamöz epitelle döşeli olup temelde vajen epiteli ile özdeştir. Portio vaginalisin çok katlı skuamöz epiteli, geleneksel olarak bazal, parabazal, intermediate ve süperfisyel olarak adlandırılan çeşitli katlardan oluşmuştur (33). Bazal kat tek sıralı küçük veya alçak

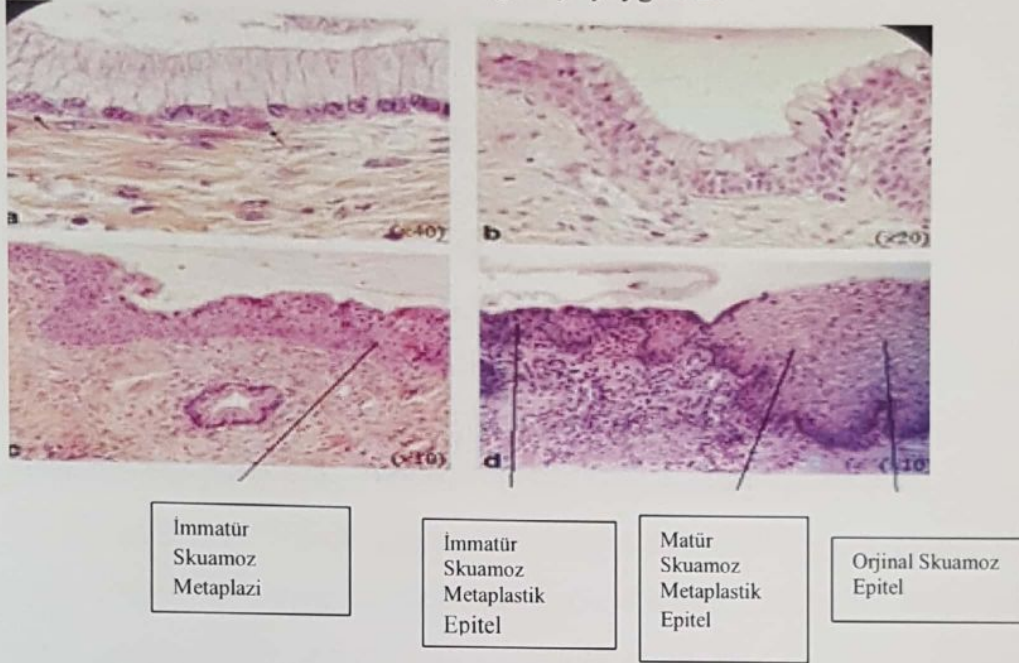
silindirik, iri çekirdekli hücrelerden oluşup (26) ince bir bazal membran üzerine oturur. Aktif mitoz bazal tabakada gerçekleşir.

İri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşan çok sıralı parabazal hücre tabakası ve sitoplazmalar glikojenden zengin, vakuolizasyon içeren, yassılaşılmaya başlamış hücre sıralarından oluşan intermediate (26) katlar birlikte delikli hücre katını oluştururlar ki bu epidermisin aynı katıyla analogtur (33). Yassılaşılmış, bol sitoplazmalı, küçük piknotik çekirdekli, keratinizasyon gösteren hücrelerden oluşmuş süperfisyel hücre (26) tabakasının kalınlığı östrojen stimülasyonunun derecesine bağlı olarak değişir. Epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar ve atrofik vajinitisteki östrojenin tedavi edici etkisinden sorumludur. Portio vaginalisin normal epitelindeki glikojenin boyanması Schiller testinin temelini oluşturur (33). Endoservikal mukoza, dallanan katmanlar şeklinde düzenlenmiş olup (Plica palmatae) silindirik epitelle döşelidir. Tek sıralı olarak endoserviksi döşeyen bu epitelin ince, uzun, uniform yapıdaki hücreleri apokrin sekresyon yaparlar. Endoservikal guddeleri döşeyen epitel, yüzeyi döşeyen epitel ile aynıdır ve bu nedenle endoservikal mukus yapan sistem, glandüler bir yapı değil karmaşık bir şekilde kıvrılıp, katlanmış müsinöz bir zar olarak kabul edilir (26). Silindirik hücreler arasında yer yer salgı yapmayan titrek tüylü (siliyal) hücreler görülür. Bunların başlıca görevi, endoservikal mukusun yayılmasıdır. Endoservikal yüzey epiteli ile döşeli olan yarıklar, metaplastik olay ile tıkanıp kör tüneller oluşturabilirler. Lokalize mukus birikimi ile epitelyal kistik bir yapı ortaya çıkar bu yapıya Naboth Folikülü denir (26). Servikal stroma ise çok katlı kas lifleri ve elastik doku olan bağ dokusundan gelişir.

2.3 Servikal skuamöz Metaplazi

Eversiyone kolumnar epitelin yerine skuamöz epitelyumun geçmesi skuamöz metaplazi olarak adlandırılır. Bu olay, fiziksel, kimyasal veya enflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen selim bir reaksiyondur. Vajinal ortam Reprodüktif hayat boyunca ve gebeliklerde asidik bir ortamdır. Asiditenin skuamöz metaplazide rolü vardır. Asidite ile destrüksiyona uğrayan kolumnar epitelin yerine metaplastik skuamöz epitel şekillenir. Kolumnar epitelin asiditeye maruziyeti subkolumnar rezerv hücrelerini uyarır. Bu hücreler prolifer ve hiperplaziye uğrayarak metaplastik hücreleri oluştururlar.

Metaplastik süreçte, kuboidal şekilli, andifferansiye subkolumnar hücelere gerek vardır (Şekil 7). Bu hücelerin kaynağı bilinmemekle birlikte, asiditeye maruziyet neticesinde kolumnar epitelden geliştikleri görüşü yaygındır.



Şekil 7. skuamöz Metaplazinin Gelişimi a) Ok uçları subkolumnar rezerv hücelerini göstermektedir

b) Rezerv hücelerinin hiperplaziye uğrayarak subkolumnar olarak 2 tabaka halinde dizilimi.

c) Rezerv hücelerinin immatür skuamöz metaplastik hüceleri oluşturmuş daha ileri proliferasyon ve diferansiyasyonu. Glikojen üretimi ile ilgili belirti yok.

d) Matür skuamöz metaplastik hücelere. Orjinal skuamöz epitel ile ayrıtı edilemiyor.

Yine bu aşamada çok sayıda devamlılık gösteren veya lokal alanlar şeklinde metaplastik skuamöz hücelere görülebilir. Orjinal skuamöz epitelin bazal membranını yok etmeye, proliferasyon ve diferansiyasyon olmakta olan rezerv hücelere ile stroma arasında yeniden şekillendirmeye eğilimlidir. Metaplazi sıklıkla orjinal skuamöz epitelden başlar. Ancak bazen bu bileşkenin yakınından veya küçük adalar halinde uzağındaki kolumnar epitelden de başlayabilir. Süreç esnasında immatür epitel matür stratifiye skuamöz epitele dönüşür. Bu ikincisi, orjinal skuamöz epitele benzer. Arada rezidü kolumnar epitel alanları ve mukus vakuolleri ve glikojen içeren intermediate hücelere ileri aşama hücelere görülebilir. Bu nedenle lugol sonrası kahverengi veya siyah boyanma görülebilir. Matür skuamöz metaplastik epitelde Naboth kistleri denen kistler görülebilir. Bunlar birer retansiyon

kistleridir ve metaplastik epitelce kript açıklıklarının örtülmesinden kaynaklanır. Gömülen bazı kolumnar hücreler mukus sekresyonlarına devam ederler ve sonunda kistler dolar ve gerilir. Biriken mukus visual muayenede kistlerin fildişi veya sarımsı renkte görülmelerine neden olur. Kist içindeki kolumnar epitel yassılaştır ve eninde sonunda biriken mukusun etkisiyle yok olur.

Skuamöz metaplazi geri dönüşsüz bir süreçtir. Epitel bir daha kolumnar epitele dönüşmez. Serviksteki metaplazi, kolumnar epitelin direkt skuamöz epitele dönmeyip önce rezerv hücrelere yer bırakmalarından dolayı indirekt metaplazi olarak da adlandırılır. Metaplastik süreç farklı alanlarda farklı hızlarda seyrederek ve bu da kolumnar epitel içerisinde metaplastik epitel alanları şeklinde görünür. Yeni skuamo-kolumnar bileşkeye bitişik immatür metaplastik hücreler görülürken, matür metaplastik hücreler orijinal skuamokolumnar bileşkeye yakın bulunur. İmmatür metaplastik skuamöz epitelden sonra gelişim iki aşamada olur. Büyük çoğunlukta glikojen içeren matür metaplastik hücrelere dönüşüm görülürken, az oranda da atipik, displastik dönüşüm görülebilir. Onkojenik HPV virüslerinin immatür epiteli persistan enfeksiyonu ile atipik gelişim görülür. Bu hücrelerin kontrolsüz büyüme ve proliferasyonu anormal displastik epitele neden olabilir. Bunların bir kısmı normale gerileyebilirken, bir kısmı da persiste edebilir veya invaziv kansere ilerleyebilir.

Metaplazide evreler aşağıdaki gibidir: (27)

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

Evre II: Subsilindirik hücreler proliferasyon gösterir 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*".

Metaplazi Evrelerinin Kolposkopik Görünümleri:

Aktif metaplazi süreci boyunca, serviksin kolposkopik görünümünde sürekli bir değişim geçirir. Kolposkopik değişimin aşamalarını da evrelere ayırmak mümkündür (27).

Evre I: Üzüm salkımı gibi gözüken epitel villusu belirgin şekilde soluk renkli bir görünüm alır. Çünkü yüzey epiteli, tek sıralıktan çok sıralığa geçerken şeffaflığını yitirir ve stromal kapillerlerin kırmızılığı seçilemez olur.

Evre II: Yeni yassı epitelin oluşması ilerledikçe, yüzeyin düzgünlüğü artar, ancak henüz orijinal villus yapısı korunmaktadır.

Evre III ve IV: Villusların kaynaşması tamamlanır ve yüzey tamamen düzgün gözüktür.

Servikal Metaplazinin Önemi

Servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve tamamen selim bir olaydır. Ancak bugün bilinmektedir ki, servikal neoplaziye götüren tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Yassı epitel metaplazisinin daha başlangıcında, genç metaplastik hücrelerin fagositoz yeteneği vardır ve bunlar vajinada ne bulursa fagosit eder. Şu halde yassı epitel metaplazisinin erken dönemler, yani aktif silindirik hücrelerin transformasyonunun en yoğun olduğu sıralar, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada 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 (27).

Atipik metaplastik epitel, hücrelerinin kendi aralarında çekirdek, şekil, büyüklük ve kromozom içeriği ile epitel diferansiyasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle, fizyolojik olaydan (yani normal metaplaziden) ayrılır (27).

Sonuç olarak, şunu tekrarlamak gerekir ki, serviksin yassı epitel metaplazisi, hemen her genç kadında rastlanan fizyolojik bir olaydır, selimdir; klinik, kolposkopik, sitolojik veya histolojik olarak saptanmış olması, bir patolojiyi göstermez; sadece uygun ve yeterli bir inceleme yapıldığını kanıtlar (27).

2.4 Serviks Patolojileri

2.4.1 Serviksin Selim Lezyonları

A-SERVİKAL ENFEKSİYONLAR: Akut ve kronik servikal enfeksiyonlar erişkin yaştaki kadınların %50' den daha fazlasını etkileyen en yaygın jinekolojik hastalıktır (28). Akut servisit, gonokoklar, çeşitli piyojenik organizmalar, bir çok aerob ve anaerob organizmalar oluşturulur. Son yıllarda klamidya enfeksiyonu üzerinde de önemle durulmaktadır. Akut vajinitiden sonra sekonder olarak candida, trichomanas ve gardnerella vaginalis'e bağlı olarak ta enfeksiyonlar gelişebilir. Histolojik olarak stromada yaygın ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve sıklıkla odaklar halinde mukoza kayıpları görülür (29). Kronik servisit genellikle bir histolojik tanı olup, hemen bütün multiparlarda ve bir çok nulliparda görülür. Mikroskopik olarak, dokuda plazmositler ve mononükleer hücrelerin yanı sıra, seyrek polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu yaygın bir subepitelyal iltihabi hücre infiltrasyonu görülür (29). Servikal enfeksiyonların tanısında pürülan, kokulu akıntı, kırmızı, ödemli serviks ağırlı servikal hareketler, disparoni, kontakt kanama, serviks kültür örnekleri, servikal smear bulguları ve kolposkopi önemlidir.

B-SERVİKAL POLİPLER VE KİSTLER: Endoservikal polipler serviksin en sık rastlanan tümöral gelişmeleridir. Gerçek neoplazmlardan çok, endoservikal mukozanın epitel ve substantia propriası ile birlikte fokal hiperplastik proliferasyonları olarak kabul edilirler. Gebelikte polip stroması desidual değişme gösterebilir. Nadiren endoservikal stromanın yoğun desidualizasyonu, endoserviksten polipimsi bir uzantı oluşturur, bunlar "desidua polipleri" dir. Bu durum gebelikte kanamalara neden olarak hekimi yanıltır ve abortus başlangıcını düşündürebilir. Endoservikal poliplerin genellikle çok ince pedikülü vardır, bu pedikülü döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilir (29). Malign değişiklik insidansı %1'den daha az olup en sık skuamöz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir (28).

Servikal kistlerden en sık görüleni Naboth Kistleridir. Bu kistler, servikal kript ağızlarının travma, fibrozis ve dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanmasıyla ortaya çıkan

küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, mukus içerirler (29). Serviksin diğer kistleri arasında embriyolojik kalıntı kistleri (mesonefrik kanal) ve endometriotik kistler sayılabilir (29).

C-SERVİKAL PAPİLOMLAR: Serviksin portio vaginalisinde 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, etiolojisinde 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, serviksin skuamöz hücreli kanser riskini önemli ölçüde artırır (28, 29, 30).

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

2.4.2 Serviksin Premalign Lezyonları:

Serviksin invaziv skuamöz kanserlerine bitişik izlenen hücrel atipinin uzun zamandan beri tanınmasına rağmen, serviksin in situ karsinomunun tanınması ve preinvaziv potansiyelinin varlığı 1950’ li yıllara kadar kabul edilmemiştir. Galvin, Jones ve TeLinde 1952 yılındaki yayınlarında karsinoma in situ’nun doğal seyrine dair gözlemlerini tarif etmişlerdir. Bu yayın Thomas Cullen, Pemberton ve Smith tarafından yapılan önceki çalışmaları desteklemiş ve daha ileriye götürmüştür. Servikal epitelde açık bir şekilde tanınabilen preinvaziv neoplastik bir değişiklik olması kavramı, servikal kanserin gelişiminin ve doğal seyrinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur. Pratik sitolojinin Papanicolaou ve Trout tarafından 1943 yılında ortaya atılması ve sonradan klinik kullanıma adapte edilmesi, yakını olmayan kadınlara invaziv ve preinvaziv servikal neoplazi açısından tarama yapılmasını sağlayan ikinci önemli gelişmedir. Bu gelişmeler geçmiş 50 yıl

içinde servikal kanser ölümlerinde %70 gibi dramatik bir azalma sağlamıştır. Ek olarak, bu iki gelişme klinik olarak servikal kanserin klinik gelişimini anlamamızı sağlayan araçlar olmuşlardır (31).

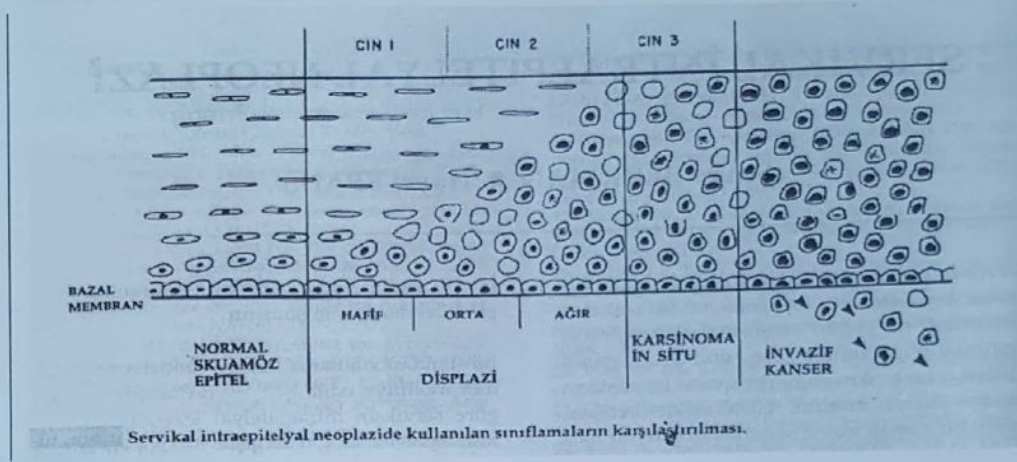
TERMİNOLOJİ

Karsinoma in situ'nun stromal invazyon olmaksızın epiteli tam tabaka kaplayan bir lezyon olarak tanınmasına rağmen, bitişik ve epiteli tam tabaka içermeyen atipinin terminolojik ve klinik önemi belirsizdir. 1956 yılında Reagan ve Hamonic sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite ve polarite kaybı ile karakterize servikal epitelyal anormalliklere displazi terimini kullanmıştır. Bu değişiklikler sadece epitelin bazal üçte bir tabakasını içeriyorsa hafif displazi olarak belirtilmiştir.

Servikal epitelin 2/3'üne uzanan değişiklikler orta displazi ve epitelin üçte ikisinden fazlasını içeren lezyona ciddi displazi denilmiştir. 1961 yılında yapılan ilk uluslararası toplantı olan, Uluslararası Eksfoliyatif Sitoloji Kongresi'nde: "İnvazyon yokluğunda yüzeyi döşeyen epitelde tam tabaka boyunca diferansiyasyon göstermeyen lezyonlar karsinoma in situ olarak kabul edilecektir" görüşü kabul edilmiştir. Aynı toplantıda displazi "yüzey ve bezlerde skuamöz epitelin tüm diğer diferansiyasyon bozuklukları" olarak tanımlanmıştır (31).

Papanicolaou tarafından kullanılan orjinal sitolojik sınıflandırma " sınıf 1 " in normal, benign olduğu ve " sınıf 5 " in invaziv kanser açısından şüpheli olduğunu ifade eden dört ya da beş basamaklı " sınıf " adlandırmasını kullanmaktaydı. Bu terminoloji zamanla hafif, orta, ciddi displazi ve karsinoma in situ histolojik terimleri ile yer değiştirdi. Bu terminoloji Birleşik Devletler içinde ya da dünyanın diğer yerlerinde değişik modifikasyonlar, resmi ya da resmi olmayan şekillerde ortaya atılmış ya da kullanılmıştır. Zaman içinde histopatologların ve sitopatologların ciddi displazi ve karsinoma in situ arasında kesin ve tekrarlanabilir ayırım yapamadıkları ortaya çıkmıştır. Ayrıca, klinisyenlerin her iki lezyonda da tedavi şekilleri benzerdir. Bu yüzden 1976 yılında Richart ciddi displazi ve karsinoma in situ kategorilerini bir araya toplayan servikal intraepitelyal neoplazi CIN 3 terimini önerdi. Servikal intraepitelyal neoplazi, derece 1 (CIN1) hafif displazi ile aynı tanımlamadır ve CIN2 orta displaziye benzerdir. Fakat CIN3 ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu bir araya kombine etmiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma üçe inmiştir. Bu

pratik terminoloji klinisyenler tarafından onaylanmış ve tüm dünyada benimsenmiştir (Şekil 8). Bu sınıflama hem sitolojik hem de histolojik tanımlar için kullanılmaktadır (31).



Şekil 8. CIN' de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması

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'leme progresyon riski ile sıklıkla ilişkilidir (34).

CIN' i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

1-Diferansiyasyon (Matürasyon, Stratifikasyon)

a-Varlığı veya yokluğu

b-Diferansiyasyon gösteren epitelin oranı

2-Nükleer anormallikler

a-Nükleositoplazma oranı

b-Hiperkromazi

c-Nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis

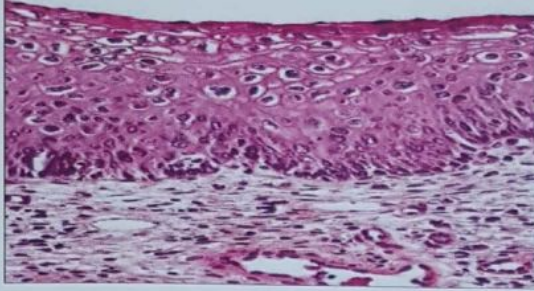
3-Mitotik aktivite

a-Mitoz sayısı

b-Epiteldeki seviyesi

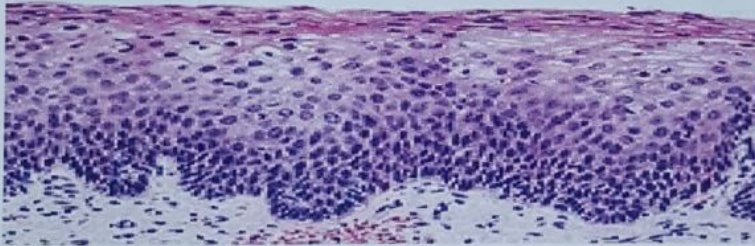
c-Anormal konfigürasyon

CIN 1: Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur fakat çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir (27) (Şekil 9).



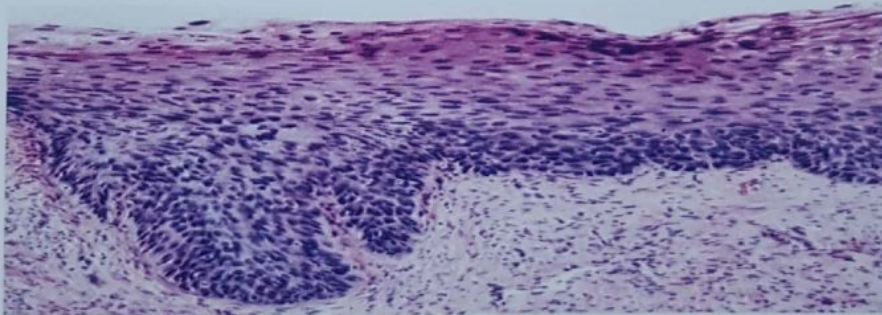
Şekil 9: CIN1

CIN 2: Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I 'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 ' de mevcuttur ve anormal formları görülebilir (27) (Şekil 10).



Şekil 10. CIN 2

CIN 3: Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar sıktır (27) (Şekil 11).

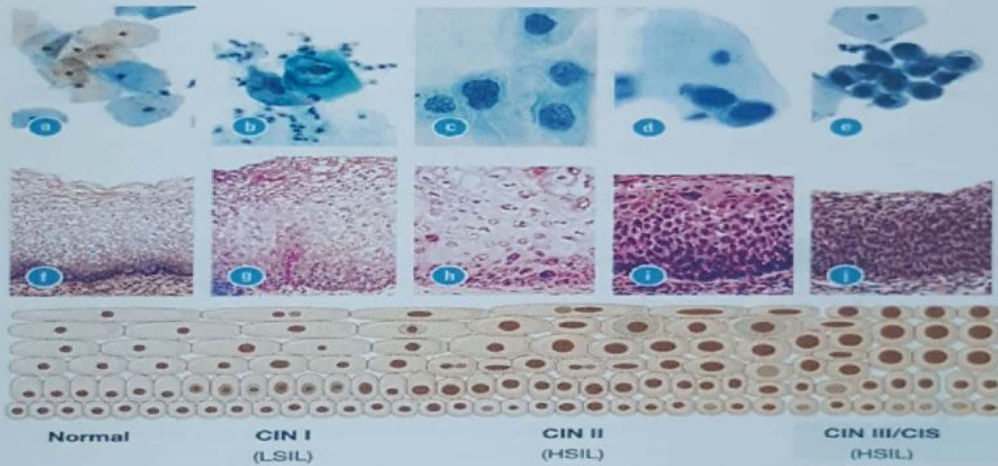


Şekil 11. CIN 3

Human Papilloma Virüs (HPV) 'nin servikal neoplazideki rolü kanıtlandıkça ve aynı gözlemci için sitolojik tanıda değişikliklerin ortaya çıkması ve sitolojik tanıların değişikliklerinin ortaya çıkması ve sitolojik tanıların tekrarlanabilirliğinin olmaması yüzünden terminolojide yeni bir değişikliğe gidildi. Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 1991 yılında Bethesda' da yapılan iki geniş toplantıda Bethesda Sistemi tanıtıldı ve yayınlandı. Bu konferanslarda sitolojik tanı ile ilgili daha önce iyi tanımlanmamış yada hiç tanımlanmamış olan kesin tanı için yeterli materyal ne olmalıdır gibi konular açıklığa kavuşturulmuştur. Artan sıklıkta kullanılmaya başlanılan ve klinik olarak karışık olan nonspesifik değişiklikleri ifade eden " atipi" terimi çıkartılmaya çalışıldı. Bethesda sistemi sıklıkla koilositoz olarak ifade edilen HPV' ye bağlı değişiklikleri ve hafif displazi yada CIN 1 olarak ifade edilen lezyonları düşük dereceli squamoz intraepitelyal lezyon (LGSIL) kategorisi altında topladı. Daha ciddi lezyonlar olan orta ve ciddi displazi olan CIN 2 ve CIN3 yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HGSIL) olarak birleştirildi. Reaktif değişikliklere bağlanmayacak kadar belirgin olan ancak kalitatif yada kantitatif olarak " squamoz intraepitelyal lezyon" tanısı alamayacak kadar belirgin olmayan Pap testi sonuçları atipik squamoz hücreler (ASC) olarak sınıflandırıldı. Bu örnekler daha ileri olarak önemi belirlenemeyen (ASCUS) yada yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı (ASC-H) sonuçlar olarak ikiye ayrıldı. Bethesda sistemi sitolojik tanılarda kullanılmak üzere tasarlanmış ve basılmış olmasına rağmen artan oranda histolojik yada doku tanısında da kullanılmaktadır. Bu durum Papanicolaou testindeki tanı ile servikal biyopsi arasında uyum sağlamaktadır. Serviksin histolojik yada sitolojik epitelyal atipi, lezyon yada neoplazileri arasında kesin bir çizgi yoktur ve Papanicolaou yada biyopsi raporunda yazan tanı genel bir izlenimdir ve örneklenen servikal epitelyumun benign yada malign davranışının kesin göstergesi değildir (Şekil 12).

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

Şekil 12. Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması.



Şekil 13. Serviksteki hüresel anormallik dereceleri

BETHESDA SİSTEM

1988 yılında Bethesda Maryland' da yapılan bir Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) çalışması, sitolojik raporlar için Bethesda Sistemin' nin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (35). 1991 yılında Bethesda II olarak yeniden düzenlenmiştir. 2001 yılına kadar yaygın bir şekilde kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır (36, 37, 38). Bethesda Sistemi'nde, potansiyel premalign skuamöz lezyonlar dört kategoriye ayrılmaktadır. Önemi belirgin olmayan atipik squamoz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS), ekarte edilemeyen HSIL (ASC-H) düşük grade squamoz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek grade squamoz intraepitelyal lezyonlar

(HSIL). Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise bu sistemde; Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinom, endometriyal adenokarsinom, extrauterin adenokarsinom ve orijini belirlenemeyen adenokarsinom başlıkları altında toplanmaktadır (27).

ASCUS: Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt veremeyen anormal hücrelere ASCUS denir. Daha önceleri "atipik" olarak adlandırılan küçük anormalliklerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. Daha önce Papanicolaou sınıflandırmasının II. Kısımında yer alan ve şimdi LSIL olarak sınıflandırılan kondilomatöz veya koilositik atipi, ASCUS kategorisinde yer almaz. ASCUS kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sistemi'nde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif ve düzeltici değişiklikler ASCUS kategorisine dahil değildir. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASCUS tanısı pap bulgularının %5' inden fazla olmamalıdır (39,40).

ASC-H: Smear sonuçlu hastalarda fazla miktarda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyon olasılığı vardır. ASCUS'a göre daha ciddidir.

LSIL: CIN I (hafif displazi) ve koilositik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör: koilositozis ve CIN) , LSIL kategorisi altında birleşmektedir; çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun vadeli izleme çalışmaları göstermiştir ki; "koilositozis" olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %14 'ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %16'sında ağır displazi/CIS' e dönüşmektedir (39).

HSIL: CIN II ve CIN III ise (orta displazi, ağır displazi ve karsinoma in situ) yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar arasında yer almaktadır. HSIL nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı, nükleer konturlarda düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir (39).

Kansere progresyon ASCUS 'ta %0.25, LSIL' de %0.15 ve HSIL' de %1.44 oranında görülmektedir. Normale gerileme ASCUS' ta %68, LSIL' de %47 ve HSIL'de %35 oranında görülmektedir (40).

AGUS: Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler. Bu hatalı bir adlandırmadır. İsim ASCUS gibi, önemi belirlenemeyen bir bulguyu tanımlamaktadır, bu sebeple de daha az

ciddiye alınabilir. AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. Eddy' nin raporunda, literatürden ve otörün deneyiminden AGUS' u olan ve servikal biyopsi yapılan 2000 hasta bildirilmiştir. Bunların % 36'sında CIN lezyonu (skuamöz lezyon) vardı, bununla birlikte % 6'dan fazlasında endoserviks yada endometriyumda adenokarsinom içeren glandüler lezyonlar bulunmaktadır.

Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 268 AGUS smearından 68'inde (%18) serviksin premalign yada malign lezyonu olduğu ortaya konmuştur (40). Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücrelere (AGUS) sahip pap-smearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve ECC önerilmekte ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse ayrıca endometriyal örneklemede yapılmalıdır.

SİTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMEDE BETHESDA SİSTEMİ(TBS-II) 2001 (41) **BETHESTA SİSTEMİ 2001**

SPESİMEN TÜRÜ: Konvansiyonel Yayma(PAP Smear)/ sıvı bazlı materyal/ diğer

SPESİMEN YETERLİLİĞİ:

- Değerlendirme için yeterli(Endoservikal /transformasyon zonunun varlığı yada yokluğunu ve kaliteyi etkileyen faktörleri belirtiniz)
- Değerlendirme için yetersiz

Spesimen incelemeye alınmadan reddedildi (Nedenini açıklayınız)

Spesimen incelemeye alındı ancak yetersiz (Nedenini açıklayınız)

GENEL KATEGORİZASYON:

- İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından NEGATİF
- Epitelyal hücre anomalisi (Bakınız açıklama/sonuç)
- Diğer (Bakınız açıklama/sonuç)

OTOMATİZE TARAMA:

- Olgu otomatize araçlardan biri ile incelenmişse belirtiniz

EK TESTLER:

- Kısaca testin tanımı ve sonucunu belirtiniz

AÇIKLAMA/ SONUÇ:

İNTRAEPİTELYAL LEZYON VEYA MALİGNİTE AÇISINDAN NEGATİF

ORGANİZMALAR:

Trichomonas vaginalis

Morfolojik olarak Candida ile uyumlu fungal organizma

Bakteriyel vajinozis düşündüren Vajinal flora değişikliği

Morfolojik olarak Actinomyces türleri ile uyumlu bakteriler

Herpes Simpleks virüs ile uyumlu hücresel değişiklikler

DİĞER NONSPESİFİK BULGULAR:

Reaktif hücresel değişiklikler

İnflamasyon (Tipik reparasyon dahil)

Radyasyon etkisi

İntrauterin araç etkisi

Histerektomi sonrası glandüler hücreler

Atrofi

DİĞER

endometriyal hücreler (>40 yaş bir kadında)

EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ

skuamöz hücre

• Atipik skuamöz hücreler

Önemi belirsiz (ASCUS)

HGSIL şüphesi (ASC-H)

• Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL)

HPV/hafif displazi /CIN1

• Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL)

(Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN 2/CIN3)

• skuamöz hücreli karsinom

Glandüler hücre

• Atipik

Endoservikal hücreler

endometriyal hücreler

Glandüler hücreler

• Atipik

Endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine

Glandüler hücreler, daha çok neoplazi lehine

- Endoservikal insitu adenokarsinom
- Adenokarsinom

Endoservikal

endometriyal

Ekstrauterin

Spesifiye edilemeyen (NOS)

DİĞER MALİGN NEOPLAZİLER: (Spesifiye ediniz)

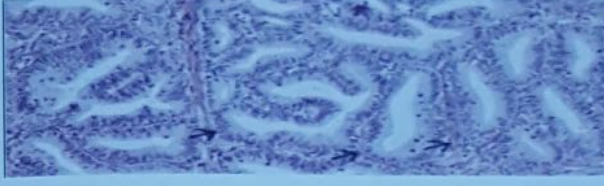
2.4.3 Serviksin Malign Lezyonları

A-İNVAZİF SERVİKS KANSERİ:

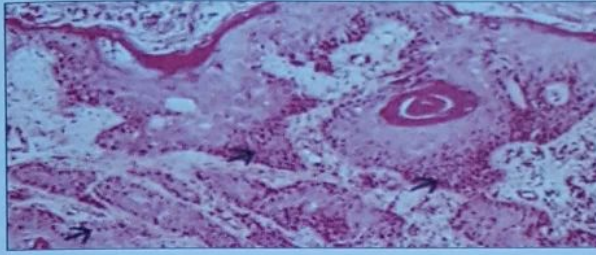
İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenebilir bir kanser olarak kabul edilir (39). Serviks kanseri görülme yaşı genel olarak 20-80 yaş gibi geniş bir yelpazeye yayılır. En sık 50-59 yaşları arasında görülmektedir. Ülkemiz koşullarında invaziv serviks kanserlerinin %65'i 40-60 yaş grubunda görülmektedir.

Erken serviks kanserinin olası ilk semptomu, sıklıkla hasta tarafından farkına varılmayan ince, su gibi, kanla bulaşık Vajinal akıntıdır. Klasik semptomu, en sık rastlanan belirti olmamasına rağmen ara ara olan, ağrısız metroraji veya postkoital lekelenmelerdir. Geç semptomlar veya daha fazla ilerlemiş hastalık belirtileri, sekonder olarak üreterler, pelvik duvar veya siyatik sinirlerin tutulumuna bağlı yana veya bacağına vuran ağrı gelişmesidir. Hastaların çoğu, dizüri, hematüri, rektal kanama veya konstipasyondan şikayetçidir. Terminal dönemde ise üremi gelişimi söz konusudur (40).

Serviks karsinomasının görüntüsü oldukça değişkendir. Makroskopik olarak, en yaygın görülen serviks kanseri tipi "Ekzofitik" olup, "infiltratif" ve "ülseratif" tiplerine de rastlanır. Serviks kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı skuamöz hücrelidir ve kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognoza sahip olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir (40).



Şekil 14. Histoloji iyi diferansiye invaziv adeno-karsinom. Servikal kripleri örten malign hücreler x20.



Şekil 15. Histoloji Keratinize iyi diferansiye invaziv skuamöz hücreli karsinom. Stromanın malign hücre tabakaları tarafından infiltrasyonu x10.

B-SERVİKAL DİSPLAZİ ve KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Literatürdeki birçok epidemiyolojik çalışmada serviks kanseri ile multipl bağımsız sosyal faktörler arasında pozitif bir birliktelik olduğu bildirilmiştir (40). Siyahlarda ve Meksika Amerikalısı olanlarda serviks kanseri insidansının daha yüksek olması şüphesiz ki sosyoekonomik statülerinin daha düşük olmasıyla ilgilidir.

Bir kadının seksüel aktivitesi onun CIN riskini etkileyebilir. Gittikçe artan veriler göstermektedir ki bir kadın erken ilişki ve multipl partner şartlarına uymasa da partneri tarafından artmış risk grubuna dahil edilebilir. Zunzunegui'nin bir çalışmasında servikal kanserli kadınlar ile seçilmiş kontroller kıyaslanmıştır. Her iki grup'ta İspanya'dan Kaliforniya'ya göç etmiş sosyoekonomik düzeyi düşük olan insanlardan oluşmaktadır. Hastalığın mevcut olduğu grupta ilk koitus yaşı kontrol grubundan daha küçüktür (19.5 yıl ile 21.7 yıl). Hastalar ve kontroller kıyaslandığında yaşamları boyunca edindikleri ortalama seksüel partner sayısında bir değişiklik yoktur. İlginçtir ki, hastaların eşlerinin partner sayısı kontrollerin eşlerinin partner sayısından daha fazladır, ilk ilişkilerini daha erken yaşta yaşamışlardır ve venereal hastalıklara ait daha fazla anamnez vermişlerdir. Her iki grupta da farklı sokak kadınlarıyla birlikte olma sayısı eşdeğerdir, fakat hastaların eşlerinden oluşan grup, kontrollerin eşlerine kıyasla sokak kadınlarıyla daha sık birlikte olmuşlardır. Eşin seksüel partner sayısı 20'den fazlaysa eşinin servikal kanser riski 5 kat artmaktadır (40).

Sigara içimi, serviks kanseri için yüksek bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve bu gözlem diğer sigarayla ilişkili kanserlerin dağılımıyla koreledir. Sigara içenlerde preinvaziv ve invaziv hastalık riski artmıştır, özellikle şu anda sigara kullanan, uzun süredir sigara kullanan, yoğun sigara içen ve filtresiz sigara içenlerde bu risk fazladır. Seksüel faktörler sabit tutulsa bile sigara içimi bağımsız bir risk faktörüdür. Bir vaka kontrol çalışmasına göre HSIL riski, sigara paketi sayısı ve içim süresi ile artmaktadır. Sigara ile olan ilişki yassı hücreli kanserler için söz konusudur, adeno kanserler için söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda, sigaranın servikal epitelde DNA modifikasyonu yapıp yapmadığı değerlendirilmiş ve bunun sigara içenlerde daha fazla olduğu değerlendirilmiştir. Anormal pap-smear sonucuna sahip olan hastalarda normal hastalara kıyasla DNA modifikasyon sayısının fazla olduğu bulunmuştur. Bu modifikasyonun söz konusu olduğu kadınlarda serviks kanseri riski artmıştır. Bu da sigaranın serviks kanserindeki biyokimyasal rolünü göstermektedir.

Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin daha sık görüldüğüne dair bazı çalışmalar vardır. Hormonal etkilere serviksin hassasiyetinden dolayı, oral kontraseptiflerin servikal karsinomayı arttırdığı veya indüklediği biyolojik olarak kabul edilebilir. Oral kontraseptiflerin özellikle servikal adeno kanser oluşumunda risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir (27). Gestagenden zengin olan kontraseptiflerin uzun süre kullanılması halinde servikal silindirik epitelin adenomatöz hiperplaziye uğradığı ve bu değişikliğin aynı endometriyal hiperplazi kadar riskli olduğu bildirilmektedir. Ursin ve arkadaşları özellikle 12 yıldan daha fazla oral kontraseptif kullananlarda serviks adenokarsinomu riskinin 2 kat arttığını bildirmişlerdir. Buna karşılık oral kontraseptiflerin koruyucu olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır. Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin artmadığını, sadece oral kontraseptif kullanıldığı için sıkça yapılan kontroller sayesinde yakalanma oranının arttığını savunanlar da vardır (40). Çok doğum yapan kadınlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Yine bu kadınlarda serviks kanseri görülmesindeki artış muhtemelen ilk evlilikteki yaş ve ilk gebelikteki yaş gibi diğer faktörlerle de ilgilidir (40). Vitamin eksikliğinin servikal kanseri de içine alan bazı malignitelerde rolü olduğu düşünülmektedir. Butterworth 294 displazili hasta ve 170 vakalık kontrol grubunda sitolojik ve kolposkopik değerlendirme yapmıştır. Kandaki 12 nutrisyonel

faktör ve servikal neoplazinin bilinen risk faktörleri değerlendirilmiştir. Plazmadaki besin düzeyleri risklerle ilişkili değildir fakat eritrositlerdeki 660 nmol/L 'nin altındaki folat düzeyleri HPV-16 enfeksiyonu ile ilişkilidir (40). Vitamin A bazı kanserleri önleyebilir. Vitamin A deriveleri, özellikle de retinoidler in vitro ve in vivo olarak normal epitel hücrelerinin büyümesini modüle ederler, bunu yaparken de proliferasyonu önleyip hücrelerin diferansiyasyon ve matürasyonunu sağlarlar. Meyskens yaptığı randomize prospektif bir çalışmada CIN II ve CIN III' lü hastalara transretinoik asit yada bir plasebo ile tedavi vermiştir. Retinoik asit verilen CIN II' li hastaların %43'ünde komplet histolojik gerileme görülürken plasebo grubunda bu oran %27'dir. (p=0.41) CIN III' lü hastalarda tedaviler arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucu da servikal neoplazinin önlenmesinde vitamin A' nın rolünü göstermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, servikal neoplazinin başlangıcı ve promosyonuyla ilişkili olan ve cinsel yolla bulaşan ajan yıllar boyu araştırılmıştır. 1970'li yıllarda HSV-II yoğun şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu vaka kontrollü çalışmalardır ve kanserli hastalarda kontrol grubuna göre HSV-II prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalarda HSV-I ve II arasındaki çapraz reaktivite ve sonuçların standardizasyonunda problem yaşanmıştır. Virüs ve enfeksiyonun kanseri başlattığı belirlenememiştir. Yüksek risk faktörleri sabit tutulduğunda bir çok çalışmada hastalar ve kontrol grubu arasında HSV-II antikoru prevalansı açısından bir risk bulunamamıştır. Çoğu araştırmacı bugün HSV-II' yi servikal neoplazide ciddi bir etiyolojik ajan olarak görmemektedir fakat bazıları bir şekilde kofaktör olarak rol aldığını düşünmektedir (40).

1970'li yılların ortalarında Zur Hausen HPV' nin genital sistem neoplazilerinde rolü olduğunu ileri sürmüştür (40). HPV, sebep olduğu uzun süredir bilinen tipik karnabahar görünümlü kondilomların yanı sıra, servikal neoplazinin öncüsü olduğu düşünülen ve kolposkopiye saptanabilen düz beyaz lezyonlara da sebep olur. İmmünoperoksidaz teknikleriyle HPV' nin saptanması bu gözlemi doğrulamaktadır. Ayrıca genital lezyonlarda yapılan hibridizasyon çalışmasıyla da HPV DNA saptanmıştır. Günümüze dek 70'den fazla HPV tipi bulunmuştur. Düşük riskli tipler (6, 11, 42, 43, 44) nadiren maligniteye ilerleyen kondülom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir.

Yüksek riskli tipler ise (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58) intraepitelyal ve invaziv kanserlerde saptanmıştır. Servikal kanserlerin %85'ten fazlası yüksek riskli HPV

sekanslarını içermektedir. HPV 6 ve 11 genital kondülom ve hafif CIN olgularıyla ilişkiliyken, HPV 16 ve 18 servikal kanser ve ciddi CIN olgularıyla ilişkilidir. HPV'nin malign ve selim tipleri arasındaki bu ayrım sonucunda servikal neoplazisi olmayan bir hastada malign tiplerin (özellikle 16 ve 18) saptanması hastayı yüksek risk grubuna sokar. Eğer bu tipler hafif CIN olgusunda mevcutsa bu olgunun ciddi CIN ve hatta invaziv kansere ilerleme riski artmaktadır (40).

Bütün bu risk faktörlerinin dışında; servikal kanser için en büyük risk hiç pap-smear yaptırmamak veya onun sık olarak kullanılmamasıdır. Dünyada servikal kanser ve ondan ölüm oranı insidanslarının azaldığı her yerde aktif bir tarama programı mevcuttur (40).

2.5 SERVİKAL TARAMA YÖNTEMLERİ

Sitolojik yöntemler

1. PAPS (PAP Smear)
2. Sıvı bazlı teknikler (ThinPrep)
3. Kompüterize teknikler (AutoPap-Papnet)

Visual yöntemler

4. Asetik asit testi (VIA/VIAM)
5. Spektroskopi
6. Speculoskopi
7. Servikografi
8. Kolposkopi

Diğer

9. HPV testleri
10. Polarprobe

2.5.1. Pap Smear

Pap smear testi dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan sitolojik bir tarama testidir. Bu sitolojik tarama testi ile henüz semptomatik hale gelmemiş olan preinvaziv ve erken invaziv servikal lezyonların saptanarak serviks kanserine bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanır.

Test ilk kez 1928 yılında George Papanicolaou tarafından tanımlandığı için onun adına ithafen Pap smear şeklinde adlandırılır. Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği almak açısından elverişlidir.

Sitolojinin görevi diğer basamakların, yani hasta için yapılması gereken klinik ve laboratuvar işlemlerinin mümkün olduğunca tartışılmaz biçimde oluşturulmasını sağlamaktır. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer yöntemlerle (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir yansımadır. Sitolojik incelemenin yanlış negatif oranları ilk yayınlarda %40 olarak bildirilmiştir. 1947 yılında Dr.Ayre' nin sayesinde (Ayre Spatülü) yanlış negatiflik %20'lere düşmüştür (%10-35). Yanlış pozitiflik ise % 5'tir (27).

Pap smear hataları genel olarak örnek alımında hata, laboratuvar hatası ve laboratuvar kalite denetiminde yetersizlik gibi nedenlere bağlıdır. Konvansiyonel Pap smear taramasının sensitivitesi %11-98, spesifisitesi %14-97, yanlış negativitesi % 6-55 arasındadır ve yanlış negativitenin %70'i anormal hücre içermemesi nedeniyle gerçek negatif olarak sınıflandırılabilirken sadece %30'u laboratuvar hatasına bağlıdır (42,43). Smearde hücre bulunmaması örnekleme ve hazırlama hatalarından kaynaklanır ve son derece basit bir işlem olarak adlandırılabilir Pap smearin alınmasından cama yayılmasına dek geçen süreçte hücrelerin %80'i kaybedilebilmektedir. Cama yayılabilen hücreler arasında anormal hücreler saptandığında, havada kurumaya bağlı artefaktlar, ortamda bulunabilen kan, mukus, inflamatuvar debris gibi kontaminasyonlar veya yaymanın kalın yapılmış olması smearin yorumlanmasında hatalara yol açabilmektedir (44). ABD'de servikal kanser hastalarının %50'sinin smear yetersizliği veya yokluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (45). Pap smear alımı konusunda standardizasyon, 2000 yılında ortaya konan Amerikan Sitopatoloji Derneği kriterleri ile sağlanmış olup bu kriterlerin uygulanması daha uygun teknikle smear alınmasını ve dolayısıyla yanlış negativite oranının düşmesini sağlayacaktır (46).

Amerikan Sitopatoloji Derneği Kriterleri: (46)

1. Pap smear son adet tarihinden 10-18 gün sonra alınmalıdır
2. Testten önceki 48 saat içinde
 - a. vajinal duş
 - b. vajinal tampon, vajinal kontraseptif ajanlar veya ilaç kullanımı
 - c. cinsel ilişki olmamalıdır
3. Pap smear ile birlikte hastanın
 - a. adı soyadı (son 5 yıl içinde değişiklik varsa belirtilmelidir)
 - b. yaşı ve/veya doğum tarihi

- c. menstruel durumu (Son adet tarihi, histerektomi, gebelik, postpartum, hormon replasman tedavisi)
- d. önceki anormal sitoloji veya biyopsi sonuçları, önceki tedaviler veya cerrahi girişimler
- e. risk durumu
- f. örneğin alındığı yer (serviks, vajen) belirtilmelidir
4. Steril veya tek kullanımlık spekulum kullanılmalıdır
5. Lubrikan kullanılmamalıdır (kayganlaştırıcı olarak ılık su kullanılabilir)
6. Hücrelerin spatula üzerinde kalmaması amacıyla tahta spatula veya pamuklu çubuk yerine plastik spatula kullanılmalıdır
- a. spatula 360 derece dönüşle kullanılmalıdır
- b. transformasyon bölgesi tam olarak görülmelidir
- c. fırça 45-90 derece dönüşle kullanılmalıdır
- I. ilk olarak spatula ile vajen ve ektoserviks örneği alınmalıdır
- II. smear alınan sahanın dışında şüpheli bölge varsa, bu bölgeden ayrıca smear alınır
- III. daha sonra fırça ile endoserviks örneği alınmalıdır
- IV. uzunluğu boyunca camın yarısına fırça ile örnek yayılmalı, daha sonra camın diğer yarısına fırça yuvarlanarak örnek yayımına devam edilmelidir
- V. örnek yayımı sırasında fırçanın aşırı basıncı veya ileri geri farklı yönlere hareketlerinden kaçınılmalıdır
- VI. smear hemen fikse edilmelidir
- d. Süpürge tarzı fırçalarla hem ektoserviks, hem de endoserviks örneği alınabilir
- e. Fırça 360 derece ve 5 tur dönüşle kullanılmalıdır
7. Uzunluğu boyunca cam üzerine fırçanın uzun aksı paralel olacak şekilde önce bir yüzü daha sonra aynı trase boyunca diğer yüzü üzerindeki hücreler yayılır
8. Fiksasyon alkol içeren kap içinde yapılıyorsa
- a. her örnek için ayrı kap ve ayrı solüsyon gerekir
- b. örnek kap içinde sürekli saklanabileceği gibi, 20-30 dk alkol içinde tutulduktan sonra çıkartılıp havada kurutulabilir
9. Fiksasyon sprey ile yapılıyorsa
- a. bu amaçla üretilmiş spreyleler kullanılmalıdır
- b. saç spreyi kullanılmamalıdır

c. spreycamdan 15-25 cm uzaklıkta kullanılmalıdır

10.VCE preparatlarda, vajinal, ektoservikal ve endoservikal örnekler aynı cama yan yana yayılır

11.Vajinal ve ektoservikal örnekler aynı preparat üzerine yayılabilir ve endoservikal örnek ayrı bir preparata hazırlanabilir

12.Tek preparat – çift preparat arasında maliyet ve işgücü dışında, medikal açıdan üstünlük yoktur

Dünya Sağlık Örgütü, 35–40 yaş arası kadınlarda 1 kez yapılacak Pap smear testinin invaziv kanser riskini %65 azaltabileceğini öne sürmüştür (47). Bu tek bir testin birçok kadında servikal lezyonu saptayamayacağını göstermektedir. Bu sınırlı duyarlılığa rağmen arka arkaya yapılan üç test de negatifse hastada servikal anormallik olma şansı %1'den azdır (47). Hakeme, 35-64 yaş arası 1 kez negatif servikal smear sonrası taramanın koruyucu etkisini değerlendirdiğinde kümülatif insidansta azalma 1, 2, 3 yıl sonra %93, %92, %91 düzeyindeyken, 5 ve 10 yıl sonra bu oran %84 ve %64'e düşmüştür (48).

2003 yılında Amerikan College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) üzerinde uzlaşmış servikal smear tarama kriterlerini duyurmuştur (49).

ACOG Kriterleri: (46)

1. Hayatı boyunca herhangi bir dönemde veya halen seksüel aktif olan veya 21 yaşına gelmiş olan tüm kadınlar yıllık pelvik muayene ve Pap testi yaptırmalıdır.

2. >30 yaş ve > 3 kez ardışık yıllık normal pelvik muayene ve Pap testi sonrasında, düşük risk grubu kadınlarda (HIV pozitifliği, intrauterinDES ile karşılaşma ve immün yetmezlik olmaması) hekimin değerlendirmesi uyarınca kontroller daha uzun aralarla yapılabilir

a. HIV pozitifliği varsa ilk yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda 1 kez

b. Geçmişte CIN2 veya 3 nedeniyle tedavi veya servikal kanser varsa yılda 1 kez

c. Daha önceki smear sonuçları negatif olan hastanın şimdiki smear testinde endoservikal hücreler görülememiş veya kan hücreleri ile kontamine olmuş ise yılda 1 kez taramaya devam edilmelidir

3.Total histerektomi geçirmiş ve HGSIL anamnezi olmayan kadınlar taramadan çıkartılabilir.

a.Histerektomi geçirmiş, ancak HGSIL anamnezi olan kadınlar, 3 kez yıllık smear sonucu negatif olarak saptandıktan sonra taramadan çıkartılabilir

b.Histerektomi geçirmiş ve daha öncesinde HGSIL nedeniyle tedavi alıp, 3 kez yıllık smear sonucu negatif olarak saptanmış olan kadınlar taramadan çıkartılabilir.

2.5.2. SIVI BAZLI TEKNİKLER (ThinPrep)

FDA tarafından 1996 yılında ThinPrep'in, 2003 yılında ise SurePath'in onaylanması sıvı bazlı sitolojik yöntemlerin klinik kullanıma girişini hızlandırmıştır. Sıvı bazlı sitolojinin, yüksek grade lezyonların saptanmasında %16-100 artış ve yetersiz smear raporlanmasında düşüş sağladığı birçok çalışmada rapor edilmiştir (51,52).

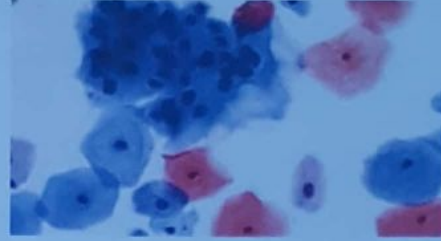
Sıvı bazlı tekniklerin temel prensibi sadece değerlendirilmesi gereken servikal epitelyal hücreleri seçerek ayırmak, bunları küçük bir alanda lam üzerine yaymak ve patologun veya sitoloğun değerlendirmesini kolaylaştırmak, zamandan tasarruf sağlamak ve hücre konsantrasyon kaybına engel olmaktır. Klinisyen skuamo-kolumnar bileşkeden ve ektoserviksin transformasyon bölgesinden spatül ve fırça ile örnek aldıktan sonra örnekler fiksatif solüsyonu ile dolu bir şişeye daldırılmakta ve cam lam üzerine hücrelerin yayılmasından ziyade hücreler şişe içindeki fiksatife toplanmaktadır. Lam yerine sitoloji laboratuvarına fiksatif ile dolu şişe etiketlenerek gönderilmektedir. Laboratuvarında bir makine tarafından 40,000 epitelyal hücre ince bir tabaka halinde lama yayılarak hazırlanmaktadır. Hazırlanan preparat klasik Papanicolaou boyası ile boyanmakta ve sitolojist ya da sitopatolojistler tarafından değerlendirilmektedir.

Birçok çalışmada sıvı bazlı bu teknik sayesinde daha çok tanısal servikal hücrenin toplandığı ve örnekten hazırlanan preparatlarda hücre kümeleşmesi, kan ve yangısal değişikliklere bağlı artefaktların daha az olduğu gösterilmiştir (Şekil 16). Böylece daha iyi örnek hazırlanmakta ve daha iyi yorum yapılması sağlanmaktadır (48). Sıvı bazlı tekniklerde taranması gereken hücre sayısının arttığı sadece epitel hücrelerin tarandığı, daha küçük alanın taranmasının sağlandığı ve daha da önemlisi aynı yöntemle istenirse aynı hastadan ikinci bir işlem yapmaksızın LGSIL ve HGSIL test değerlendirmelerinin yapılabildiğini biliyoruz. Yeni sıvı bazlı tekniklerle yetersiz örnekleme oranının azaldığını, HGSIL kanser ve LGSIL olgularında daha yüksek sensitivitelere kavuşulduğu ve aynı zamanda HPV testinin de gerektiğinde yapılabilirliği (Refleks Test) gibi avantajlarının olduğunu söylemek mümkün. Bunun yanında maliyetinin yaklaşık 8-10 dolar daha yüksek olduğunu,

uygulamasının da konvansiyonel yönteme göre biraz daha zor olduğunu söylememiz mümkün. Bu yöntemlerle örnekleme oranının daha fazla oranda yeterli olduğu yine LGSIL ve HGSIL in olgularında tanısal doğruluk oranının arttığı buna karşılık ASCUS da ThinPrep in yararının henüz tartışılır olduğu yönünde bulgular mevcuttur.



Şekil 16. Konvansiyonel yöntem



ŞEKİL 17. Sıvı bazlı yöntem

Amerikan Kanser Derneği Kriterleri: (46)

1. Tüm kadınlar cinsel ilişkiye başladıklarından 3 yıl kadar sonra, ancak 21 yaşını geçmeden önce servikal kanser tarama programına alınmalıdır. Tarama konvansiyonel Pap testi ile yılda bir, sıvı bazlı Pap testi ile 2 yılda bir yapılmalıdır.
2. 3 kez normal Pap testi incelemesi olan kadınlar, 30 yaşından itibaren 2-3 yılda bir konvansiyonel veya sıvı bazlı Pap testi ile taranabilir. İmmün sistemde zayıflık oluşturan koşullar, HIV enfeksiyonu veya intrauterin dönemde DES ile karşılaşma söz konusuysa yıllık taramalara devam edilmelidir.
3. 30 yaşın üzerindeki kadınlar için önerilebilecek diğer bir yöntem de, 3 yılda bir yapılacak konvansiyonel veya sıvı bazlı Pap testine ek olarak HPV DNA incelemesi ile taranmalarıdır.
4. 70 yaşın üzerinde, son 10 yılda anormal Pap testi sonucu olmayan, 3 veya daha fazla normal Pap testi sonucu olan kadınlar servikal kanser tarama programından çıkartılabilir. Servikal kanser anamnezi, immün sistemde zayıflık oluşturan koşullar, HIV enfeksiyonu veya intrauterin dönemde DES ile karşılaşma söz konusuysa, genel sağlık durumu iyi olduğu sürece taramalara devam edilmelidir.
5. Total histerektomi geçirmiş kadınlar, cerrahi girişim servikal kanser veya prekanser nedeniyle yapılmamışsa servikal kanser tarama programından çıkartılabilir (46).

Sıvı bazlı sitolojinin avantajları şu şekilde sıralanabilir:

Spesimenin hazırlanması aşamasında,

- Tüm spesimeni elde etmeye olanak vermesi

- Uygun bir fiksasyona olanak sağlaması, kullanılan sıvı fiksatifin tüm hücrelerin transferini sağlayabilmesi
- Homojen bir örneklemeye imkan tanınması, anormal hücrelerin homojen dağılımı
- Mukus, debris vb. spesimenin incelenmesini zorlaştıran faktörlerin eliminasyonu
- Sonuçta smearin teknik kalitesinde artış sağlaması
- Ayrıca eş zamanlı HPV DNA bakılabilmesine olanak sağlaması

Sonuç bölümünde ise,

- Yetersiz ve reaktif/reperatif sonuçlarında azalma,
- En çok karışıklığa neden olan sonuç olan ASCUS oranında azalma,
- Premalign lezyonların saptanmasında artış,
- Pozitif prediktif değerinde artış
- Glandüler lezyonlarda yalancı (+)' lik oranının düşmesi.

2.5.3. Kompüterize Teknikler

Bu Teknikler AutoPap ve Papnet olmak üzere iki sistem halinde toparlanmakta. Esas olarak baktığımızda bu sistemlerin mantığı hücrelerin tanınma yeteneğini veya anormal hücreleri tanıma yeteneğini arttırmaktan geçer. Günümüz fiyatlarına baktığımızda maliyeti yüksek olarak görülmektedir. 1990 lı yılların ortalarında uygulanır hale gelmişlerdir bunlardan ilki:

AutoPap primer tarama sistemi

Primer taramada kullanılabilen bir sistem. Küçük tekniklerde de uygulanabilecek bir sistem. Bu sistemin temel mantığı normal hücreleri veya normal slaytları seçerek, bir kenara koymak, anormal hücre bulunma olasılığı bulunan slaytları ayırarak, bu slaytları manüel taramaya yönlendirmektir.

Daha yakın zamanda kalite kontrolünde daha yoğunluklu olarak kullanılan AutoPap 300 QC tarama sistemi günümüzde biraz daha yoğun olarak kullanılmakta, bu sistem daha çok primer taramada kullanılmakla birlikte manüel negatif smearlerin taranmasında veya başka bir deyişle kalite kontrolünde kullanılmakta. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmanın sonucuna baktığımızda daha önce manüel olarak negatif kabul edilen smearler de veya slaytlarda HGSIL oranının gerçekte %5 kat oranında LGSIL oranında %2 kat daha arttığı saptanarak, bu sistemle sensivitenin yükseldiği negatiflik oranının da düşürüldüğü bildirilmiştir.

PapNet sistemi

PapNet sistemi günümüzde kısmen değerini kaybeden ve henüz yeni versiyon cihazların üretilmediği bir sistem. Büyük klinikler ve patoloji laboratuvarları için uygun bir sistem. AutoPap sisteminde olduğu gibi PapNet sisteminde de yalancı negatiflik oranının düşürüldüğü ve keza yalancı pozitiflik oranında bu yöntemle yapılan taramalarda düşürüldüğü görülmekte.

Kompüterize tarama sistemleriyle gerçekten yanlış negatiflik oranı düşürülmekte ama günümüz teknolojisiyle bu teknolojilerin biraz daha geliştirilmesi gerektiği kanısı yaygın. Bu nedenle dünyada henüz kullanım görmüş diyemeyiz. Bunun temel nedenlerinden biri maliyetinin yüksek oluşudur. Kompüterize tarama tekniklerinde konvansiyonel slayt yaymaları kullanılabilirdiği gibi aynı zamanda sıvı bazlı yayma sistemleri de birlikte kullanılabilir. Yeni versiyon cihazlarda sıvı bazlı yayma sistemleri ile birlikte kompüterize tarama teknikleri de kullanılabilir. Bu şekilde yapılan değerlendirmelere baktığımızda LGSIL için bile sensitivitesi ve hasta grubu yakalama oranlarının %98' lere çıktığını görmekteyiz. Klinik uygulamaya girdiğinde ciddi yarar sağlayacak bir sistem olduğunu görmekteyiz.

2.5.4. Asetik Asit Testi (Via/Viam)

Özellikle Düşük Gelirli Ülkeler İçin Alternatif Tarama şeklidir. High grade lezyonlar için sensitivitesi ortalama %76 dır. Spesifitesi daha düşüktür. Sitoloji ile verifiye edilmiş çalışma sayısı çok azdır. Transformasyon zonunda, skuamokolumnar bileşkeye yakın, iyi sınırlı, opak, asetowhite lezyonlar pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Asetowhite alan yokluğu, iyi tanımlanamayan, translusent asetowhite alan, polip, Naboth kisti negatif sonuç olarak değerlendirilir.

Avantajları; High grade lezyonların tanısında sitoloji kadar sensitiftir. Sitolojiden daha basit ve daha kolay öğrenilebilir. Sitoloji ve HPV testlerinden daha ucuzdur. Hemen sonuç veriyor ve tek seansta tanı ve tedavi sağlıyor.

Dezavantajları; Spesifitesi düşük % 70-80 dür. Pozitif test oranı yüksek % 10-35, PPV düşük % 10-30 tür. Bu nedenle Over treatment sorunu vardır. Yalnızca ekto-serviksteki lezyonların tanısı içindir. Halen özellikle Hindistan, Peru, Güney Afrika gibi ülkelerde araştırma çalışmaları sürüyor. Çalışmaların çoğunda sitoloji ile konfirme edilme eksikliği vardır.

VIA+ olgularda yönetim;

- Kolposkopi ve biyopsi, kolposkopik bulgulara göre tedavi, histopatolojiyi retrospektif değerlendirme.
- Kolposkopi ve biyopsi, histolojik bulgulara göre tedavi.
- Magnifiye vizüel inspeksiyon (VIAM) ve biyopsi sonrası hemen kryo-terapi ile tedavi.
- Kolposkopi ve buna göre tedavi.
- Hemen kryo-terapi ile tedavi.

2.5.5. Spektroskopi

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. Hastalıklı dokuda hemoglobun konsantrasyonu, mukozal kalınlaşma, kapiller perfüzyon, nükleer oran, gibi değişiklikler hastalıkla ilgili optik bir imza oluşturacaktır. Bu teknoloji gelişme halindedir. Sensitivite oranları % 62-92 arasındadır.

2.5.6. Spekuloskopi

Serviks yüzeyine asetik asit sürüldükten sonra özel bir ışık kaynağı (ve büyütme opsiyonel) kullanılarak dokusal değişiklikler değerlendirilir.

2.5.7. Servikografi

Serviks yüzeyine asetik asit sürüldükten sonra serviksin fotoğrafı çekilir. Daha sonra bu resim bir uzman tarafından yorumlanır. Sitolojiye nazaran sensitivitesi daha da düşüktür.

2.5.8. Kolposkopi

Kolposkopi, Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. 1960' ların sonu ve 1970' lerin başlarında özellikle Coppelsan ve ark., Kolstad, Stahl, Townsed ve ark. ve Burghardt gibi yazarların kolposkopi ile ilgili terminoloji ve nomenklatürü genişleterek değiştirmeleri, bu arada eğitim amaçlı kurslar düzenlenip kolposkopinin asistanlık eğitimine sokulmasıyla, serviks, vajina, vulva, perine hatta penis ve scrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir. Pozitif sitolojik bulguların de değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılır. Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım sağlanmış olur. Her kolposkopik incelemenin amacı en az invaziv serviks kanserinin dışlanması olmalıdır. Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek

direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir (27, 40).

Kolposkopi endikasyonları:

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

Kolposkopi tekniği:

Hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra serviksi tamamiyle ortaya koyacak tarzda spekulum vajinaya yerleştirilir. Serviks dikkatlice gözlemlendikten sonra gerekiyorsa pap smear tekrarlanır. Bu aşamadan sonra teknik iki farklı ekole göre değerşiklik gösterir.

1)Klasik veya uzun kolposkopi tekniği

2)Tuzlu su (salin) tekniği

Klasik teknik: Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir ve mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra %3-5 lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir ve ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir. Anormal epitel gri-beyaz bir görünüm alır ki, aseto-beyaz (aceto-white) etki adı verilen bu durum, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından koagüle edilmesi ve bunun da daha altta yatan stromaya ışığın

ulaşmasını engellemesiyle ortaya çıkar. Normal ve anormal alanları birbirinden keskin sınırlarla ayıran bu aseto-beyaz etki 30-40 saniye içinde ortadan kaybolduğundan birkaç kez asetik asit uygulanması gerekebilir.

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



Şekil 18: Kolposkopide kullanılan malzemeler

Tuzlu Su Tekniği: Burada servikse asetik asit yerine tuzlu su tatbik edilmekte ve yeşil filtre kullanımıyla da kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır. Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve Schiller solüsyonu subepitelyal damar yapısını gizlediği için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir. Kolposkopi terminolojisi günümüzde de halen tartışmalıdır. Ama genel olarak kolposkopik görünüm normal, anormal, başarısız olarak değerlendirilmektedir.

Normal kolposkopi bulguları;

- Orijinal skuamöz epitel
- Kolumnar epitel
- Transformasyon zonu

Orijinal skuamöz epitel, düz pembe renkli görülür. Kolumnar epitel ise tek sıra bir epiteldir. Endoservikse doğru uzanır. Yüzey irregülerdir, uzun stromal papillalar ve derin yarıklar görülmektedir. Glikojen içermez ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır. Transformasyon zonu, bu iki epitel arasındaki sınır olup, prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonu damar bakımından

oldukça zengindir ve damarlar regüler seyredeler. Bu düzenli damarlanmaya fizyolojik vaskülarizasyon adı verilir. Bu damarlanmayı kolposkopta yeşil ışık filtresi kullanarak net bir biçimde görmek mümkündür. Kolposkopik muayene ile, normal bir transformasyon zonu içinde silindirik epitel adacıkları, bez ağızları, Naboth kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir (39).

Anormal kolposkopi bulguları;

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

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

LÖKOPLAK (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. vajina ve serviksteki normal farklılaşma glikojene doğrudur. Servikovajinal mukozadaki, keratin üretimi anormaldir. HPV, CIN in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diyafram, 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 plaklarıyla karıştırılmamalıdır. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (39).

PUNKTUASYON: Vasküler görünüm şüphesiz en önemli özellik olup patolojik bulgular için en önemli yol göstericidir. Normal epitel düzgün kapillerlerin oluşturduğu bir şebekeyi içerir. Ancak displastik süreç başladığında anormal damarlar ortaya çıkmaya başlar. Epitelin

yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları, kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alırlar ki buna punktuasyon adı verilir.

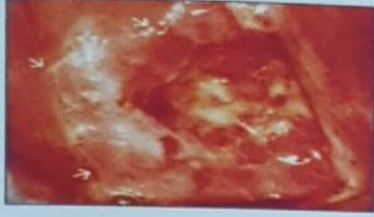
MOSAİZM: Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillere mozaik adı verilir; çünkü bunların görünümleri mozaığe benzemektedir. Anormal epitel blokları etrafında bir ağ oluşturan bu damarlar, birçok punktuasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağzlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir (39).

ATİPİK DAMARLANMA: Fizyolojik damarlanmanın tersine, damar yapıları irregüler olup simetrisini kaybetmişlerdir. Kapiller damarlar çoğunlukla bir ağ oluşturarak yumak şeklinde görülürler. Atipik damarlanma diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktuasyon ve mosaizm ile birlikte bulunabilir. Başarısız kolposkopi; Transformasyon zonunun tam görülemediği durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal hastalarda transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Bu durumlarda servikal kanal açmak için kogan kurihasa gibi özel, küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalıdır, gene de zon görülemiyorsa kolposkopi yapılmış sayılmamalıdır ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır (53).

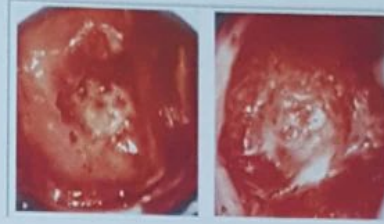
Kolposkopi en tecrübeli ellerde bile kesin tanı yöntemi değildir. Yukarıda bahsedilen anormal bulgular sadece biyopsi alınmasını gösteren şüpheli sahaları belirtme yönünden önemlidir. Yoksa onkoloji biliminde tek kesin tanı yolu histopatolojidir (53). Kolposkopide görülen bir lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Eğer ortada gözle görülen lezyon yoksa ve sitoloji pozitif ise kolposkopi altında şüpheli bölgeye biyopsi yapılır. Biyopside, alttaki stromadan 3-4 mm ve serviks epitelinden 5mm uzunluğunda doku bulunması gerekir.

Kolposkopik muayenenin yetersiz olduğu veya kolposkopik muayenede pozitif sitolojiyi izah edecek bir bulgu saptanmayan olgularda ECC uygulanmaktadır. ECC ile servikal kanal içerisinde bir lezyon saptanması özellikle perimenopoz ve postmenopozdaki hastalarda daha sıktır. Gebelikte ECC kontrendikedir. Kolposkopi ve sitolojinin birbirlerine göre üstün tarafları ve dezavantajlarının olduğu unutulmamalıdır. Sitoloji kitle taramaları için çok uygundur. Fakat lezyonu lokalize edemez. Ekonomiktir ve uygulama herhangi bir sağlık personeli tarafından yapılabilir. Kolposkopi lezyonun yeri saptanabilir ama bu yöntem eğitilmiş hekim ve özel aletler gerektirdiğinden pahalıya mal olmaktadır. Kolposkopinin spesivitesi tarama için çok kötü, %30' un altındadır, yani yanlış pozitiflik

oranı yüksektir. Sensitivite nispeten iyidir, ama endoservikal kanal her zaman görülemediği içinde yanlış negatif oranı artabilir. Sitolojide yanlış negatiflik oranı % 20 (%10-35) kadardır. İki yöntem birlikte kullanılacak olursa doğruluk oranı % 98.8' lere çıkacaktır (53). Anormal kolposkopi bulguları: Acetowhite epitel, lökoplaki (hiperkeratoz), punktuasyon, mozaik yapı, atipik damarlanma.



Şekil 19. Asetowhite boyanmış epitel



Şekil 20. İltihaplı serviks



Şekil 21. Mozaik yapı



Şekil 22. Punktuasyon

KOLPOSKOPİ	KOLPOSKOPİK TERİM	KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜM
NORMAL BULGULAR	Orijinal çok katlı yassı epitel (OÇKYE)	-Pembe yüzeyle alan -Asetik asit uygulamasından sonra değişiklik yok
	Orijinal silindirik epitel (OSE)	-Asetik asit uygulamasından sonra üzüme benzer yapılar
	Fizyolojik transformasyon zonu	-Nobothi kistleri -Regüler damarlar
ANORMAL BULGULAR*	Asetik asit beyazı**	-Yüzeyden kabarık olmayan -Yüzeyden kabarık
	Punktasyon** (Noktalanma/Grund)	-kırmızı beneklenme -asetik asit uygulamasından sonra keskin sınırlı lezyon, iyot negatif alanlar vardır.
	Mozaizm**	-Mozaik görünümü,

	(Felderung)	düzensiz damarlanma -Asetik asit uygulamasından sonra belirginleşir, iyot negatif alanlar vardır. -Asetik asit uygulamasından sonra beyaz, keskin sınırlı lezyon, iyot negatif alanlar vardır.
	Lökoplaki**	-İyot negatif alanlar bulunur.
	Iyot negatif epitel	- Asetik asit uygulamasından sonra beyazlaşma
	Atipik damarlanma	-Spiral, düzensiz damarlanma
ŞÜPHELİ İNVAZİV KANSER		-Damar atipileri -Ekzofitik veya endofitik görünüm -Chrobak bulgusu
DİĞER BULGULAR	Beyaz olmayan mikropapiller yüzey Ekzofilik kondilom İnflamasyon	-Diffüz veya lokal ödemli ve kızarıklık epitel -Damarlanmanın artması, iyot negatif alanlar

	Atrofi	Lokal veya diffüz kanama odakları, subepitelyal damarlar görülebilir.
	Ülser (Erozyon)	
YETERSİZ BULGULAR	Görülemeyen transformasyon zonu	Yaşlılarda, kriyocerrahi stumdorf operasyonunda ve konizasyondan sonra görülür.
	Görülemeyen serviks	Histerektomiden sonra ve yaşlılarda görülür.

Tablo 1. Kolposkopi Terminolojisi

*Lezyonlar transformasyon içinde ve dışında görülür.

*Lezyonlar major ve minör değişiklikler gösterir. (minör değişiklikler; ince mozaizm, ince punktasyon ve ince lökoplaki. major değişiklikler; kaba mozaizm, kaba punktasyon ve kaba lökoplakidir.

Kolposkopik belirtiler	0 puan	1 puan	2 puan
Sınır yapısı	-Kondülomatöz yada mikropapiller yüzey -Kenarları keskin olmayan bulut kümeleri -Açılı,düzensiz geometrik lezyonlar -Transformasyon zonuyla ilgisi olmayan uydu lezyonlar ve beyaz epitel	-Kenarları düzgün, keskin hatlı lezyonlar	-Kenarları yuvarlanmış soyulan lezyonlar (farklılık gösteren alanlar arasında keskin sınırlar vardır)
Renk	-Parlak kar beyazı(parlak gri) -Belli belirsiz beyaz epitel	-Gölgeli ara lezyonlar (istiridye beyazı)	-Donuk
Damar yapısı	İnce şekillenmemiş yapılar Kondülomatöz yada mikropapiller lezyonlar	Damar görüntüsü yok	Noktalama Mozaik

İyot etkisi	Tam boyanma	Tam olmayan tutulum	Önemli lezyonlarda boya tutmaması
	Önemsiz lezyonların boya tutmaması		

TABLO 2. KOLPOSKOPİK ENDEKS

Reid kolposkopik indeksi 1984

Kolposkopik puanlama :

0-2 :Subklinik HPV enfeksiyonu ya da CIN I; **3-4** : CIN I-II; **5-8** :CIN II-III

Bu endekste yarı geçirgen beyaz epitel ve parlak kar beyazı epitel, düşük dereceli lezyonların göstergesidir. Ara lezyonlarda ortaya çıkan gri-beyaz renk farkı, üst tabakalardaki olgun hücrelerin keratin formasyonuna bağlı yansımaları ile atipik nükleusun ışık emilimine bağlı olabilir. Pratikte çoğu lezyonlar bu grupta yer almaktadır. İstiridye beyazı (ki yoğun nükleer kromatinin ışığı emmesine ve üst tabakadaki hücrelerin sitoplazmasının azalmasına bağlı olarak geçirgenliğinin kaybolması ile ilgilidir) yüksek dereceli lezyonun varlığına işaret eder. İyot boyasına bağlı reaksiyonlarda pozitif iyot tutulum sonucu kahve-maun rengi bir renk oluşur. Negatif iyot tutulumunda ortaya çıkan sarı renk beraberindeki diğer kriterlerle ele alınır. İlk üç kriter nedeniyle 3 puandan aşağı olan lezyonlarda bu ihmal edilebilen bir belirtidir. Tam olmayan, farklı derecelerdeki iyot tutulum sonucu ortaya çıkan görüntüye " kaplumbağa kabuğu (tortoise-shell)" manzarası adı verilir. Yani iyot boyası hem önemli hem de önemsiz lezyonlarda sarı renk alır. Bu durumda diğer kolposkopik özellikler ile beraber değerlendirilmelidir.

En önemli histolojik anormallikleri içeren alanlar, kolposkopik değişikliklerin en belirgin olduğu alanlar olmayabilir (54). Az tecrübeli kolposkopistler en belirgin alanlardan biyopsi alarak daha önemli lezyonları atlama riski içerisindeyler. Özellikle parlak kar beyazı epitel kendini çok fazla gösterirken, endoservikal kanala yakın yüksek dereceli lezyonun sinsi, belli belirsiz beyaz epiteli kolayca gözden kaçabilir.

Kolposkopik değerlendirmede sıklıkla yapılan iki hata şunlardır:

1)Yetersiz tatmin edici olmayan kolposkopinin fark edilmemesi,

2) Mikroinvaziv kanser ile birlikte olan atipik damarların tanınmaması

Skuamokolumnar bileşkenin bilinmesi ve görünür hale getirilmesi kolposkopinin küçük bir problemidir ve kurumsal olarak kolposkopistin tecrübesi sınırlı da olsa, skuamokolumnar bileşkeyi kolayca bilmesi beklenir. Bununla birlikte uygulamada durum farklıdır. Porsiosunda belirgin ve etkileyici lezyonu olan hastalarda skuamokolumnar bileşke iyice değerlendirmeden atlanabilir ve endosevikal kanaldaki daha önemli lezyon fark edilmeyebilir. Bu yüzden kolposkopi ile beraber, her hastaya endoservikal küretaj, kanalın negatifliği konusunda aynı zamanda kalıcı bir belge olup, hekimi yasal bakımdan da güvenceye alır. Servikografi de hastaya daha az rahatsızlık verdiği ve daha ekonomik olduğu için tercih edilebilir. Kolposkopide diğer bir sorun ise mikroinvazif kanser ile birlikte görülen atipik damarların tanınmasıdır. Bu damarlanma karsinoma in-situdaki mozaik beyaz epitel ve noktalanmadan daha az dikkat çekicidir. Bu hastaların tanınmaması, tedaviye geç kalınması anlamına da gelmektedir.

KOLPOSKOPİDE DİSPLASTİK 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 (27).

Atrofik epitel 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 (27).

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 (27).

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 açar, ancak inflamasyonda olduğu gibi burada da değişiklikler yaygın olup tüm vagina ve serviksi içine alacak tarzdadır (27).

Kondilomatöz değişiklikler kolposkopi yardımıyla kolaylıkla görülebilir ki bunlar çoğunlukla displastik değişikliklerle ilişkili değildir. Kondilomatöz değişiklikler, damarsal değişikliklerin olmayışı ve lezyonların yukarı doğru çıkıntı yapmasıyla displazilerden ayrılırlar (27).

2.5.9 HPV Testi

20-65 yaş arası kadın popülasyonunun %10 unda onkojenik HPV bulunmaktadır. Toplumda, latent HPV enfeksiyon prevalans %8-15 tir. Genç kadınlarda HPV enfeksiyonu sıklıkla geçicidir (regresyon). Persistan HPV DNA pozitifliği serviks kanseri için risk faktörüdür (55). Anormal servikal sitolojiye sahip HPV (+) hastaya yaklaşım, HPV (-) hastaya yaklaşımdan farklıdır. Pap-smear sonucu ASCUS olan hastada HPV (-) ise kolposkopi ve biyopsi gerekli olmadığı halde, HPV(+) ise kolposkopik inceleme gerekir. Birlikte prediktif değer > %90 dir (56).

Geniş serili bir çalışmada, sitolojik tarama yapılan 46009 olgunun 995 inde ASCUS saptanmış, ASCUS saptanan olguların yüksek onkojenik HPV DNA (+) olanlarının %90 nda tekrarlanan sitolojide HSIL saptanmıştır. Bunların takip smearlarında %76 olguda epitelial hücre anormalliği sebat etmiş , %14 ünde anormalliğe rastlanmamıştır (40).

Başka bir çalışmada, 389 HPV(+) LSIL olgusunda, LEEP sonrası, olguların %50-63 ünde CIN II-III ve invaziv Ca rapor edilmiştir (57). HPV testi, smearle birlikte kullanıldığında maksimum sensitiviteye sahiptir. HPV tarama ve tiplemesinde en sık kullanılan yöntemler PCR ve HC II dir.

2.5.10. Polar-probe

Bazı tümörlerde ve kanseröz lezyonlarda tümör hücrelerinin ve atipik hücrelerin dökülmesi yavaştır veya yoktur. Özellikle bu grup hastalarda dokuların elektrofizyolojik özelliklerinden yola çıkarak birtakım taramaların yapılabileceği veya bu konuda gelişmiş cihazların olduğu söylenebilir. 1990'lı yılların ortalarında Polarprobe tanımlamasıyla çıkan dokulara düşük voltajlı elektrik akımı vererek yansıyan elektrik akımını kaydedip, bu kayıt edilen elektriksel değişikliklerle daha önce tanımlanan normal doku ve anormal doku

değişikliklerini karşılaştırarak sonuca varmak isteyen bir sistemdir. Yaklaşık 20 cm boyunda ve 5 mm kalınlığında bir prob ektoservikte gezdirilerek düşük voltajlı elektrik akımı verilmekte kaydedilmekte ve mevcut bilgilerle karşılaştırılmaktadır. Çalışma sayısı oldukça azdır. LGSIL, HGSIL ve Kanseri tanısal doğruluk oranlarının özellikle yüksek lezyonlarda % 90'ları aştığı gösterilmiştir. Günümüzde pratik uygulanmayan ama geleceği olan bir araştırma yöntemi olarak görülmektedir. Gelecekte serviks kanseri ve kanser öncesi lezyonlarının taranmasında kullanılacak moleküler, genetik ve biyokimyasal tarama testlerinin erken laboratuvar sonuçları mevcuttur. Dokularda hücrelerde DNA anormallikleri saptayarak özellikle insan musin gen farklılaşmasını araştıran HPV de E6 ve E7 araştıran klinik uygulanabilir testlerin laboratuvar çalışmaları devam etmektedir.

Sonuç olarak

- Kanıta dayalı tıp verilerine baktığımızda günümüzde ideal servikal tarama yönteminin sıvı bazlı sitolojilerle birlikte bunları kombine ederek HPV tarama testleri olduğunu söylememiz mümkündür.
- Smearda biomarker boyama ile riskli olgular seçilebilirse klasik sitoloji ve HPV testine gerek kalmayabilir.
- Aşılarda HPV insidansını önemli oranda azaltırsa, tarama programı tersine dönecek ve HPV testleri ile başlayacak, daha sonra sitoloji yapılacak. Böylece sitolojik test sayısı önemli oranda azalacaktır.

2.6 Anormal Servikal Sitolojinin Değerlendirilmesi

Servikal sitolojik sonuçların rapor edilmesi konusunda 2001 Bethesda Sistemi terminolojisinin bildirilmesinden sonra "Amerikan Kolposkopi ve Servikal Sitoloji Derneği" yönetim basamaklarının planlanması için 3 günlük konsensus toplantısı düzenlemiştir. Bu toplantıda tüm klinik durumlar tartışılmış ve Wright ve arkadaşları tarafından 2002'de kılavuz bilgiler yayınlanmıştır. Klinisyen için sitolojik ya da Pap smear anormallikleri ile biopsi ya da histolojik anormallikler arasındaki farkın ayırt edilmesi önemlidir. Tedavi nadiren sadece servikal sitolojik bulgulara göre başlatılır. Papanicolaou smear sonucu, kolposkopik izlenim ve biyopsi tanısı hep birlikte uyumlu olmalıdır; ancak, genelde anormalliğin derecesi konusunda tam bir uyum içinde olmazlar (31).

2.6.1 ASCUS

Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt vermeyen anormal hücrelere "ASCUS" denir. Daha önceleri "atipik" olarak adlandırılan küçük anormalitelerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. Belirlenmemiş özellik sadece bu hücrelerin aynı nitelikteki tanısal kriterlerinin yokluğunu değil, bu hücrelerin servikal kanser, HPV enfeksiyonu veya diğer koşullarla olan belirsiz ilişkisini de yansıtır. Sonuç olarak genellikle sitoloji raporlarında kullanılan bu teşhis, tedavi ve izleme konularında bir takım karışıklıklar yaratmıştır. Daha önce Papanicolaou sınıflandırmasının II. Kısımında yer alan şimdi LGSIL olarak sınıflandırılan kondiloamatöz veya koilositik atipi,ASCUS kategorisinde yer almaz.

2001 Bethesda toplantısında ASCUS terimi yerine ASC getirildi. Vakalar 2 gruba ayrıldı: ASCUS ve ASC-H olarak gruplandırıldı. ASCUS terimi, reaktif olduğu düşünülmeyen, skuamöz intraepitelyal lezyon düşündüren, ancak LGSIL tanı kriterlerini de tam taşımayan lezyonlar için kullanılmaya başlandı. Önceki ASCUS vakalarının büyük bir çoğunluğu bu gruba girmektedir. ASC-H ise, high-grade intraepitelyal lezyon düşündüren, ancak HGSIL kriterlerini tam taşımayan lezyonlar için kullanılmaktadır (58).

ASCUS kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sisteminde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif veya düzeltici değişiklikler ASCUS kategorisine dahil değildir. Tanısal kriterlerin eksikliği ve medikolegal hareket korkusu nedeniyle, tanı oldukça yaygın olup bazı merkezlerde %3-25 arasındadır. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, ASCUS sonuçlarının oranının %3-5 olması beklenmektedir (52).

Mevcut ASCUS tedavisi tartışma götürür bir durumdur. Sitolojik değerlendirme mükemmel bir tarama aracı olmasına rağmen, kolposkopik olarak CIN lezyonu tespit edilen hastaların yaklaşık %40'ında sonuçlar negatif olacağından etkili bir triyaj prosedürü değildir. Kolposkopi vakit alan ve pahalı bir triyaj şekli olup, hastanın aşırı tedavisiyle sonuçlanabilir. Ancak ASCUS Pap testi olan bir çok hastaya kolposkopik biyopsi yapılmaktadır.

ASC'de CIN2/3 oranı 'jama' verilerine göre % 5-17, 'ACOG' verilerine göre %6.4-11.9 olarak belirtilmiştir. Bunların da önemli bir bölümü (%24-94'ü) ASC-H alt grubuna aittir.

İnvaziv kanser oranı ise %0.1-0.2'dir. İmmünsüpresiflerde CIN2/3 oranı ve yüksek riskli HPV(+)'liği fazladır. Postmenopozal ASC'de premenopozallere göre CIN2/3 riski daha düşüktür. 1992 Bethesda Workshop'ta ASCUS oranı %5 olarak belirtilmiştir. Daha yüksek rakamlar tanının olması gerekenden fazla kullanıldığını gösterir. 2000'de yayınlanan bir çalışmada ASCUS'ların %75'de kolposkopi(-) bulunmuş ve histoloji bakılmamış, %10.4'de kolposkopi(+) iken histoloji(-) olarak bulunmuş, %19.1'de ise kolposkopi ve histoloji(+) bulunmuştur (59).

Dvorak'ın 1999'da yayınladığı çalışmasında ise ASCUS'ların %54'de CIN1, %18 CIN2/3 oranı verilmiştir. Tüm ASCUS'ların %59'da nükleer atipi ile birlikte koilositoz görülmüştür (60).

ASCUS en sık görülen ve yönetimi üzerinde en çok fikir ayrılığı oluşan (LGSIL ile birlikte) anormal smear sonucudur. Bu nedenle de ASCUS ve LGSIL hastalarını kapsayan çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlar içerisinde en önemlisi ve kapsamlı olanı randomizasyon özelliği de bulunan ALTS çalışmasıdır. Bu çalışmada amaç ASCUS ve LGSIL sonuçlarında en doğru yönetim ve takip şeklini ortaya koymaktır (61). Çalışmaya katılan ASCUS ve LGSIL olguları radomize olarak sitolojik takip, hemen kolposkopi ve HPV kollarına ayrılmış ve takip edilmişlerdir.

Çalışmanın sonuçlarına göre ASCUS olguları için vakaların her 3 metot için de değerlendirilmesi gerektiği, eğer sıvı bazlı sitoloji kullanılıyorsa HPV testinin tercih edilmesi gerektiği önerilmiştir. LGSIL olgularında ise yüksek HPV(+)'liği nedeniyle kolposkopi yapılması önerilmiştir (61).

ALTS çalışmasında sitolojik takip kolu için; en çok kullanılan yöntem olduğu, CIN1 için % 20-50 yanlış (-)'lik oranı olduğu, tek bir sitoloji tekrarı ile CIN2/3 saptama oranının %67-85 olduğu belirtilmiştir. Takiplerde kolposkopi referasyonu için de cut-off olarak ASC kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Cut-off olarak LGSIL/HGSIL alındığında bir çok CIN2/3 vakasının atlanabileceği belirtilmiştir. Çalışmalarda hasta uyumsuzluğu %15-25 olarak belirtilmiş olmasına karşın bunun klinik uygulamada %54-81 olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle de değerini yitiren bir yöntem olarak gösterilmiştir. Hastaların %50-65'ine takip eden anormallik nedeniyle kolposkopi uygulanmak zorunda kalındığı ve bunun da ilk test sonrası yapılacak kolposkopiyle benzer maliyete sahip olduğu vurgulanmıştır. Sitolojik takipte major dezavantajlar olarak CIN2/3, kanser tanısında olası gecikme, birçok tekrarın

gerekebilmesi, hasta uyumsuzluğu, ve hastada anksiyeteye yol açabilmesi olarak gösterilmiştir. Hemen kolposkopi hızlı tanı imkanı vermesi ve olası kayıpları önleyebilmesi açısından avantajlıdır, ancak konforsuzluğu, gereksiz anksiyeteye yol açması, maliyeti, aşırı tanı ve tedaviye yol açabilmesi açısından ise dezavantajlı görülmektedir. ALTS çalışmasında hemen kolposkopi yapılan grupta CIN3 lezyonuna %100 tanı konmasına rağmen, Amerika'da kolposkopi maliyetinin HPV testine göre 3-4 kat daha fazla olması nedeniyle çok pahalı bir tetkik olarak değerlendirilmektedir (31).

ASCUS Pap testi sonuçları bulunan kadınlardan alınan HPV bilgisi LGSIL 'inkiyle hemen hemen aynı olup ASCUS'un erken bir HPV enfeksiyonu kanıtı olduğuna işaret etmektedir (39).

HPV test; hızlı tanı imkanı verir, hastaların önemli bir kısmına kolposkopi yapılmadan endişeleri giderilmiş olur. Ancak özellikle ülkemizdeki maliyeti ve yaygın olmaması kullanımını kısıtlamaktadır. ALTS çalışmasında ASCUS'ların %56.1'de HPV(+) bulunmuş ve kolposkopi yapılmıştır. CIN2/3 sensitivitesi %95-96 olarak gösterilmiştir. Bu oran tek sitolojik takip ile elde edilenden daha yüksektir. ASC'lerin %31-60 da yüksek riskli HPV tespit edilmiştir.

2002'de yayınlanan bir çalışmada HPV(+) ASCUS'ların %16'sında high-grade lezyonlar, % 38'de low-grade lezyonlar, %2'sinde karsinom saptanmıştır. Bir başka çalışmada HPV(+) 'lerde CIN2/3 oranı %15-27, HPV(-)'lerde ise aynı oran %2'den az olarak gösterilmiştir. ASC-H grubu ASC'lerin %5-10'unu oluşturur. CIN2/3 oranı %24-94 gibi geniş bir aralıkta yer alır.

Çalışmalarda ASC-H alt grubunun CIN2 ve üzeri lezyonlar için ASCUS VE HGSIL arasında bir pozitif öngörücü değere sahip olduğu gösterilmiştir (62-65). Monsonego'nun çalışmasına göre; HGSIL'in ana kaynaklarından biri ASCUS'tur. Pap smear ile 6 ayda bir izlem yapıldığında, birlikte bulunan HGSIL'in %25- 40'ı tanı alamamaktadır. HPV testinin %100'e yaklaşan negatif prediktif değeri , ASCUS bulunan ve sürekli smear kontrolü, kolposkopi ve biopsi yaptıran hastaların bu durumdan güvenle kurtulmalarını sağlar (66).

ASC-US YÖNETİMİ:

A-)SİTOLOJİNİN TEKRARLANMASI: Sitolojik takipte 6-12. Aylarda 2 kez negatif smear saptanırsa o zaman rutin servikal smear tarama programına alınmalıdır. Herhangi bir taramada \geq ASCUS çıkarsa kolposkopi yapılır. Sitoloji tekrarının avantajı kolay ve yaygın

kullanımıdır. Dezavantajları ise; %30 oranında yüksek dereceli CIN olgusunun atlanabilmesi ve hastaların %30'unun izlemde kaybolabilmesidir.

B-) DİREKT KOLPOSKOPİ: Hemen kolposkopinin avantajı yüksek dereceli CIN saptanmasında sensitivitenin yüksek olmasıdır. Dezavantajı ise, spesifitenin %60'ın altında olması ve alınan biyopsilerin %50'sinin gereksiz olmasıdır.

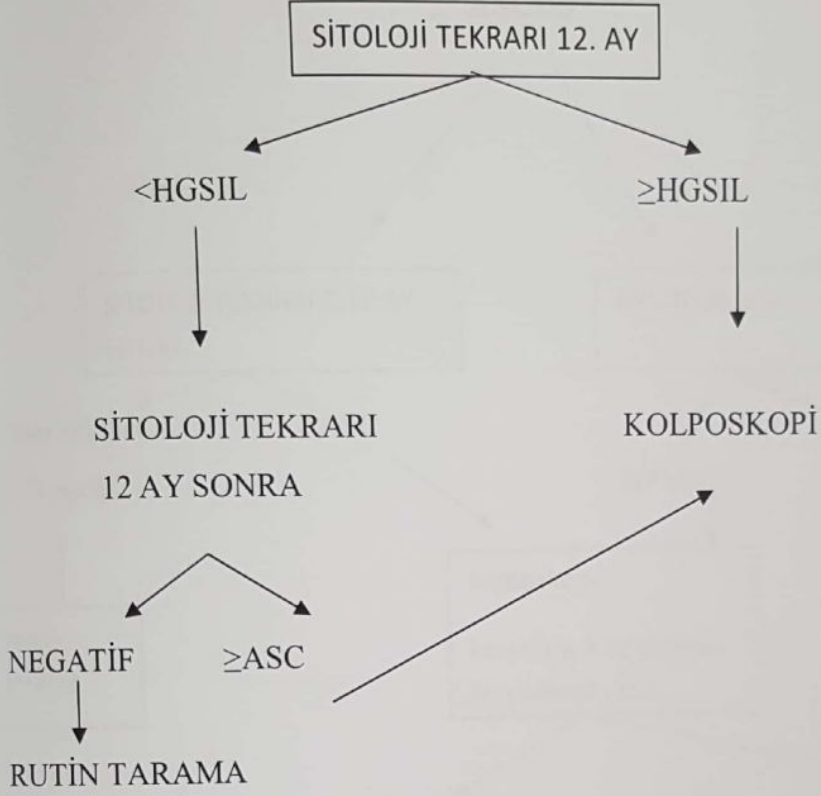
C-) HPV-DNA YÜKSEK RİSKLİ TİPLERİNİN VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI: Negatif ise 12 ay sonra sitoloji tekrarı yapılır. Pozitif ise kolposkopi yapılır. Avantajları; negatif prediktif değerin \geq %99 olması, yüksek dereceli CIN tespitinde sensitivitesinin \geq %95 olması, kolposkopiye %50 daha az refere etme, kolposkopinin spesifitesinde artmadır. Dezavantajı ise pahalı olması ve yaygın olarak kullanılmamasıdır.

ASC olgularında kolposkopi pozitif ise uygun tedavi yapılır. Kolposkopi negatif çıkarsa yani SIL veya Ca saptanmazsa, HPV negatif veya bakılmamışsa 12 ay sonra sitoloji tekrarı yapılır. Kolposkopi negatif çıkan HPV pozitif olgularda ise 6-12. Ay sitoloji tekrarı ya da 12. ayda HPV testi yapılır. Testler negatif çıkarsa rutin taramaya alınır, pozitif çıkarsa kolposkopi tekrar edilir.

Adolesanda ASCUS yönetiminde HPV tesit ve kolposkopi ilk yaklaşımda önerilmez. Sitolojinin tekrarında HSIL ve daha yüksek çıkarsa kolposkopi yapılır, <HSIL olanlarda bir 12 ay daha sonra sitoloji yine tekrarlanır.

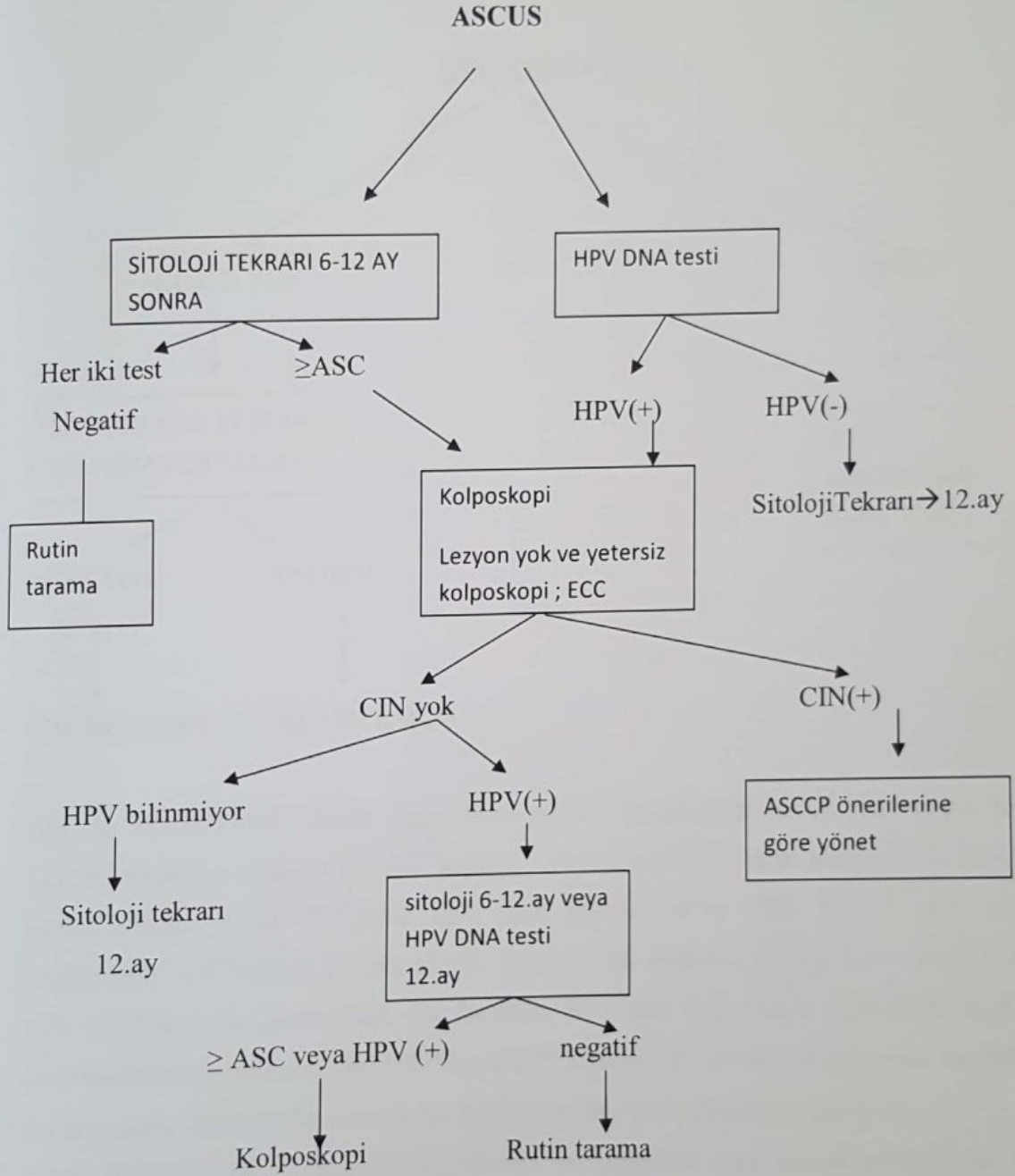
Bu kez \geq ASC ise kolposkopi artık önerilir. Negatif ise rutin tarama programına dönülür. Adolesanda LSIL olgularınada aynı şekilde yaklaşılabilir.

ADOLESANDA (<20 YAŞ) ASC-US VE LGSIL YÖNETİMİ :

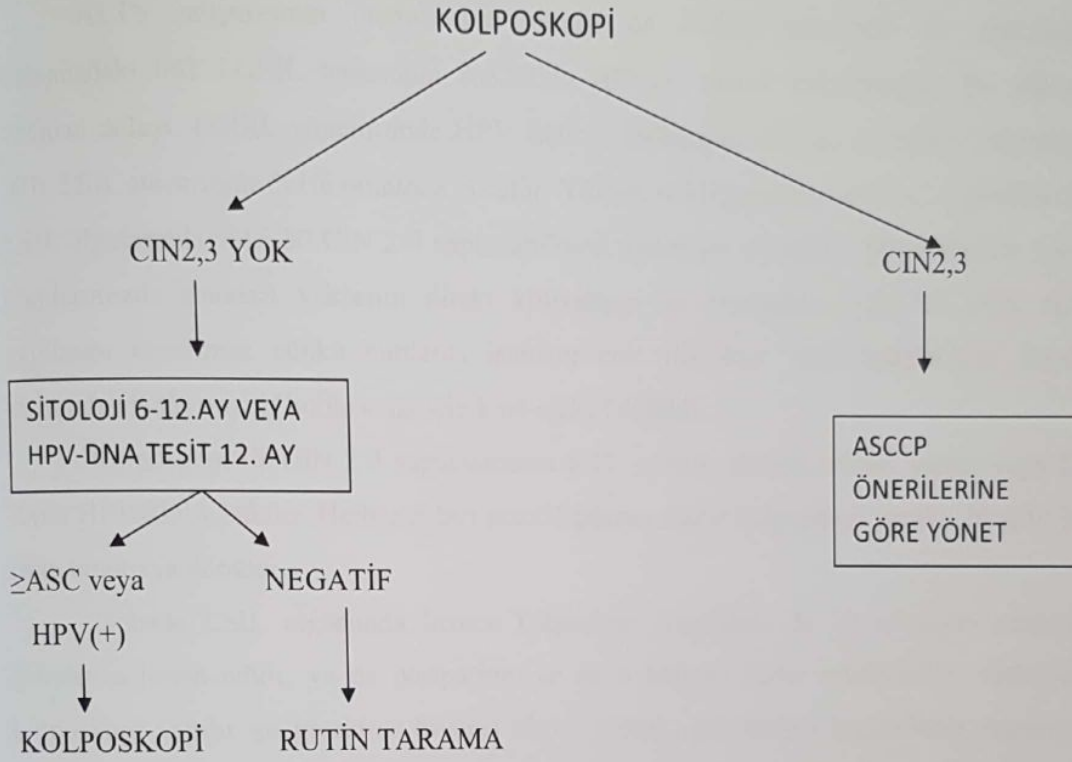


Postmenapozal ASCUS olgularında lokal östrojen tedavisi ardından 1 hafta sonra sitoloji tekrarı alınır. Pozitif ise kolposkopi yapılır. İmmüsupresif tedavi alanda ASCUS çıkarsa direkt kolposkopi yapılır. Gebede ASCUS olgusunda gebe olmayan gibi yaklaşılır.

ASCUS YÖNETİMİ



ASC-H YÖNETİMİ



ASC-H YÖNETİMİ: Direkt kolposkopi yapılır. Kolposkopi pozitif ise uygun tedavi yapılır. Negatifse bulgular gözden geçirilir. ASC-H tanısında ısrar ediliyorsa 6-12. Ayda sitoloji tekrarı ya da 12. Ayda HPV testi yapılır. HPV(+)’liği %70-86 gibi yüksek oranlardadır. Bu nedenle 30 yaş altında cost-effektif değildir, 30 yaş üzeri ASC-H’lerde HPV (+) ‘lik oranı yaşla azalır. Bu durumda HPV testi başlangıçta düşünülebilir. ALTS çalışmasında kolposkopi ile %27-40’ında CIN2/3 bulunmuş, bir başka çalışmada ise %49’da displazi görülmemiştir. Bu nedenle ilk kolposkopiden sonra eksizyon önerilmez.

L-SİL YÖNETİMİ: CIN I (hafif displazi) ve koilositik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör:koilositozis ve CIN), LGSIL kategorisi altında birleşmektedir; çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun vadeli izleme çalışmaları göstermiştir ki; "koilositozis" olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %14 ‘ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif

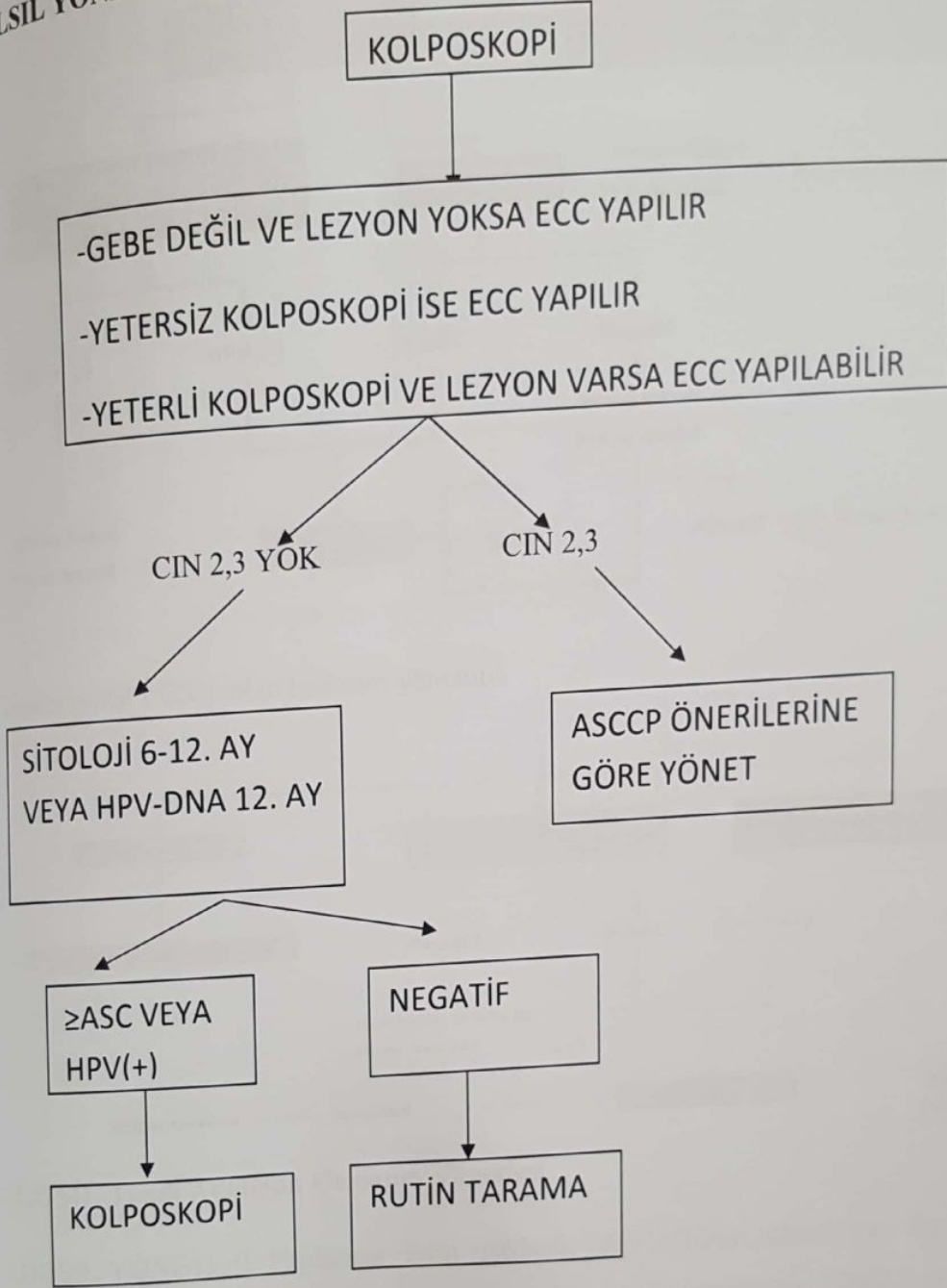
displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %16'sında ağır displazi/CIS'e dönüşmektedir (26).

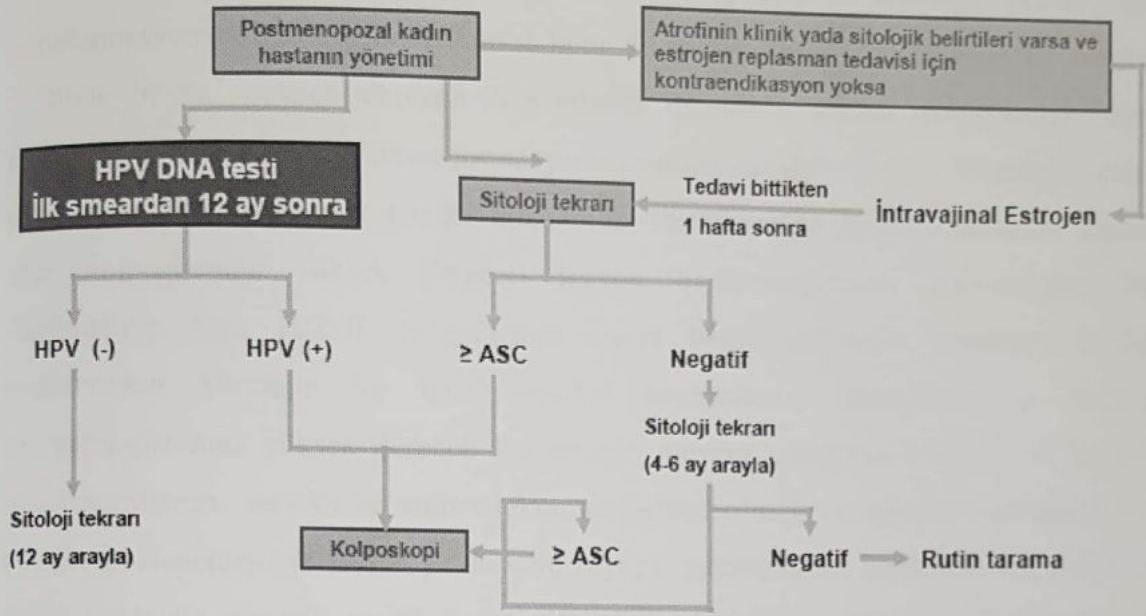
ALTS çalışmasının önemli bir sonucu da LGSIL kategorisi ile alakalıdır. Çalışmadaki 642 LGSIL hastasının %82.9'da HPV(+) olarak bulunmuştur. Bu yüksek orandan dolayı, LGSIL yönetiminde HPV testinin kullanışsız olduğu sonucuna varılmıştır (60). LSIL smearlerde %1.6 oranında görülür. Yüksek riskli popülasyonda %7-8 görülebilir. LSIL olgularında %15-30 CIN 2-3 saptanabilmesi nedeniyle şu andaki bilgilerimizle LSIL olgularımızda standart yaklaşım direkt kolposkopi ve biyopsidir. LSIL'da HPV testi yapılması önerilmez çünkü bunlarda insidans çok yüksektir. Yani bakılanların büyük kısmında (%83) pozitif bulunacağı için kost-efektif değildir.

Kolposkopi ile CIN 2-3 saptanamazsa 6-12. aylarda sitoloji tekrarı yapılır veya 12. Ayda HPV-DNA bakılır. Herhangi biri pozitif çıkarsa tekrar kolposkopi yapılır. Negatif ise rutin taramaya dönülür.

Gebede LSIL olgusunda hemen kolposkopi yapılabilir ki bu adolesan olmayan gebelerde tercih edilir, ya da postpartum en az 6 haftaya kadar ertelenebilir. Gebelikte kolposkopi yapılır ve gerekirse biyopsi alınır. Ancak, gebelikteki lezyonlarda regresyon olasılığı fazla olduğundan ve biyopside kanama riski fazla olduğundan kolposkopide ancak yüksek dereceli lezyon veya invazif kanser şüphesi varsa biyopsi alınması tercih edilir. Endoservikal küretaj ise gebelerde önerilmez. Yetersiz kolposkopi durumunda gebeliğin seyri ile bu durum değişebileceğinden 6-12 hafta içinde tekrarlanmalıdır. Doğum sonrası 6 hafta içinde sitoloji + kolposkopi tekrarı yapılmalıdır. Biyopsi gebelerde minör kanamalarda artış ile birlikte. Geniş çalışmalarda majör kanama veya gebelik kaybı ile bağlantısı bulunmamıştır. Yapılmaması olası kanserin atlanmasına yolaçabilir.

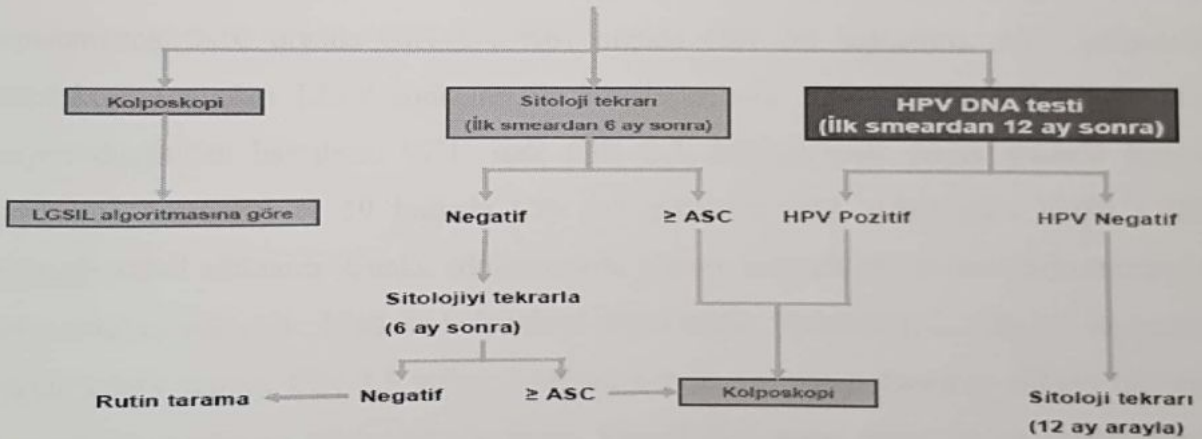
LSİL YÖNETİMİ





Pos

tmenopozal LGSIL olan hastanın yönetimi



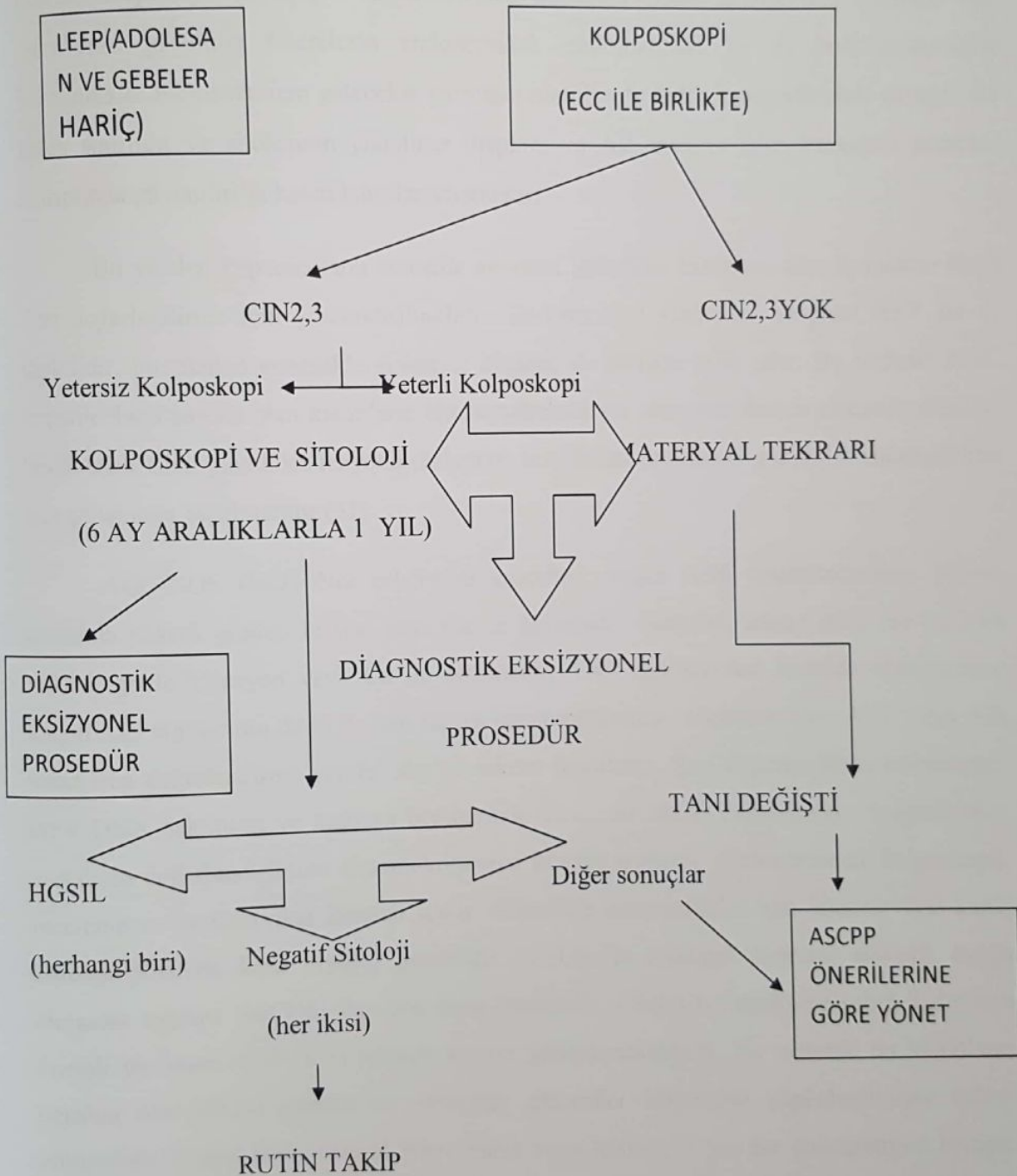
LGSIL Tanılı Adölesan Hastanın Yönetimi

HGSIL YÖNETİMİ: PapSmear' ların yaklaşık %0,5'i HGSIL olarak tanı alır. Bu hastalar değerlendirildiklerinde, %70'inden fazlasında biyopsi ile ispatlanmış CIN 2/3 ve %1-2'sinde invaziv kanser bulunur. Yüksek dereceli anormallikler invaziv kansere ilerleyebileceği için ve invaziv kanserle birlikte bulunabileceği için HGSIL tanısı alan hastalar kolposkopik değerlendirmeye yönlendirilmelidirler. Kolposkopi ile beraber ECC de yapılmalıdır. Seri sitoloji tekrarı ve/veya HPV DNA testinin HGSIL yönetiminde yeri yoktur (62).

Birçok olguda lezyonun tanısı 'loop electrode excision procedur' (LEEP) ile tüm transformasyon bölgesinin hem tanısal hem de tedavi amaçlı çıkarılması ile yapılır. Bu özellikle büyük, yüksek dereceli lezyonlarda önemlidir çünkü mikroinvaziv kanserin kolposkopik tanısı güçtür. Transformasyon zonunun eksizyonu veya histolojik çalışması yapılmadıkça mikroinvaziv kanser atlanabilir. PapSmear'de HGSIL saptanan kadınlarda eğer kolposkopide yüksek dereceli lezyon belirlenemiyorsa, endoservikal küretaj yapılmalıdır. Eğer HGSIL bulgularının orijini belirlenemiyorsa, klinisyen sitolojinin, endoservikal küretajın ve bazı servikal biyopsilerin tekrarlanması istemelidir. Sitopatolojist hala yüksek dereceli lezyonların mevcut olduğuna inanıyor ve biyopsi ile belirlenemiyorsa, serviks ve vajina tekrar değerlendirilmeli ve özellikle skuamokolumnar bileşke gözlenemiyorsa LEEP ya da koni biyopsi yapılmalıdır. biyopsi sonucu CIN 1 için tercih tedavisiz izlemdir, ancak tedavi de kabul edilebilir bir tercihtir. Tedavisiz izlemden sitoloji ve HPV DNA testi veya sitoloji ve kolposkopi seçeneklerinden biri kullanılabilir. 2003'te yapılan bir çalışmada 104 HGSIL olgusunda LEEP yapılmış. %26 olguda patoloji saptanmamış, %10 olguda CIN 1 , %61 olguda CIN 2-3 saptanmış. Aynı çalışmada kolposkopi sonuçları LEEP sonuçları ile karşılaştırılmış. Kolposkopide yüksek grade'li lezyon düşünülen hastaların %71' inde CIN 2-3, kolposkopide düşük grade'li lezyon düşünülen hastaların % 59 hastada CIN 2-3 çıkmıştır (63). Adolesanda direkt LEEP seçeneği kabul edilemez. Çünkü adolesanlarda yüksek dereceli lezyonlarda bile regresyon şansı oldukça yüksektir. Mutlaka kolposkopi yapılmalıdır. Kolposkopide CIN 2,3 saptanırsa uygun tedavi yapılır. CIN 2,3 yoksa o zaman 6 aylık aralarla kolposkopi sitoloji takibine alınır. Dikkat edilirse adolesanlarda direkt tanısal eksizyonel prosedür ve materyallerin tekrar değerlendirme seçenekleri yoktur. Takipte ardı ardına 2 negatif sonuç elde edilirse rutin takibe alınır. Kolposkopik ya da histolojik HSIL 1 yıl persiste ediyorsa biyopsi alınır; CIN 2,3 varsa uygun tedavi yoksa rutin takibe alınır. Histolojik olarak CIN 2,3 gösterilememesine rağmen sitolojik olarak HSIL 2 yıl persiste ediyorsa tanısal eksizyonel prosedür uygulanır. Gebede kolposkopi yapılır. Tercihen 2. Trimester ortalarında yapılır. Gerekirse biyopsi yapılır ama ECC yapılmamalıdır. Gebe kadınlarda; kolposkopik inceleme sonucu noninvaziv lezyon gelmişse, sitoloji ve kolposkopi ile izlem yapılabilir tedavi gebelik sonrasına ertelenir. Sitoloji ve kolposkopi ile yeniden değerlendirme postpartum 6. Haftadan önce önerilmez Gebelerde biyopside CIN2 ve 3 saptanan olguların %68 ve

%78'inde regresyon gözlenmiştir. Eğer invaziv lezyon gelmişse, tedavi jinekolojik onkologlar ve perinatoloji ekibi tarafından beraber kararlaştırılmalıdır (64).

H-SİL YÖNETİMİ:



AGC ve AIS

2001 Bethesda sisteminde, glandüler hücre anormalliklerinin sınıflandırılması üç ayrı kategori ve adenokarsinomu içerir. Bunlar, atipik glandüler hücreler (AGH), atipik glandüler hücreler neoplaziyi destekleyen ve endoservikal adenokarsinoma in situ(AİS). Sitolojist eğer mümkünse glandüler hücrelerin endoservikal, endometriyal ya da belirlenemediğini belirtmelidir. Klinisyen için gelecekte yardımcı olabilse de farklı kategorilerdeki deneyimler halen sınırlıdır ve sitolojinin glandüler displazi ve AİS-invaziv adenokarsinom arasında ayırımında güvenilirliği halen kanıtlanamamıştır.

Bu yüzden Papanicolaou smearde anormal glandüler hücreleri olan hastaların tümü ileri değerlendirme için yönlendirilmelidir. Endoservikal glandüler neoplazi HPV ile de ilişkilidir, bu yüzden genellikle skuamöz displazi de sıklıkla eşlik eder. Bu nedenle AGC Papanicolaou smearı olan kadınların ektoserviksinde yer alan orta derece skuamöz displazi tanısı eşlik eden glandüler lezyonu dışlamaz; bu yüzden muhtemel glandüler anormallikler için çalışmalar yapılmalıdır (31).

AGC-NOS (NOS=Not otherwise specified; başka türlü tanımlanmamış) %9-41 oranında yüksek gradeli lezyon veya Ca ile birlikte dir. Neoplazi lehine AGC ise %27-96 yüksek grade'li lezyon veya Ca ile birlikte dir. Tüm endoservikal kanalda olabilmesine karşın AIS olgularının da %95 'den fazlası squamokolumnar bileşkede olur. AGC veya AIS varsa ileri değerlendirme yapılır, sitoloji tekrarı önerilmez. İleri değerlendirme kolposkopi, HPV DNA bakılması ve mutlaka beraberinde ECC' dir. AGH Papanicolaou bulgusu olan hastaların değerlendirilmesi skuamokolumnar bileşke gözlenip gözlenmese de kolposkopik inceleme ve endoservikal küretajı içerir. Glandüler anormallikler için endoservikal kanal küretajı pozitifse koni biyopsi gereklidir. AGUS da minimal anormal sitolojik bulgu olmasına rağmen ASCUS' dan çok daha önemlidir. Çünkü bu sitolojiye sahip kadınların önemli bir kısmı (%3-10'u) invaziv kanser geliştirecektir(65). Bu nedenle bu kadınların hepsine özel dikkat gerekir ve sitolojide glandüler lezyondan şüphelenilmişse tedavi edilmelidir. Atipik endometriyal hücre varsa veya hasta ≥ 35 yaş ise endometriyal biyopsi alınmalıdır. AGUS erken yaşlarda ve gebelikte, sıklıkla HPV enfeksiyonu ile birlikte gösterir. Eğer hasta < 35 yaş ya da gebe ise; HGSIL' i ekarte etmek için genellikle

kolposkopi yapılır ve 4 ay sonra sitoloji tekrarı ile izlenir. Eğer hasta >35 yaş, gebe değilse ve kolposkopide bir şey görülememişse (kolposkopi yetersizse) endometriyal biyopsi ve konizasyon yapılması zorunludur. Uterus, tuba ve over kanserleri, sitolojide AGUS sonucu gelmesinin birer nedeni olabildiğinden, bu kadınlara pelvik ultrasonografi yapılmasında fayda vardır. Mide, kolon, pankreas ve safra kesesi kanserleri bile AGUS' un nadir sebeplerindedir. AGUS görüldüğünde, sitopatolog sıklıkla bu hücrelerin kaynağını belirleyebilir (67).

İleri değerlendirmede invaziv hastalık saptanmazsa neoplazi lehinde-AGC ve AIS olgularında tanısız eksizyonel prosedür tercihen soğuk konizasyon ve beraberinde ECC yapılır. Histolojik tanı AIS ve cerrahi sınırlar negatif ise tedavi de tamamlanmış sayılır. Ancak, cerrahi sınır pozitif ise fertilitte isteğine göre rekonizasyon veya histerektomi yapılır.

İleri değerlendirmede CIN, glandüler neoplazi veya malignite saptanmayan AGC-NOS olgularında ise 6 ayda bir sitoloji tekrarı önerilir, 4 ardışık normal sitolojiden sonra rutin taramaya alınabilir. Olgularda ilk değerlendirmede HPV bakılmışsa HPV(+) olgularda 6 ay, (-) olgularda 12 ay sonra sitoloji ve HPV testi tekrarı önerilir. Her iki testte de negatifse rutin taramaya geçilir. Herhangi biri pozitifse kolposkopi yapılır.

TEDAVİ

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

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

· Histerektomi

Ablatif tedavi için gerekli şartlar:

1. Sitoloji, kolposkopi, endoservikal küretaj ve biyopside mikroinvaziv kanser belirtileri görülmemelidir.
2. Lezyon ektoservikste yerleşmiş olmalı ve bütün sınırları izlenmelidir.
3. Kolposkopi ve endoservikal küretaj ile endoservikal bağlantı olmadığı Belirlenmelidir (68).

Servikal intraepitelyal neoplazilerde tedavi seçeneği, hastanın isteği ve klinisyenin tecrübesini de içeren pek çok faktöre bağlıdır. Hiçbir tedavi %100 etkili değildir. Hastaya fayda-risk oranı anlatılmalı ve tedavisi hakkında doğru karar verebilmesi sağlanmalıdır. ASCUS, LSIL ve hafif displazi olgularında lezyon küçükse gözlem seçilebilir (69). Ancak hafif displazi olgularında yapılan LEEP sonrası %31'e varan oranlarda orta ve ağır displazi saptadıklarını, bu nedenle tanısal işlemin mutlaka konizasyon ile gerçekleştirilmesi gerektiğini söyleyenler de vardır. HPV tiplemesinin yaygın olarak yapıldığı yerlerde hafif displazide düşük riskli HPV saptandığında da takip edilmesi, orta ve yüksek riskli HPV saptandığında tedavi yapılabileceği söylenmektedir. Fakat tipine veya enfeksiyon şekline bakılmaksızın HPV enfeksiyonunda displazi saptanmadıkça tedavi yapılmaz. Orta, ağır displazilerde ve karsinoma in situ da tedavi önerilmektedir. Ayrıca bütün derecelerdeki lezyonlarda geçerli olmak üzere eğer lezyon endoservikal yerleşimli ise veya lezyon üst sınır izlenemiyorsa tedavi edilmelidir. Bu gibi durumlarda tedavide ablatif yöntemler tercih edilmemeli ve materyalin patolojik incelemesi yapılmalıdır. Bütün tedavi seçeneklerinin

görülen, tüm lezyonun görülebildiği ve endoservikal küretaj sonuçlarının negatif olduğu hastalar için lazer tedavisi kullanılabilir.

Lazerli vaporizasyonun en büyük avantajı, kolposkopi yoluyla yıkımın derinlik ve genişliğinin tamamiyle kontrol edilebilmesidir. CO2 lazer CIN tedavisi için mükemmel bir araçtır. Başarı oranı ortalama CIN 1' de % 93.5, CIN 2' de % 92. 9, CIN 3' de % 93.4 olarak bildirilmiştir. Soğuk konizasyonla karşılaştırıldığında daha az komplikasyona neden olur ve başarı oranları biraz daha iyidir. LEEP, CIN teşhis ve tedavisi için çok değerlidir. İki işlemin aynı anda yapılması gibi bir avantajı vardır. LEEP sonrası kanama ve servikal stenoz görülebilir, ancak komplikasyonlar oldukça düşüktür. Birleştirilmiş serilerde nüks oranı ortalama % 4 olarak verilmektedir. Ağrı ve operasyon süresi açısından lazer tedavisinden daha üstündür. Serviksin konizasyonu CIN tedavisinde büyük rol oynar. Hem tanısal hem de terapötik işlem olan konizasyon, histolojik değerlendirmeye doku sağlamada ablatif terapilere göre daha avantajlıdır.

Konizasyon endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

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

Endoservikal salgı bezi bağlantısı nüks sıklığını artırır. Konizasyon sonrası pozitif smearli olgularda ortalama %31.9 nüks görülürken negatif smearli olgularda %4.9 oranında nüks görülmektedir. CIN tedavisinde histerektominin oldukça radikal olduğu düşünülmektedir.

Ancak şu şartlarda histerektomi uygulanabilir:

1. Mikroinvazyon

2.Konizasyon piyesi sınırında servikal intraepitelyal neoplazi saptanması

3.Hasta takibinde zorluk,

4.Histerektomi gerektiren diğer jinekolojik patolojilerin bulunması

5.Kanser korkusu

Operasyon sonrası vajina kubbesinde intraepitelyal veya invaziv kanser görülme riski çok azdır (%0,4) (41,68). İster ablatif ister eksizyonel tedavi yapılsın, invaziv olmayan epitelyal hücre anormalliklerinin tedavisinden sonra, hastaların 2 yıl boyunca her 4-6 ayda bir pap smear ile takip edilmesi önerilmektedir. Hastanın histolojik özelliğine, risk faktörlerine ve takibe uyumuna göre takipte değişiklikler yapılabilir. 2 yıldan sonra yıllık takiplere dönülebilir. Tekrarlayan pap smearde anormallik saptanırsa tekrar değerlendirilmelidir. Hastalara rekürrens olasılığından dolayı takip etmenin önemi anlatılmalıdır (70,71)

3. MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada Haziran 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Kolposkopi ünitesinde yürütülen prospektif kesitsel bir çalışmadır. Araştırmaya başlamadan önce hastanemiz etik kurulundan onay alındı. 121 kadın postkoital kanama, şüpheli servikal lezyon, pap smear testinde ASCUS, LGSIL, HGSIL, koilositoz sonuçlu olanlar patolojik olarak kabul edildi ve kolposkopi ünitesine refere edildi. Kolposkopiye refere ettiğimiz ve araştırmaya dahil ettiğimiz tüm hastaların aydınlatılmış onamları alındı. Araştırmaya 121 hasta dahil edildi. Bu hastaların 3 tanesinde invaziv servikal kanser düşündürülen bulgular olduğu için Kolposkopik Reid indeks uygulanmadı ve araştırma dışı bırakıldı. 13 hastada da yetersiz kolposkopi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza toplam 105 hasta dahil edildi. Tüm kadınlara kolposkopi yapıldı ve RKE kullanılarak tanı konuldu. Anormal görünen alanlardan kolposkopi altında biyopsi yapıldı. Kolposkopik olarak patoloji izlenmeyen kişilerde skuamokolumnar bileşkeden dört kadran biyopsi yapıldı ve altın standart olarak değerlendirildi.

Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Optomic marka kolposkopi aleti ile yapıldı. İncelemeler bir uzman doktor ve aynı asistan doktor (I.K) tarafından gerçekleştirildi. Kliniğimizde kolposkopi klasik tekniğe uyularak şu şekilde uygulandı. Hasta rahat bir şekilde litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra serviksi tamamiyle ortaya koyacak tarzda spekulum vajinaya yerleştirildi. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelendi ve mukus fazlalığı serum fizyolojik tatbik edilerek yavaşça alındı. Transformasyon zonunun net bir şekilde görülüp görülemediği kaydedildi. Transformasyon zonunun net olarak değerlendirilebilmesi için gerekli olgularda kogan spekulumu kullanıldı. Buna rağmen transformasyon zonu net görülemeyen olgular yetersiz kolposkopi olarak kabul edildi ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenip ve ardından serviks ve üst vajina tekrar incelendi. Bu aşamadan sonra serviks ve üst vajinaya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulandı. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan

Schiller solüsyonu anormal epitelyum hücrelerini, glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterir. Teste göre glikojen içermeyen ve dolayısı ile iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller Pozitif) olarak isimlendirilirken, iyodu tutan ve koyu kahverengi boyanan bölgeler iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir. Asetowhite alan izlenen, lugol tutmayan alanlardan, atipik damarlanma, punktuasyon ve mozaik patern izlenen şüpheli alanlardan Tisler biyopsi forsepsi ile biyopsi yapıldı. Lezyon izlenemeyen olgulardan, transformasyon zonundan 4 kadran biyopsi alındı. Biyopsi parçaları %10 formol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Biyopsi sonuçlarına göre hastalara takip veya tedavi kararı verildi. Tüm olgulara Reid Kolposkopik Endeks kullanılarak kolposkopik tanı konuldu. Bu puanlama sistemine göre, 0-2 puan alan olgular: subklinik HPV enfeksiyonu ya da CIN-1 (DÜŞÜK DERECELİ LEZYON), 3-4 puan arası alan olgular: CIN I-II (ORTA DERECE ELZYON), 5-8 puan arası alana olgular ise CIN II-III (YUKSEK DERECE LEZYON) olarak sınıflandırıldı. Biyopsi sonuçları; Benign, CIN-I, CIN II, CIN III, ve invaziv servikal kanser olarak kategorize edildi. Yetersiz kolposkopi olan ve invaziv kanser düşündüren olgular Reid Kolposkopik Endeksi kullanılmayacağı için çalışma dışı bırakıldı.

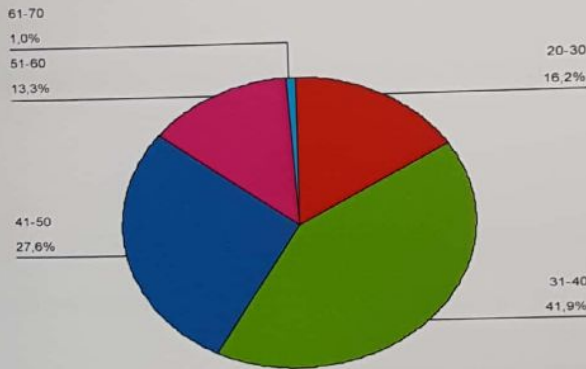
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmadaki verilerin analizinde SPSS paket programı kullanılmıştır. Hastalara ait özellikler ortalama, pasta grafiği, oranlar gibi çeşitli tanımlayıcı istatistiklerle verilmiştir. Çalışmadaki veriler ağırlıklı olarak kategorik olduğundan, bu veriler arasındaki ilişkiler Ki-Kare test istatistiği ile test edilmiştir ve ilişkinin gücü Cramer'in ν katsayısı ile gösterilmiştir. Nicel verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Çalışmanın amacını oluşturan **Kolposkopik Reid endeksi ile Histopatolojik sonuçların** uyumunun testi için Cohen'in Kappa katsayısı kullanılmıştır. Tanı tarama testleri olarak da Duyarlılık, Özgüllük ve Doğruluk kullanılmıştır. Test istatistikleri olasılıkları (p), $\alpha =0.05$ 'e göre değerlendirilerek karar verilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya 121 hasta dahil edildi. Bu hastaların 3 tanesinde invaziv servikal kanser düşündüren bulgular olduğu için Kolposkopik Reid endeksi uygulanmadı ve araştırma dışı bırakıldı. 13 hasta da yetersiz kolposkopi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada toplam 105 hasta analiz edildi. Çalışma boyunca hastaların hiçbirisinde herhangi bir komplikasyon oluşmamıştır.

Araştırmaya katılan hastalara ait yaş ortalaması 39.98 ve yaş ortalamasına ait Güven aralığı (38.19; 41.78) dir. Araştırmaya katılan hastaların en büyüğü 69 ve en küçüğü 20 yaşındadır. Aşağıda 10'ar yaş aralıklarına göre araştırmaya katılan hastaların yüzdeleri bulunmaktadır.

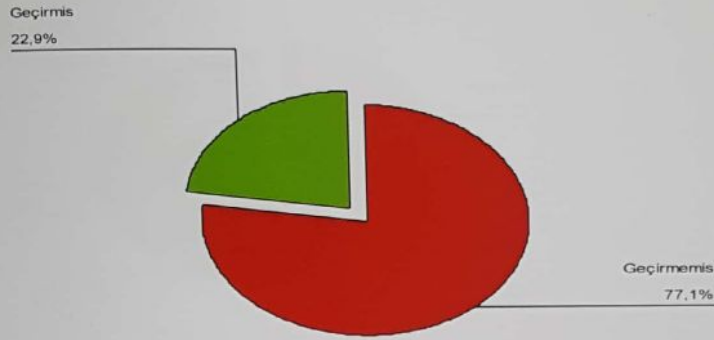


Şekil 23. Araştırmaya Katılan Kişilerin Yaş Aralıklarına Göre Yüzdesi

Şekil 23'de de görüldüğü gibi en çok 30-41 yaş aralığındaki kadınlar araştırmada yer almıştır.

Araştırmaya katılan hastaların hiç gebe kalmama oranı % 4.8 dır. En az bir gebeliği düşükle sonuçlanan kadınların oranı % 31.4 tür. Hiçbir gebeliği düşükle sonuçlanmayan kadınların oran %63.8 dır.

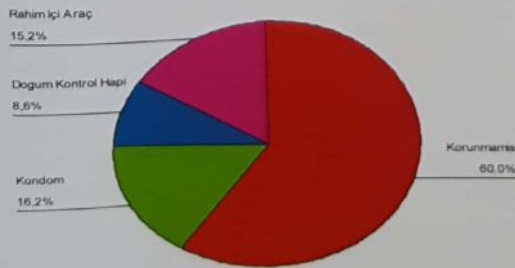
Aşağıda Şekil 24’de verilen araştırmaya katılan hastaların Pelvik enfeksiyon geçirme yüzdeleri verilmektedir.



Şekil 24. Pelvik enfeksiyon Geçirme Yüzdeleri.

Buna göre araştırmaya katılan hastaların %77.1’nin pelvik enfeksiyon geçirmediği görülmektedir.

Araştırmaya katılan hastaların korunmama ve korunma yöntemlerine göre yüzdeleri Şekil-25’de verilmiştir. Korunmamış kadınların %24.8’i 31-40 yaş aralığında ve %20’si 41-50 yaş aralığındadır.



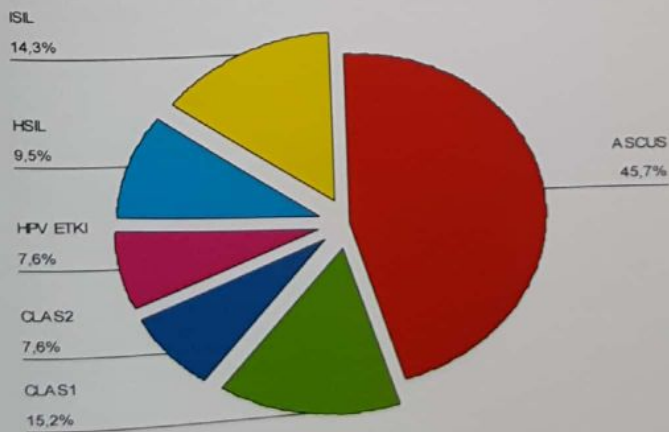
Şekil 25. Korunma Yöntemlerine Göre Yüzdeler.

Araştırmaya katılan hastaların kasık ağrısı şikayeti ile gelenlerin yüzdesi %24.8 iken ilişki sonrası kanaması olanların yüzdesi % 26.7'tür. Vajinal akıntı durumu ise Şekil 26'da verilmiştir.



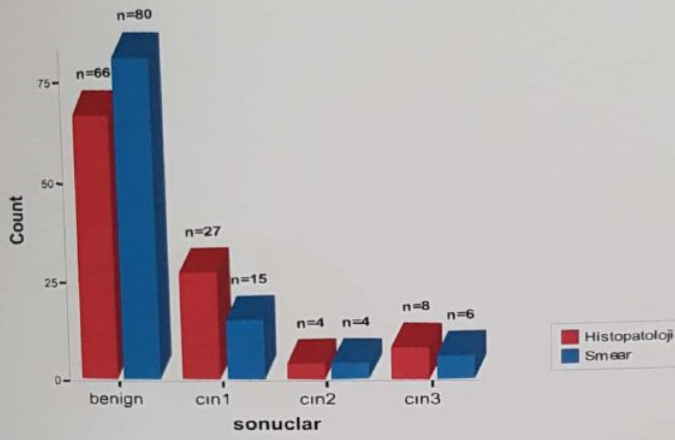
Şekil 26. Vajinal Akıntı Durumuna Göre Yüzde

Şekil 26'dan da görüldüğü gibi Araştırmaya katılan hastaların %62.9'unun vajinal akıntısının olduğu görülmektedir.



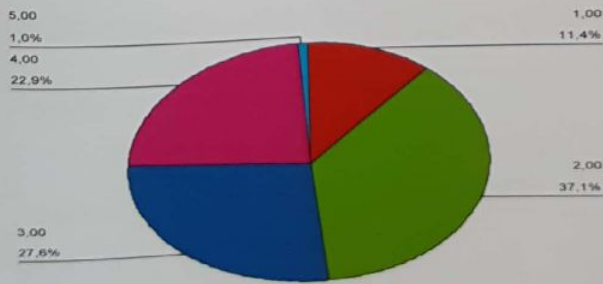
Şekil 27. Smear Testi Sonucuna Göre Yüzde

Şekil 27'de de görüldüğü gibi smear test sonucuna göre araştırmaya katılan hastaların % 77.2'i patolojik test sonucuna sahiptir. Smear testi ile histopatoloji sonucuna göre ise oranlar aşağıdaki Histogramda verilmiştir.



Şekil 28. Smear ile Histopatoloji Sonuçlarının Dağılımı

Şekil-28'de de görüldüğü gibi histopatoloji sonuçlarında 66 (% 63) hastaya Benign, 27 (% 26) hastaya CIN1, 4 (% 3.8) hastaya CIN2 ve 8 (% 7.6) hastaya CIN3 teşhisi konulmakta iken smear testinde 80 (% 76.2) hastaya Benign, 15 (% 14.3) hastaya CIN1, 4 (% 3.8) hastaya CIN2 ve 6 (% 5.7) hastaya CIN3 teşhisi konulmuştur.



Şekil 29. Biyopsi sayılarına Göre Yüzde

Araştırmaya katılan hastalardan % 37.1'inden 2 kez, % 27.6'dan 3 kez biyopsi alınmıştır.

Biyopsi alınan hastalara uygulanan asetik asit uygulamasında elde edilmek istenen beyazlanan alan oranı % 53.3 iken, Lugol uygulamada boyanmayan alan oranı % 72.4'tür.

Son olarak araştırmaya katılan hastalardan endoservikal küretaj yapılma oranı şekil-30'da verilmiştir.



Şekil 30. Endoservikal küretajla parça alınanların yüzdeleri

Araştırmaya katılan hastaların Smear testine göre yaş ve gravida sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre Smear testine göre yaş arasında ve Gravida'ye göre Kruskal Wallis testi uygulanarak farklılık bulunmadığı görülmektedir. ($p=0.135 > 0.05$, $p=0.074 > 0.05$)

Tablo 3. Smear Testine Göre Yaş ve Gravida'nın Değerlendirilmesi

Smear	Yaş		Gravida	
	Ort ± SD	Medyan	Ort ± SD	Medyan
Benign	37.63 ± 6.18	37	2.50 ± 0.78	2
ASCUS	40.88 ± 9.88	41	2.86 ± 1.31	3
LSIL	37.6 ± 9.51	36	2.27 ± 1.16	2
HSIL	44.2 ± 10.51	44	3.2 ± 1.23	3.5
<i>p</i>	0.135		0.074	

Araştırmaya katılan hastaların korunma yöntemine göre kasık ağrısı olup olmama arasında orta düzeyde ($\nu = 0.497$) ilişki olduğu ($p = 0.000 < \alpha = 0.05$) görülmektedir. Ancak korunma yöntemi ile kanama ve vajinal akıntı oluşma arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Sırasıyla elde edilen Ki-Kare test istatistiklerine ait p değerleri (0.302 ve 0.102) dir.

Kasık ağrısı ile kanama arasında ilişki bulunmazken ($p = 0.134 > \alpha = 0.05$), kasık ağrısı ile vajinal akıntı arasında orta düzeyde ($\nu = 0.441$) ilişki bulunmuştur ($p = 0.000 < \alpha = 0.05$).

Yapılan analizde Kanama ile vajinal akıntı arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0.784 > \alpha = 0.05$).

Çalışmada Smear testinin Histopatoloji sonuçları ve Kolposkopi Reid endeksi arasındaki ilişki tablosu Tablo 4'de verilmiştir. Buna göre Smear testi ile Histopatoloji testi arasında orta düzeyde ($\nu = 0.515$, $p = 0.000 < \alpha = 0.05$) ve Smear testi ile Kolposkopi testi arasında orta düzeyde ($\nu = 0.544$, $p = 0.000 < \alpha = 0.05$) ilişki bulunmaktadır.

Tablo 4: Smear Testinin, Kolposkopik Reid Endeksi ve Histopatolojik Sonuçlarla Uyumu

		<i>Smear</i>				<i>p</i>
		<i>Benign</i>	<i>ASCUS</i>	<i>ISIL</i>	<i>HSIL</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Histopatoloji	<i>Benign</i>	19 (% 18.1)	36 (% 34.3)	9 (% 8.6)	2 (% 1.9)	0.000
	<i>CIN1</i>	4 (% 3.8)	17 (% 16.2)	5 (% 4.8)	1 (% 1)	
	<i>CIN2</i>	1 (% 1)	2 (% 1.9)	-	1 (% 1)	
	<i>CIN3</i>	-	1 (% 1)	1 (% 1)	6 (% 5.7)	
Kolposkopi	<i>Benign</i>	18 (% 17.1)	35 (% 33.3)	8 (% 7.6)	2 (% 1.9)	0.000
	<i>CIN1</i>	4 (% 3.8)	19 (% 18.1)	5 (% 4.8)	1 (% 1)	
	<i>CIN2</i>	2 (% 1.9)	2 (% 1.9)	1 (% 1)	1 (% 1)	
	<i>CIN3</i>	-	-	1 (% 1)	6 (% 5.7)	
<i>Ki Kare Testi</i>		<i>p<0.05</i>				

Çalışmanın amacını oluşturan Kolposkopik Reid endeksi ile Histopatolojik sonuçlarının karşılaştırıldığı tablo aşağıda verilmiştir.

Tablo 5. Kolposkopik Reid Endeksi İle Histopatolojik Sonuçların Uyumu

Reid	Patoloji Sonucu				Toplam
	Benign	CIN-1	CIN-2	CIN-3	
Benign	63 (%60)	-	-	-	63 (%60)
CIN-1	-	27 (%25.7)	1 (%1)	1 (%1)	29 (%27.6)
CIN-2	3 (%2.9)	-	3 (%2.9)	-	6 (%5.7)
CIN-3	-	-	-	7 (%6.7)	7 (%6.7)
Toplam	66 (%62.9)	27 (%25.7)	4 (%3.8)	8 (%7.6)	105(%100)

Tablo 5’de de görüldüğü gibi Reid endeksi, araştırmaya katılan hastaların 63’üne (% 60) Benign, 27’sine (%25.7) CIN-1, 3’üne (2.9) CIN-2 ve 7’sine (% 6.7) CIN-3 teşhisi Histopatolojik sonuç ile uyumlu olarak konulmuştur. CIN-1 için patolojik sonuç ile Reid uyumu arasındaki ilişki için hesaplanan k (Kappa) değeri 0.951 ($p=0.00 < \alpha =0.05$) bulunmuştur. Buradan CIN-1 için patolojik sonuç ile Reid endeksi arasında güçlü bir uyum olduğu söylenebilir. CIN-2 için hesaplanan k (Kappa) değeri ise; 0.852 ($p=0.00 < \alpha =0.05$) bulunmuştur. Buradan CIN-2 için patolojik sonuç ile Reid endeksi arasında güçlü bir uyum olduğu söylenebilir. Son olarak CIN-3 hesaplanan k (Kappa) değeri ise; 0.928 ($p=0.00 < \alpha =0.05$) bulunmuştur. Buradan CIN-3 için patolojik sonuç ile Reid endeksi arasında güçlü bir uyum olduğu söylenebilir.

Tablo 6'da Kolposkopi sonucunda verilen Reid endeksinin, Histopatolojik sonucu ile arasındaki ilişkiyi vermektedir. Buna göre hastaların %95.2'sine Histopatolojik sonuçla uyumlu Reid endeksi verildiği görülmektedir.

Tablo 6. Kolposkopik Reid Endeksi İle Histopatolojik Sonuçların İlişkisi

<i>Kolposkopi sonucu Reid Endeks</i>	<i>Tahmin Üstü</i>	<i>Tahmin Altı</i>	<i>Doğru Tahmin</i>	<i>Toplam</i>
<i>Benign</i>	-	-	63 (60)	63 (60)
<i>CIN-1</i>	2 (1.9)	-	27 (25.7)	29 (27.6)
<i>CIN-2</i>	-	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (5.7)
<i>CIN-3</i>	-	-	7 (6.7)	7 (6.7)
<i>Toplam</i>	2 (1.9)	3 (2.9)	100 (95.2)	105

Tablo 7'de Kolposkopi sonucunda verilen Reid endeksinin, Histopatolojik sonucu ile arasındaki uyumu, patolojik sonuç bulma durumuna göre Duyarlılık, Özgüllük ve Doğruluk test sonuçları verilmektedir.

Tablo 7. Kolposkopik Reid Endeksi İle Histopatolojik Sonuçların Uyumunun Değerlendirilmesi

		<i>Histopatoloji</i>					
		<i>patolojik</i>		<i>patolojik değil</i>		<i>Toplam</i>	
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Kolposkopik Reid Endeksi</i>	<i>patolojik</i>	39	37.1	3	2.8	42	40
	<i>patolojik değil</i>	0	0	63	60	63	60
	<i>Toplam</i>	39	37.1	66	62.9	105	100
<i>Duyarlılık (Sensitivite)</i>		<i>1</i>					
<i>Özgüllük (Specificity)</i>		<i>0.95</i>					
<i>Doğruluk (Accuracy)</i>		<i>0.97</i>					

Histopatoloji sonuçlarına göre patolojik tanısı konan hastaların sayısı 39 (%37.1) iken Kolposkopik Reid endeksine patolojik tanısı konan hastaların sayısı 42 (%40) dir. Her iki testin de patolojik olmayan tanı koyduğu hastaların sayısı 63 (62.9) dur. Testin duyarlılığı 1, özgüllüğü 0.95 ve doğruluğu ise 0.97 olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Kolposkopi kesin tanı testi değildir, aynı kolposkopistin farklı muayenelerinde ve farklı kolposkopistlerin muayeneleri arasında çeşitliliğe sahip olabilir. Sıklıkla yetersiz kolposkopik muayene, basit HPV enfeksiyonları gibi kolposkopide çözümü zor olan durumlar ya da normal bir kolposkopik muayene sağlandığı zaman bile histolojik değerlendirmeyi gerektirecek durumlar ile karşılaşılabilir (72). Kolposkopistler biyopsi yapmak amacıyla normal ve anormal dokuyu ayırt etmeye çabalarlar. Doğruluğu artırmak üzere çeşitli kolposkopik bulguların ölçümlerine ilişkin birkaç tane kolposkopik derecelendirme sistemi geliştirilmiştir.

RKE ile %97 uyum bildiren çalışmalar mevcuttur. RKE dört kolposkopik lezyonun özelliklerini temel alır: periferik kenar, renk, vasküler patern ve lügol solüsyonu (iyot) ile boyanma. Her kategori, sıfır ve iki arasında skorlanır ve toplamı histoloji ile uyumu gösteren sayısal bir endeks sağlar.

Mukoza epiteline %3-5'lik asetik asit uygulamasından sonra, rengin yada beyazlığın derecesi elde edilir, aseto beyazlığın hızı ve süresi ve lezyon kenarlarının keskinliği gözlenir. High grade lezyonlar daha kalıcı, beyaz gölgesi daha donukken low grade lezyonlar saydam ya da parlak beyazdır ve hızla solar. Low grade lezyonlar tipik olarak yumuşak kenarlıken, high grade lezyonlar daha düzenli ve keskin sınırlıdır. İç sınırları olan bir lezyon yani lezyon içinde bir lezyon, tipik olarak high gradedir.

Anormal epitelle ilgili vasküler yapılar, punktuasyon, mozaizizm ve atipik damarları içermektedir. Punktuasyon ve mozaik paternler, damar çapı, interkapiller aralık ve bunların her birinin benzerliği ile derecelendirilir. Dar damarlar ve eşit interkapiller aralıklarla oluşan düzenli punktuasyon ve mozaizizm, low-grade lezyonlar için tipiktir. Kaba patern, daha geniş ve daha değişken damar çapları ve boşluğu sonucu oluşur. Bu high-grade anormallikleri gösterirken, santral punktuasyonlu mozaik 'tiles (kiremit)' karsinoma in situ (CIS)'ı gösterir. Atipik damarlar, düzensiz şekil, boyut, yol ve yerleşimi olan uç damarlardır. Bu kanser kuşkusunu artırmalıdır (73).

Kolposkopik muayenede servikal preinvaziv hastalığın derecesini tahmin etmek için Reid ve Scalzi tarafından bildirilen skorlama sistemi yaygın bir şekilde kullanılmasına

rağmen literatürde kolposkopik muayenede hangi kriterlerin kullanılacağını bildiren ortak bir konsensus hala bulunmamaktadır. Bu nedenle literatürde de çok sık bir şekilde vurgulandığı üzere kolposkopik muayenenin doğruluğu lezyonun şiddetine, kolposkopi yapan jinekologun deneyimine, yeteneğine bağlıdır (54,74,75,76). Ayrıca, önemli histolojik bulguların minör kolposkopik değişimlerin altında da çıkabileceği unutulmamalıdır (54).

Literatüre bakıldığında çok sayıdaki çeşitli çalışmalarda kolposkopinin servikal preinvaziv ve invaziv hastalıklarını saptamadaki duyarlılığına dair sonuçlar görünmektedir. Çalışmalarda kolposkopik değerlendirme için Reid indeksi, genel kolposkopik bulgulara dayanan skorlama sistemleri ile az da olsa daha spesifik bulguların değerlendirildiği görünmektedir.

Mitchell ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir meta analizde kolposkopinin preinvaziv ya da invaziv lezyonu öngörmedeki sensitivitesi % 95, Spesifitesi % 45, pozitif prediktif değer % 82, negatif prediktif değer % 79 olarak bulundu. Yine Mitchell ve arkadaşları kolposkopinin LGCIN' i HGCIN' den ayırmada % 79 sensitivite, %67 spesifite, % 57 pozitif prediktif değer ve % 85 negatif prediktif değer ile kötü bir yeteneğe sahip olduğunu bildiler (77).

MD Anderson kanser merkezinde 1850 olguluk geniş bir seride kolposkopinin doğruluğu tarama testi ve tanı testi olarak karşılaştırıldı. Geçmişte sitolojilerinde anormal sonucu olan 1850 hasta araştırılmış, tüm olgularda kolposkopik muayenede normal ve anormal görünümlü bütün alanlardan biyopsi alınmıştı. Tanı grubunda HGSIL ve kanser oranı % 29 iken, tarama grubunda sadece % 2.2 idi. Hastalık eşik değeri HGSIL olarak alındığında diagnostik grupta kolposkopinin sensitivitesi % 98, Spesifitesi %45 bulunmuş; tarama grubunda bu oranlar sırasıyla % 19 ile % 96 olarak bulundu. Eşik değer olarak LGSIL alındığında tanı grubunda sensitivite ve spesifite sırasıyla %71 ile % 81 olarak bulunmuş iken tarama grubunda bu oranlar sırasıyla % 28 ila % 87 olarak bulunmuştu. MD Anderson kanser merkezinde yapılan bu çalışmanın yazarları kolposkopinin servikal preinvaziv ve invaziv hastalıklarda tanı aracı olarak yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir (78).

İran'da yapılan geniş bir çalışmada 344 hasta Reid indeksine göre, 353 hasta ise genel kolposkopik görüntüye dayandırılarak değerlendirildi. Anormal sitoloji, anormal görünen servikal lezyonlar, persistan vajinal akıntı, postkoital kanama, anormal uterin kanaması olan olgular kolposkopik olarak değerlendirildi. Lezyon görüldüğü zaman biyopsi yapıldı, lezyon görünmediği zaman ise dört kadrandan rastgele biyopsi yapıldı. Genel kolposkopik bulgulara göre değerlendirilen grupta sensitivite % 63.8, spesifite % 88.8 idi. Reid indeksine göre yapılan değerlendirmede ise sensitivite % 74, spesifite % 90.7, pozitif prediktif değer % 92, negatif prediktif değer %70.5 idi. İran'da yapılan bu prospektif değerlendirmede bizim çalışmamıza benzer şekilde kolposkopi endikasyonları arasında anormal smear sonuçlarına ek olarak yukarıda belirtilmiş olan endikasyonlar da katılmıştı. Fakat genel kolposkopik değerlendirme kolunda kolposkopide hangi kriterlerin kullanıldığından bahsedilmemişti. Bununla beraber sadece Reid indeksi ile yapılan kolposkopik muayene sonuçları göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler tarzda Reid indeks değerlendirmeleri ile histoloji arasında iyi bir korelasyon olduğunu gösterdi (79).

Talebian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1580 hasta değerlendirildi. Bu hastaların özelliklerine bakıldığında; 186 hasta gebe olup anormal smear sonuçlarına sahipti. 150 hasta in utero dönemde dietilstilbestrole maruz kalmışlardı, kalan 1244 hastanın anormal smear sonucu ya da lezyon şüphesi vardı. 1184 hastada kolposkopik muayene yeterli idi. Bu hastalarda direkt biyopsi yapıldı. 10 olguda invaziv servikal kanser, 9 olguda mikroinvaziv karsinom, 118 olguda karsinoma insitu, 110 hastada ciddi displazi ve 424 hastada ise hafif ya da orta derecede displazi görüldü, son histolojik değerlendirme kolposkopi ile yüksek derecede uyum gösterdi. Talebian ve arkadaşlarının çalışması da yeterli kolposkopik değerlendirmenin rehberliğinde alınan biyopsilerin anormal smear sonucu olan olgularda yüksek derecede doğruluk oranına sahip bir metod olduğunu göstermiştir (80).

Esther ve arkadaşları tarafından yayınlanan güncel bir prospektif makalede; iki yıl boyunca kendi kliniklerinde yapılan kolposkopik sonuçları değerlendirdikleri görülmektedir. Kolposkopik muayene sertifikalı uzman kolposkopistler tarafından yapıldı. Yetersiz kolposkopik muayenesi olan olgular çalışmadan çıkarıldılar. Kalan olgularda

değerlendirmede altın standart kriter olarak LEEP speismenlerinden alınan histolojik sonuçlardı ve LEEP smearında ya da kolposkopide HGGIN şüphesi olan olguların tamamına yapıldı. Yeterli kolposkopik muayeneye sahip ve histolojik örneklem yapılmış 505 olgu incelendi. Sonuç olarak; kolposkopinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 93.9, % 51.9, % 96.7 ve % 34.1 olarak bulundu (81). Çalışmada hangi kolposkopik kriterlere göre muayenenin yapıldığından bahsedilememiş olmakla beraber, yalnızca kolposkopik muayenesi yeterli olan olguların incelenmesi ve uzman kolposkopistler tarafından muayenelerin yapılması açısından değerliydi.

Creatas ve arkadaşlarının çalışmasında anormal ya da şüpheli sitolojisi olan 81 olgu değerlendirildi. Beyaz epitel ve punktuasyon, yalnız punktuasyon beyaz gland açıklıkları, mosaizm, beyaz epitel ve mosaizm, yalnız beyaz epitel ve atipik damarlar CIN ile uyumlu en yaygın bulgular idi (82).

Ağır lezyonların üzerindeki bazı spesifik kolposkopik bulguların ileri derecedeki displazi ile ilişkisini araştıran bir çalışma Almanya'dan Schungraber ve arkadaşları tarafından bildirildi. Çalışmada lezyon üzerindeki internal demarkasyon hattının orta ya da ağır displaziyi belirlemedeki sensitivite ve Spesifitesi araştırıldı. 695 olgu incelendi ve bunların tamamında kolposkopik muayenede transformasyon zonu izlendi. Olguların % 7.6 (53/695)' sında lezyon üzerinde internal demarkasyon hattı izlendi. Bu 53 olgunun histolojik bulguları incelendiğinde 6 olguda metaplazik değişiklikler ya da inflamasyon, 10 olguda CIN 1, 37 olguda CIN 2 ya da 3 izlendi. CIN 2 ya da 3'ü belirlemede internal demarkasyon hattının sensitivitesi % 20, Spesifitesi % 97 olarak bulundu. Pozitif prediktif değer % 70, negatif prediktif değer % 77 idi(78). Bu çalışmada CIN 2 ya da 3'ün belirlenmesinde internal demarkasyon hattının sensitivitesi düşük görünmektedir. Bununla beraber orta ve ağır displaziyi belirlemede pozitif prediktif değeri yüksektir. Bu nedenle Schungraber ve arkadaşları; yine bir kolposkopik bulgu olan internal demarkasyonun nadir ama CIN için oldukça spesifik ve değerli bir işaret olduğunu vurgulamışlardır (83).

Schungraber ve arkadaşlarının çalışması sadece internal demarkasyon hattının HGGIN belirlemedeki duyarlılığını araştırmıştır. Bu çalışma farklı olarak lezyonun tüm özelliklerini değerlendirerek preinvaziv hastalığı tahmin etme duyarlılığını araştırmıştır.

İnternal demarkasyon hattı Reid endeksi skalasında da kullanılmaktadır. İnternal demarkasyon hattı daha çok asetik asit ile koyu boyanan, sınırların düzgün izlendiği, kalın lezyonlarda görülür ve ağır displazi ile ilişkilidir.

Yine Mario Sideri ve arkadaşlarının bir çalışmalarında; 1500 kolposkopik muayene içinden 100 servikogram seçilerek değerlendirilmiştir. Servikogram değerlendirmeleri % 5 asetik asit uygulamasından sonra ve biyopsi yapılmadan önce alınmıştır. 60 olguda CIN' in ya da HPV' ye bağlı sitopatik etkinin kanıtlandığı asetowhite epitel izlenmiş, kalan 40 olguda kolposkopik anormallik izlenmemiştir. CIN 2 ve 3 lezyonlar HGCIN şeklinde sınıflandırılırken, CIN ya da HPV' ye bağlı sitopatik etkiler CIN 1 şeklinde sınıflandırılmıştır. Servikogramlar birbirinden bağımsız, tersiyer hastane ya da üniversite hastanesinde çalışan ve en az 10 yıllık kolposkopik muayene tecrübesi olan uzman 9 kolposkopist tarafından yorumlanmıştır. Kolposkopik muayenedeki kriterler; squamokolumnar bileşkenin varlığı ya da yokluğu, atipik transformasyon zonunun varlığı ya da yokluğu, eğer atipik transformasyon zonu göründü ise asetowhite epitelin low grade ya da high grade olup olmadığı ve şüphelenildiği zaman HGCIN ya da LGCIN olup olmadığı hakkında yorum yapmak şeklinde idi. Histolojik high grade hastalık hedef lezyon olarak değerlendirilirken; kolposkopik muayeneyi pozitif kılan atipik transformasyon zonunun varlığı, herhangi bir derecede CIN için kolposkopik bulgu ve sadece HGCIN için kolposkopik bulgu olmak üzere 3 parametre vardı. Atipik transformasyon zonunun varlığı en yüksek sensitiviteye sahipti(% 90). Sadece HGCIN' ın kolposkopik bulgusu en yüksek spesifiteye sahipti(% 88) (84).

Sideri ve arkadaşlarının çalışmasında lezyonu kolposkopik olarak derecelendirirken Reid indeksi sistemini kullanmamış fakat nihai lezyon tahmini yaparken HGCIN ya da LGCIN şeklinde sınıflama yapmaları açısından bu çalışmaya benzer bir dizayn sergiledi. Bu çalışmadaki en ağır lezyonların karakteristiği sınırları keskin izlenen, asetik asit ile koyu boyanan ve atipik vaskülariteye (mosaizm ve punktuasyon dahil) sahip lezyonlardı. Yukarıda da bahsedildiği gibi atipik damarlanmanın olmadığı böyle lezyonlarda daha çok CIN 1 ile karşılaşılrken atipik damarlanma varlığında CIN 3 ve daha çok invaziv hastalıkla karşılaşıldı. İnternal demarkasyon hattına benzer şekilde lezyon üzerinde atipik damarlanmanın varlığı HGCIN ve invaziv hastalık için spesifik izlendi.

Bu çalışmaların haricinde kolposkopinin tanısal zorluğundan bahseden çalışmalara da rastlanmaktadır.

2110 kadının tarandığı bir seride kolposkopik doğruluk ile histolojik uyuma vakaların sadece % 37'sinde görülebilmiş (85), 84,244 olguluk başka bir seride ise sadece lezyonun şiddeti arttıkça kolposkopik tahminin doğruluğu artmıştır (86). Bununla beraber bu olgularda kolposkopik olarak kanser ya da HGCIN bulgusu histolojide % 85 doğrulanırken, benign ya da LGCIN tahmini % 15 olarak doğrulanmıştır.

Bizim çalışmamızda Reid endeksi, araştırmaya katılan hastaların 63'üne (% 60) Benign, 27'sine (%25.7) CIN-1, 3'üne (2.9) CIN-2 ve 7'sine (% 6.7) CIN-3 teşhisi Histopatolojik sonuç ile uyumlu olarak konulmuştur. CIN-1 için patolojik sonuç ile Reid uyumu arasındaki ilişki için hesaplanan k (Kappa) değeri 0.951 ($p=0.00 < =0.05$) bulunmuştur. Buradan CIN-1 için patolojik sonuç ile Reid endeksi arasında güçlü bir uyum olduğu söylenebilir. CIN-2 için hesaplanan k (Kappa) değeri ise; 0.852 ($p=0.00 < =0.05$) bulunmuştur. Buradan CIN-2 için patolojik sonuç ile Reid endeksi arasında güçlü bir uyum olduğu söylenebilir. Son olarak CIN-3 hesaplanan k (Kappa) değeri ise; 0.928 ($p=0.00 < =0.05$) bulunmuştur. Buradan CIN-3 için patolojik sonuç ile Reid endeksi arasında güçlü bir uyum olduğu söylenebilir. Histopatoloji sonuçlarına göre patolojik tanısı konan hastaların sayısı 39 (%37.1) iken Kolposkopik Reid endeksine patolojik tanısı konan hastaların sayısı 42 (%40) dır. Her iki testin de patolojik olmayan tanı koyduğu hastaların sayısı 63 (62.9) dur. Testin duyarlılığı 1, özgüllüğü 0.95 ve doğruluğu ise 0.97 olarak saptanmıştır. Hastaların %95.2' sine Histopatolojik sonuçla uyumlu Reid endeksi verildiği görülmektedir. Kolposkopi prekanseröz lezyonların tanısında vazgeçilmez bir araçtır. RKE kullanılarak elde edilen görüntülemenin histopatoloji ile yüksek uyumu bu aracın kolayca kolposkopi kliniklerine entegre edilebilmesini ve başka jinekologlar tarafından da kullanılabilmesini sağlamaktadır.

6. SONUÇLAR

Kolposkopi günümüzde anormal smear sonucuyla başvuran kadınlarda servikal preinvaziv ve invaziv hastalığın tanımlanmasında sekonder bir tanı aracı olarak yaygın kullanılmaktadır, fakat primer bir tarama aracı değildir. Kolposkopi histolojik kanıt sağlamak için serviksteki en şüpheli alanı tahmin etmeye yarayan bir role sahiptir. Fakat asla histolojik değerlendirmenin yerini alacak tanısal değere sahip değildir (87).

Sekonder bir tanısal modalite olarak değeri kanıtlanmış olmasına rağmen, bir çok sınırlamalara sahiptir ve değeri kolposkopistin yeteneği ile tecrübesine bağlıdır (88).

Kolposkopi için bir skarlama sistemi olan Reid indeksi histoloji sonuçları ile büyük ölçüde uyum göstermesine rağmen doğruluğu ve gerekliliğine ilişkin sorular devam etmektedir (89).

Skarlama sisteminin kullanımı kolposkopinin kalitesini artırabilir, fakat günlük pratikte en ciddi alanı bulup buradan biyopsi yapmayı sağlayacak hızlı ve güvenli özel kriterlere ihtiyaç vardır (83).

Reid indeksinin histoloji ile korelasyonu ve daha spesifik kolposkopik bulguların displazi şiddeti ile ilişkisinin kanıtlanması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.
2. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2000. In: *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, IARC Cancer Base - No 5 (Ed)*, IARC Press, Lyon, France 2001. Vol Version 1.0.
3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318:904.
4. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28:355.
5. Kathy S, Emma O, Patricia C, Janet P. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. World Health Organization 2006.
6. Arbyn M, Sankarnarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer*. 200; 123: 153-60.
7. Olayinka BO .Validity of Colposcopy in the Diagnosis of Early Cervical Neoplasia- A Review. *African Journal of Reproductive Health*, Vol. 6 No.3, December, 2002 pp.59-69.
8. Disaia P. Creasman W. *Clinical Gynecologic Oncology*. Mosby Year Book. St. Louis, Baltimore, Fourth edition 1993
9. Amerikan College of Obstetricians and Gynecologist. Management of abnormal cervical cytology and hystology. ACOG practice bulletin no. 99. *Obstet Gynecol* 2008;112:1419-44.
10. J. Jordan, M. Arbyn, Martin-Hirsch, U. Schenck, J-J. Baldauf, D. Da Silva, A. A. Antilla, P. Nieminen and W. Prendiville *European guidelines for quality assurance in cervical cancer*

screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1
Accepted for publication 10 September 2008

11. Wright TC, Massad JT. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9
12. Burghardt E. Histopathologic basis of colposcopy. In: *Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas*, 2nd edition. New York, NY: Georg Thieme Verlag, 1991:61.
13. Anderson M, Jordan J, Morse A, et al. Colposcopic appearances of cervical intraepithelial neoplasia. In: *A Text and Atlas of Integrated Colposcopy*, 2nd edition. London. UK: Chapman and Hall Medical, 1996:87.
14. David Luesley, MA, MD, FRCOG and Gabrielle Downey, MD, FRCOG Pan Birmingham Gynaecological Cancer Centre, City Hospital, Birmingham, UK. Value of Normal Colposcopy after an abnormal Cervical Smear Report. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 13, Number 1, 2009, 33-37
15. Mario Sideri, Noemi Spolti, Laura Spinaci, Francesca Sanvito, Raffaella Ribaldone, Nicola Surico and Lauro Bucchi. Interobserver Variability of Colposcopic Interpretations and Consistency with Final Histologic Results. *European Institute of Oncology, Milano, Italy; Clinic of Obstetric and Gynecology, University of Novara, Novara, Italy; and the Romagna Cancer Registry, Forli, Italy. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 8, Number 3, 2004, 212-216
16. Tremont-Lukats IW, Teixeira GM, Vasquez J, Hernandez D. Validity of Colposcopy to identify and grade squamous intraepithelial lesions among Venezuelan women. *Eur J Gynecol Oncol* 1997;18:57-60
17. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D, The Role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynecol Oncol* 2002;23:269-77

18. Reid R, Scalzi P, Genital warts and cervical cancer VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papilloma viral infections from high grade cervical intraepithelial neoplasia. *AM J Obstet Gynecol* 1985;153:611-8.
19. Carriero C, Di Gesu A, Conte R, Ferreri R, Loizzi P. Grading colposcopic appearance: paired comparison between two methods for differentiating benign papilloma viral infection from high grade dysplasia of the uterine cervix *Int J Gynecol Obstet* 1990;34:139-44
20. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003;89:424-8
21. Cristoforoni PM, Gerbaldo D, Perino A, Picolli R, Montz FJ, Capitanio GL. Computerized colposcopy results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. *Obstet Gynecol* 1995;85: 1011-6
22. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. *CME Journal of Gynecologic Oncology* 2000; 5:8-12.
23. Patnick J. Cervical screening programme. *J Med Screen* 1999;6:57.
24. Stilson T, Knight AL, Elsvick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *Journal of Family Practice* 1997;45:159-63.
25. Foltz AM, Kelsey SL. Annual Pap test: dubious policy success *Mulbank Mem Fund&Health Soc* 1978;54:426-62
26. Thompson JD, Rock JA, Cervikal Cancer. de Linde s operative gynecology, Eight edition, 1997 Lippincot-Raven Publishers-Philadeiphia NewYork, Chapter 49, P:1385 412.
27. Atasü T, Aydınlı K.; *Jinekolojik Onkoloji*; 1999; ikinci baskı (sayfa:178-259)
28. Hill E.C., Pernoll M.L. Benign disorders of the uterine cervix.in: *Current Obstetric&Gynecologic Diagnosis & Treatment*.Eds.Decherney A.H.,Pernoll M.L.Connecticut, Appelton &Lange,8th edit.1994,731-43
29. Atasü T., Şahmay S.; *Jinekoloji*; 2001; ikinci baskı (sayfa ; 249-254)

30. Burke L., Antonioli D. A, Ducatman B.S. Colposcopy and Pregnancy & Colposcopy and HPV. in: Colposcopy Text and Atlas. Eds, Burke L., Antonioli D.A., Ducatman B.S. California, Appleton & Lange, 1991, 153-75
31. Jhon A. Rock, Howard W. Jones. de Linde's Operative Gynecology. Dokuzuncu Basım (Türkçe Basım) Bölüm 45-46 p: 1231-34, 1252-1254.
32. Hatch KD. Handbook of colposcopy. Diagnosis and treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. Boston: Little, Brown and Co 1989; 7-19.
33. Miller A, Nazeer S, Foon S, Brundup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. Int Cancer 2000; 86:440-7.
34. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol. 1982; 35(1): 1-13. Review.
35. Cheng X, Bian X, Lang J, Gai M, Liu X, Zhang J, Liu M. Papanicolaou test in pregnancy; Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2000 Apr; 22(2): 174-6
36. APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. In Beckman CRB et al, editors. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 547-565.
37. Raab SS, Hart AR, D'Antonio JA, Grzybicki DM. Clinical perception of disease probability associated with Bethesda system diagnoses. Medscape General Medicine (serial online) 2001; 1(1): [11 screens]. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/406859>
38. Banks E. Highlights in gynecology from the annual meeting of the American College and Obstetricians and Gynecologists. Medscape General Medicine (serial online) 2002 June; 1(1): [5 screens]. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/434334>
39. Berek S.J., Adashi E.Y., Hillard A.P.; Novak Jinekoloji; 1998; birinci baskı (sayfa ; 435, 458_1111)

40. Dısata J.Phılıp, Creasman T. William.; Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı (sayfa; 3-61, 633)
41. Berkman S, Ermiş H. Servikal intraepitelyal neoplazi. In Atasü T, Aydınlı K, editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. Istanbul: Logos, 1999. p. 239-260.
42. McCrory DC, Matchan BB, Bastain L, et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence Report Technology Assessment (summ), 1999 Jan;(5):1-6
43. FaheyMT, Irwig L,Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy.Am J Epidemiol 1995;141:680-9.
44. DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1110-3
45. Shingleton HM, Patrick RL, JohnstonWW et al.. The current status of the Papanicolaou smear. CA Cancer J Clin 1995;45:305- 20
46. Hakan Ozan: Pap smear ne zaman? nasıl? kimden? TJOD - Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler. 2005;2:35-40
47. Control of cancer of the cervix uteri Bull World Health Organ. WHO meeting. 1986;64:60718.
48. Jhon A.Rock, Howard W. Jones. Te Linde's Operative Gynecology. Dokuzuncu Basım (Türkçe Basım) Bölüm 45-46 p: 1231-34, 1252-1254.
49. Hakama M. Screening for cancer: for good or for bad. Duodecim 1991;107:1148-51
50. ACOG Practice Bulletin No.45 Obstet Gynecol 2003;102:417-27
51. Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF et al. Liquidbased cervical cytology. Cancer 2003;99:259-62
52. Limaye A, Connor AJ, Huang X et al. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. Arch Pathol Lab Med 2003;127:200-4.

53. Kişnişçi H.,Gökşin E.,Durukan T.;Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; 1996; birinci baskı (sayfa; 885-887)
54. Stafı A,Mattingly Rf. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973; 41. 163
55. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. *Int J Gynecol and Obstet* 2004;84:101 8.
56. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitab .1. bask . Ankara 2005.
57. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. bask . Ankara 2006; sy 863.
58. Klint Kjeldahl, Stefan Pambuccian. Highlights of the Bethesda 2001 System for Pap Test Terminology. *Surgical Pathology S*:152-160.
59. Rossetti D, Gerli S, Saab JC et al. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and histology. *J Med Liban*. 2000;48:127-30.
60. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses:An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol*.1999;21:2925
61. Stoler, M.H., Schiffman, M., Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations: Realistic Estimates From the ASCUS-LSIL Triage Study, *Journal of the American Medical Association* 2001; 285:1500-5
62. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 105:905.

63. Szurkus DC, Harrison TA. Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: correlation with colposcopic and histologic findings. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 ;188:1180-2.
64. Holowaty, P., A. B. Miller, T. Rohan et al. Natural dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91:252-8.
65. Zweizig S, Noller K, Reale F et al. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecol Oncol* 1997;65:314-8.
66. Syrjanen SM, Syrjanen KJ . New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. *Ann. Med.* 1999 Jun;31(3):175-87.
67. Kenneth L, Noller. Cervical Cytology Screening and Evaluation. *Am College of Obstet and Gynecol* 2005;106:391-7.
68. Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak's Gynecology.* 12th ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1996. p. 447-486.
69. Reid R. Preinvasive disease. In Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical Gynecologic Oncology.* 2nd ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1994. p. 201-241.
70. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. Serviksin preinvaziv hastalığı. In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Klinik Jinekolojik Onkoloji.* 6th ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003. p. 1-30
71. Nyirjesy I. Conization of cervix, emedicine (serial online) 2002 June; 1: [15 screens]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3338.htm>
72. M. Kyrgiou, I. Tsoumpou, T. Vrekoussis, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, S. Mitrou, G. Koliopoulos, N. Dalkalitsis, P. Stamatopoulos, E. Paraskevidis. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy and cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach *Cancer treatment Reviews* 2006; 32,516-523

73. John O. Schorge,MD. Joseph I.Schaffer,MD,Lisa M.Halvorson ,MD.Barbara L.Hoffman ,MD.Karen D.Bradshaw,MD.F.Gary Cunningham,MD.Williams Jinekoloji 2010 sayfa:630-631
74. Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accuracy in a residency training program: defining competency and proficiency. *J Fam Pract* 1993;36:512-20
75. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL, Krumholz BA. Residency training in colposcopy: a survey program directors in obstetrics and gynecology and family practice. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:507-13
76. Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI, Dunn J, Hiller L, Jordan JA. Observer variability among colposcopic from the West Midlands region. *British Journal Obstet Gynecol* 1997;104:1380-4.
77. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards- Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31
78. Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008;111:7-14
79. Azam Sadat Mousavi, MD, Fereshteh Fakour, MD, Mitra Modares Gilani, MD, Nadereh Behtash, MD, Fatemeh Ghaemmaghami, MD, and Mojgan Karimi Zarchi, MD. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index Impression and biopsy histology. *Journal of Lower Genital Tract Disease* Volume 1, Number 3, 2007;147-150
80. Talebian F, Syahan A, Krumholz BA, Palladino VS, Mann LI. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1997;49(6):670-4
81. Esther L. Moss, MRCOG, MSc, Kalyan K. Dhar, MRCOG, MD, Jennifer Byrom, MRCOG, MD, Peter W. Jones, PhD and Charles W.E. Redman, MD, FRSC (Ed), FRCOG. The diagnostic accuracy of colposcopic in previously treated cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Genital Tract Disease*, Volume 13, Number 1, 2009,5-9

82. Creatsas G, Caglar H, Hreshchyshyn M, Galleo M. Cytologic, colposcopic and histologic correlation in young females. *Adolesc Healt Care* 1981;2(1):35-40
83. Cornelia Scheungraber, MD, Katja Glutig, MD, Beatrix Fechtel, MD, Rosemarie Kuehne-Heid, MD, Matthias Duerst, PhD and Achim Schneider, MD, MPH. Inner Border – A specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). *Journal of Lower Genital Tract Disease* Volume 13, Number 1, 2009,1-4
84. Mario Sideri, Noemi Spolti, Laura Spinaci, Francesca Sanvito, Rafaella Ribaldone, Nicola Surico and Lauro Bucchi. Interobserver Variability of Colposcopic Interpretations and Consistency with Final Histologic Results. *European Institute of Oncology, Milano, Italy; Clinic of Obstetric and Gynecology, University of Novara, Novara, Italy; and the Romagna Cancer Registry, Forli, Italy. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 8, Number 3, 2004, 212-216*
85. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003;89:424-8
86. Benedet JL, Matisic JP, Bertrand MA. An analysis of 84244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. *Gynecol Oncol* 2004;92:127-34
87. Arbyn M, Dillner J, Van Ranst M, Buntinx F, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E. Re:Have we resolved how to triage equivocal cervical cytology? *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1401-2
88. David Luesley, MA, MD, FRCOG and Gabrielle Downey, MD, FRCOG Pan Birmingham Gynaecological Cancer Centre, City Hospital, Birmingham, UK. Value of Normal Colposcopy after an abnormal Cervical Smear Report. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 13, Number 1, 2009, 33-37*

89. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal cervical cytology and histology. ACOG practice bulletin no. 99. *Obstet Gynecol* 2008;112:1419-44.

ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD: IŞIK KABAN

DOĞUM YERİ: SAMSUN

DOĞUM TARİHİ: 08.11.1981

GÖREV YERİ: FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

YABANCI DİLİ: İNGİLİZCE

E-POSTA ADRESİ: drisik@mynet.com

TARİH	EĞİTİM
1987-1992	SAKARYA İLKOKULU
1992-1995	23 NİSAN ORTAOKULU
1995-1999	TÜLAY BAŞARAN ANADOLU LİSESİ
1999-2005	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
2005-2006	ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ ANATOMİ A.B.D
2006-2006	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON A.B.D
2007-2010	VAKIF GUREBA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
2010-2011	FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
2011-2012	BAKIRKÖY DOKTOR SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ