

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
DOÇ. DR. İNCİM ERDENER BEZİRCİOĞLU

**SMEAR SONUCUNDA ATİPİK SKUAMÖZ HÜCRE (ASC)
SAPTANAN HASTALARDA SERVİKS PREMALİGN VE MALİGN
LEZYONLARININ SAPTANMA SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

Dr.SAİDA SAMADLI

UZMANLIK TEZ

İZMİR-2016

TEŐEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini ve bu tez çalışmasının oluşmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam sayın Doç. Dr. İncim Erdener Bezircioğlu'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitimim süresince benimle sabırla, birebir ilgilenen, yol gösteren, gelecekteki mesleki hayatımda bana yardımcı olacak deneyimleri kazanmamda çok katkısı ve emeği olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü - sayın Prof. Dr. Sefa Kelekçi'ye, sayın Doç. Dr. Ahmet Akın Sivaslıoğlu'na, sayın Doç. Dr. Serpil Aydoğmuş'a, sayın Doç. Dr. Çetin Aydın'a, sayın Doç. Dr. Aşkın Yıldız'a, sayın Doç. Dr. Esra Bahar Gür'e ve uzman hekimlerimize, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sabrı ve ilgisiyle hep yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

SMEAR SONUCUNDA ATİPİK SKUAMÖZ HÜCRE (ASC) SAPTANAN HASTALARDA SERVİKS PREMALİGN VE MALİGN LEZYONLARININ SAPTANMA SIKLIĞININ BELİRLENMESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DOÇ.DR.İNCİM ERDENER BEZİRCİOĞLU
DR.SAİDA SAMADLI
UZMANLIK TEZ
İZMİR-2016

GİRİŞ: Servikal sitolojik taramada saptanan epitelial anomaliler içerisinde şimdiye kadar HSIL, LSIL ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna karşılık Atipik Skuamöz hücreler (ASC) ile daha az çalışılmış olup, bu konuda daha az bilgi bulunmaktadır.

AMAÇ: Biz de sitoloji sonucu ASC olan lezyonlardan premalign ve malign lezyonların gelişme olasılığını belirlemek, nasıl değerlendirildiklerini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYAL VE METOD: Çalışma retrospektif çalışma olup, Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği kapsamında 30 Eylül 2010 – 30 Eylül 2015 tarihleri arasındaki yapılan smear sonucu ASC (ASC-US ve ASC-H) saptanan hastalar ile çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu hastalarda serviks premalign ve malign lezyonlarının saptanma sıklığı belirlenmiştir. ASC-US ve ASC-H hasta grupları yaş, gebelik sayısı, paritesi, abortus sayısı, infertilite, kontraseptif kullanımı, cinsel yol ile bulaşan hastalık, sistemik hastalık, cerrahi öykü varlığı açısından değerlendirilmiştir. Hastaların tanı, tedavi ve takip uyumu değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizi için Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, Mann Whitney-U istatistiksel yöntemleri kullanılmıştır.

BULGULAR: ASC populasyonunda toplam %12,7 oranında premalign ve malign lezyon saptanmıştır. ASCUS grubunda %4,7 premalign lezyon mevcut iken, servikal sitoloji sonucu ASC-H olan hastalarının %28,7 premalign, %9 malign lezyonlar bulunmuştur. ASC-US grubunda ise malignite hiç saptanmamıştır. ASC-US'un saptanma sıklığı %15,4, ASC-H'in saptanma sıklığı ise % 4,8 olarak hesaplanmıştır. ASC 'lı olularda ortalama yaş 41 olarak saptanmıştır. Toplam ASC olgularının %30,8'ine, ASC-US olgularının % 21,4'üne, ASC-H'li olgunun %60,6'sına biopsi işlemi uygulanmıştır. Çalışmamızın sonucuna göre %69,6 ASC'li olgunun , %39,3 ASC-H'li olgunun tedavi olmadığı saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki ASC'li hastaların %75,7'si, ASC-US olgularının %79,5'i, ASC-H olgularının %63.6'i izlemiden çıktığı tespit edilmiştir.

SONUÇ: Smear sonucu ASC olan olgularla karşılaştığında, kesin tanının tespit edilmesinin, zamanla progrese eden lezyonlar olması açısından izleme alınmasının önemi hekimler ve hastalar tarafından bilinmelidir. ASC durumunun hekimler ve hastalar tarafından öneminin

göz ardı edilmesi malign lezyon gelişme potansiyeli olan bu olguların gözden kaçırılmasına sebep olmaktadır. Diğer taraftan yönetiminin doğru yapılamaması gereksiz fazla müdahalelere sebep olmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Atipik Skuamoz hücreler; Servikal sitolojik tarama; Serviksin premalign lezyonu; Serviksin malign lezyonu



ABSTRACT

DETERMINING THE FREQUENCY OF FINDING CERVICAL PREMALIGN AND MALIGN LESIONS IN PATIENTS HAVING ATYPICAL SQUAMOUS CELLS (ASC) AS SEEN IN SMEAR RESULTS

CLINIC OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
ASSOCIATE PROF. DR. İNCİM ERDENER BEZİRCİOĞLU
DR. SAİDA SAMADLI
EXPERTISE THESIS
İZMİR-2016

BACKGROUND: Among epithelial anomalies determined during cervical cytologic screening, numerous works are accomplished as relating HSIL and LSIL. On the contrary, less work is realised for atypical squamous cells (ASC) and less information is had as relating with this subject matter.

OBJECTIVE: We have planned this study to specify the probability of development for premalign and malign lesions among lesions with cytology result being ASC, and to investigate how they are evaluated.

METHODS: This study is retrospective and a work group is formed with the patients, the outcome of smear tests of whom was ASC (ASC-US ve ASC-H) as per the tests conducted between the dates of 30th of September, 2010 and 30th of September, 2015 within the scope of Ministry of Health İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. For these patients, the frequency of finding premalign and malign lesions in cervix was determined. Patient groups with ASC-US and ASC-H were evaluated as per their age, frequency of pregnancy, parity, number of abortus, infertility, contraceptive usage, sexually transmitted diseases, systemic disease, and surgical history. Conformity of diagnosis, treatment and follow up of patients was evaluated. For statistical analysis, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test, and Mann Whitney-U statistical methods were used.

RESULTS: In ASC population, premalign and malign lesions with a total rate of %12,7 were determined. While premalign lesions with rate %4,7 were found in ASCUS group, premalign lesions with rate %28,7 and malign lesions with rate %9 were found in patients whose cervical cytology results were ASC-H. In ASC-US group, no malignity was determined. The frequency of finding ASC-US was %15,4 and the frequency of finding ASC-H was %4,8. For occurrences with ASC, average age was determined to be 41. Biopsy was applied to %30,8 of ASC incidents, to %21,4 of ASC-US incidents, and to %60,6 of ASC-H incidents. According to the result of our study, it was determined that %69,6 of incidents with ASC and %39,3 of incidents with ASC-H were not treated. It was found out that among our study group, %75,7 of patients with ASC, %79,5 of incidents with ASC-US, and %63,6 of incidents with ASC-H were removed from follow up.

CONCLUSION: For cases with smear results of ASC, it should be acknowledged by the doctors and patients that it is vital to make follow up as regards to lesions that can make progress in time and as regards to making definite diagnosis. Negligence of importance relating with ASC incidents by the doctors and patients, gives result to losing sight of these incidents having potential to develop lesions. On the other hand, not managing the cases in a correct way can cause unnecessary over-intervention.

KEY WORDS: Atypical squamous cells; Cervical cytological screening; Cervical premalign lesion; Cervical malign lesion.



İÇİNDEKİLER:

1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel bilgiler	3-27
A. Serviksin anatomi ve fizyolojisi	3
B. Servikal fizyopatolojik değişiklikler	5
C. Servikal intraepitelial neoplazi.....	6
D. Risk faktörleri.....	9
E. Tarama	13
F. Bethesta sistemi	16
G. Epitelial hücre anormallikleri yönetimi	18
Ğ. Kolposkopik muayene	20
H. Tanı yöntemleri.....	21
I. Tedavi yöntemleri	23
3. Materyal metod.....	28
4. Bulgular.....	30
5. Tartışma.....	41
6. Referanslar	47

KISALTMALAR:

A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri.

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

AGH: Atipik Granüler Hücreler.

AGUS: Atypical Glanduler Cells of Undetermined Significance (önemi belirsiz anormal glanduler hücreler).

AIS: Adenokarsinoma in situ

ALTS: The ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (önemi belirsiz anormal yassı epitel hücreleri).

ASC-H: Atypical Squamous Cells-can not exclude HSIL (yüksek grade lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri).

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasm.

CIS: Carcinoma In Situ.

ECC: EndoCervical Curettage.

FDA: Food and Drug Administration (*Gıda ve İlaç Dairesi*)

HPV: Human Papilloma Virus.

HR-HPV: High Risk Human Papilloma Virus (yüksek riskli HPV)

HSIL: High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (yüksek grade'li yassı epitel lezyonları).

HSV: Herpes Simplex Virus.

KOK: Kombine oral kontraseptifler

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure.

LR-HPV: Low Risk Human Papilloma Virus (düşük riskli HPV)

LSIL: Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions (düşük grade'li yassı epitel lezyonları).

NCI: National Cancer Institute (Ulusal Kanser Enstitüsü).

SKB: Skuamokolumnar Bileşke

WHO: World Health Organization.

AMAÇ ve GİRİŞ

Serviks kanseri kadınlarda 3. en sık görülen jinekolojik kanserdir. Erken evre kanserlerin çoğu asemptomatiktir. Genelde serviks kanseri servikal kanser öncü lezyonları olan serviksin intraepitelyal neoplazisi (CIN) dediğimiz hastalık grubuzemininde oluşmaktadır. CIN invaziv özelliği olmayan skuamöz epitel lezyonlarını tanımlamaktadır, hafif neoplazik sitoplazmik ve nükleer değişikliklerden şiddetli neoplazik değişikliklere kadar uzanan bir hastalık spektrumunu kapsar. Bu değişiklikler içerisinde, invaziv kanseri tanımlayan bazal membran tutulumu yoktur. Bu premalign lezyonların erken tespit edilmesi için tarama yapılması bu konuda çok önem taşımaktadır. Bu amaçla uygulanan servikal sitolojik taramada servikal lezyonların çoğu uzamış premalign dönem sırasında ya da tedavi sonuçlarının iyi olduğu dönemde saptanır. Sitoloji raporu tarama testini yorumlayan tıbbi bir konsültasyondur ve bir tanı değildir. Bu testler intraepitelyal lezyon ve malignite için negatif olarak ya da bir veya daha fazla epitelyal hücre anormalliği ile yorumlanırlar. Anormal bulgulara adres olarak, kanıta dayalı yönetim klavuzları geliştirilmiştir. Epitelyal hücre anormallikleri grubunu önemi belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-US), düşük dereceli Skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL), HSIL dışlanmayan Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-H), Atipik glanduler hücreler (AGC): Önemi belirlenemeyen endoservikal (AGUS), endometrial ya da diğer glanduler hücreler kapsar. Kesin tanı histolojik değerlendirilme ile konur. Histopatolojik olarak neoplazik değişiklikler servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak raporlanır ki, bunlar da hafif-CINI, orta-CINII, şiddetli-CINIII olarak sınıflandırılmaktadır. LSIL histolojik olarak CINI'e, HSIL ise CINII ve CIN III'e uygundur. Neoplastik dönüşüm potansiyeli CIN derecesi ile artar.

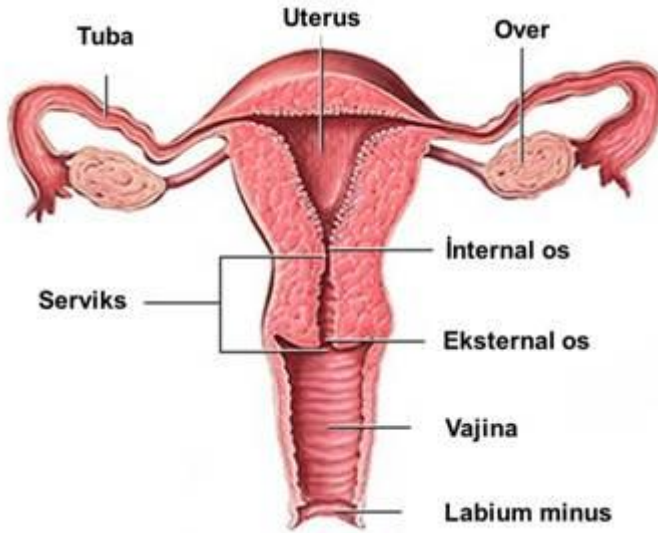
Şimdiye kadar malignite gelişme olasılığı daha yüksek olan HSIL, aynı zamanda LSIL ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. ASC-US ve ASC-H ile ilgili daha az çalışılmış olup, daha az bilgi bulunmaktadır. Biz de bu çalışmada smear sonucu ASC hastaları taradık. Bu hastaların saptanma sıklığı, demografik verileri (yaş, parite, kontrasepsiyon yöntemi, sistemik hastalık varlığı, cerrahi öyküsü), eğer yapılmış ise HPV-DNA varlığı ve tipi, uygulanan tanıs

testler (biopsi, kolposkopi, konizasyon gibi), tedavi uygulanıp uygulanmadığı, tedavileri (konizasyon, LEEP, histerektomi gibi) ve tedavi sonrası takip ve izlemleri çıkardık. Serviksin premalign ve malign lezyonlarının saptanma sıklığı ile demografik verileri, HPV-DNA varlığı ve tipi ile arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmada birincil amacımız sitoloji sonucu ASC-US ve ASC-H olan lezyonlardan premalign ve malign lezyonlarının gelişme olasılığını belirlemek iken, genel popülasyonda ASC-US ve ASC-H'in saptanma sıklığı, ASC-US ile ASC-H arasında demografik veriler açısından farklılığın olup olmadığını belirlemek, yapılan müdahaleler, tedavi protokolleri ve onların sonuçları arasında farkı bulmak, hastaların ne kadarının izlem ve tedaviye uyumlu olduklarını belirlemek ise ikincil amacımızı oluşturmaktadır. Aynı zamanda demografik benzerlik veya farklılıklar ile premalign ve malign lezyonlar arasında ilişkiyi belirlemek üçüncül amacımızdır.

GENEL BİLGİLER

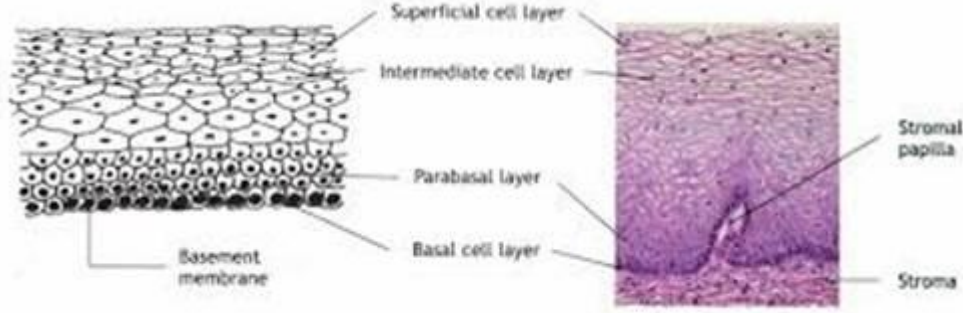
SERVİKSİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Serviks (latince;cervix, boyun) uterusun dar, silindirik bir segmentidir. Vajene ön vajinal duvardan geçerek girer ve sıklıkla vagene dik olarak yerleşmiştir. Normal kadında 2-4 cm uzunluğunda olup uterus korpusunun iç tarafı ile devamlılık gösterir. Uterus ve serviks birleşim noktası isthmus olarak bilinir; bu alanda lümen hafif daralmıştır. Önde serviks mesaneden bağ dokusu ile ayrılmıştır. Yanlarda Broad ligament ve parametrium ile pelvis yan duvarına bağlıdır. Serviks iki bölümden oluşmaktadır; vagenin içerisine doğru çıkıntı yapan kısım olan porsiyö vaginalis ile vagenin üzerinde korpusun altında uzanmış durumda olan supravajinal yapı (porsiyö supravajinalis). Serviks vajinal kaviteye external os aracılığı ile açılır. Servikal kanal anatomik external os'tan internal os'a uzanarak uterus kavitesine bağlanır. Servikal duvar, yoğun bağ dokusu maddelerinden ve küçük miktarda da(%10) düz kaslardan oluşmaktadır. Histolojik internal os, endoservikal bezlerden endometrial bezlere değişimin olduğu yerdir. Serviksin kanlanması, A.hypogastrica'nın bir dalı olan, A.uterina'nın inen dallarından olur. Serviks sensorial ve parasempatik innervasyonunu sakral pleksustan alır. Servikal lenfatik drenaj primer ve sekonder grup lenf bezleri ile olur. Primer grup lenf bezleri; Parametrial, Paraservikal (üretral), Obturator, Hipogastrik, Eksternal iliak ve Sakral lenf bezlerinden, sekonder grup lenf bezleri ise inguinal, paraaortik ve ana iliak bezlerden oluşur. Lenfatik drenajın bu özelliği serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde önemlidir.



Serviksin intravajinal kısmı (porsiyovaginalis, egzoserviks) çok katlı skuamöz epitelle döşeli olup temelde vagen epiteli ile özdeşdir. Porsiyovaginalisin çok katlı skuamöz epiteli, geleneksel olarak bazal, parabazal, intermediate ve süperfisyel olarak adlandırılan çeşitli katlardan oluşmuştur. Bazal kat tek sıralı küçük veya alçak silindirik, iri çekirdekli hücrelerden oluşup ince bir bazal membran üzerine oturur. Aktif mitozun olduğu kat budur. İri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşan çok sıralı parabazal hücre tabakası ve sitoplazmaları glikojenden zengin, vakuolizasyon içeren, yassılaşılmaya başlamış hücre sıralarından oluşan intermediate katlar birlikte delikli hücre katını oluştururlar ki bu epiderminin aynı katıyla analogdur. Yassılaşılmış, bol sitoplazmalı, küçük piknotik çekirdekli, keratinizasyon gösteren hücrelerden oluşmuş süperfisyel hücre tabakasının kalınlığı estrojen stimülasyonunun derecesine bağlı olarak değişir. Epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği estrojen uyarımını takiben artar ve atrofik vaginitiste estrojenin tedavi edici etkisinin görüldüğü alandır. Porsiyovaginalisin normal epitelindeki glikojenin boyanması Schiller testinin temelini oluşturur. Endoservikal mukoza dallanan katmanlar şeklinde düzenlenmiş olup (Plicapalmatae) kolumnar epitelle döşelidir. Tek sıralı olarak endoserviksi döşeyen bu epitelin ince, uzun, uniform yapıdaki hücreleri hem apokrin hem de merokrin sekresyon yaparlar. Kolumnar epitel çoğunlukla glanduler olarak isimlendirilir, çünkü kolumnar epiteldeki derin içe doğru katlantılar glandüler dokudakine benzer bir histolojik görünüm oluşturur. Ancak servikte gerçek glandlardaki gibi asinus ve duktuslar bulunmadığı için glandüler teriminin kullanımı teknik olarak doğru değildir. Kolumnar hücreler arasında yer yer salgı yapmayan titrek tüylü

(silyalı) hücreler görülür; bunların başlıca görevi endoservikal mukusun yayılması ve mobilizasyonu olarak gözükmetedir.



Endoservikse ait kolumnar epitelin bitip ekoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yer skuamokolumnar bileşkeyi (SKB) oluşturmaktadır. Embriyogenezis sırasında, ürogenital sinus ve vaginal plaktaki örtücü epitelin yukarı doğru göç ederek mülleriyen epitelle yer değiştirdiği düşünölmektedir.¹ Bu süreç, genellikle, orijinal skuamo-kolumnar bileşkeyi şekillendirecek şekilde eksternal os'ta sonlanır. Burada, pembe,düzgün skuamoz epitel ile kırmızı, kadifemsi kolumnar epitel yan-yana bulunur.Kadınların az bir kısmında,bu göç yetersizdir ve SKB'nn üst vagen düzeyinde kaldığı görülür.Bu durum normal anatominin bir varyantıdır ve çoğunlukla in utero DES maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur.²

SERVİKAL FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER:

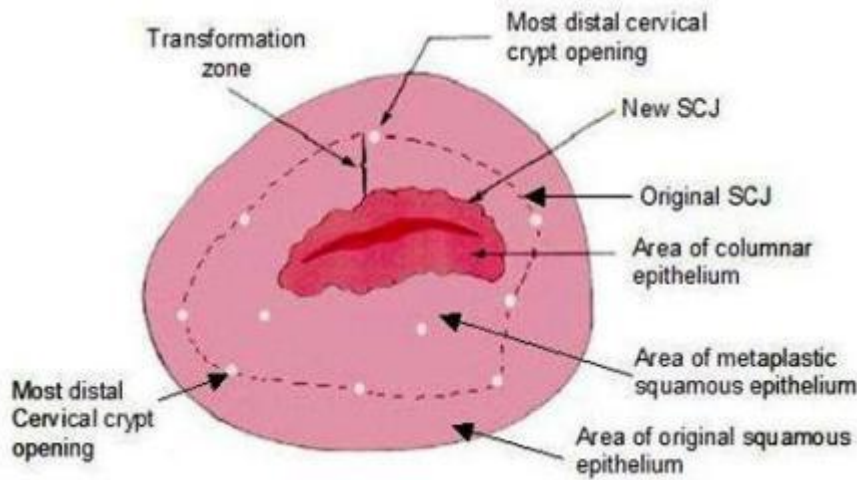
SKB'nin yerleşimi yaşa ve hormonal duruma göre değişkenlik gösterir. Estrojen etkisi altında, örneğin adolesanda, gebelikte, kombine oral kontraseptif kullanımında ekoserviks üzerinde dışa döner. Menopoz ve uzamış laktasyon, sadece progestin içeren kontraseptiflerin kullanımı gibi düşük östrojen durumlarında endoservikse doğru geriler. Benzer süreç, doğal skuamoz metaplazinin ilerleyişinde de görülür.³

Pubertede östrojen seviyesindeki yükselme, alt genital sistemin nonkeratinize skuamoz epitelindeki glikojen depolarında artışa yol açar. Glikojen laktobasiller için ana karbonhidrat kaynağıdır ve glikojen miktarındaki artışla, laktobasiller üreme çağındaki kadınların normal vagina florasında baskın hale gelir. Bu bakteriler, vajinal pH'ın 4.5'in altına

düşmesini sağlayan laktik asidi üretirler. Bu düşük vajinal pH, serviksteki kolumnar epitelin skuamoz epitele yerdeğiştirmesi anlamına gelen skuamöz metaplazi için uyarıcı etkidir. Bununla ilişkili olarak, servikal epitelin tabanındaki farklılaşmış bu hücreler, zamanla skuamoz epitele farklılaşacak olan hücrelerin öncülleri olur. Skuamöz metaplazi normal bir süreçtir. Zamanla genişleyen metaplastik epitel bandına transformasyon zonu adı verilir ki, bu zon orijinal SKB ile mevcut kolumnar epitel arasında yer alır. Skuamöz veya kolumnar olsun, nerdeyse tüm servikal neoplaziler transformasyon zonu içerisinde ya da yeni, mevcut SKB komşuluğunda gelişir.⁴

Metaplaziye giden servikal immatür depo hücrelerinin mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için HPV ve ko-karsinojenlerin onkojenik etkilerine karşı özellikle savunmasızdır.⁵

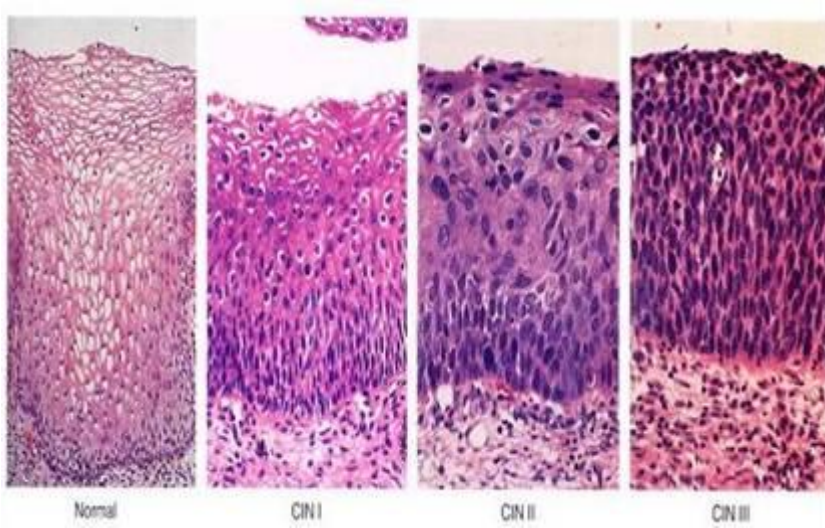
Skuamöz metaplazi, adolesans ve gebelik süresince en aktiftir. Bundan dolayı erken yaşta cinsel aktiviteye başlama ve ilk gebeliğın erken yaşta olması servikal kanser için bilinen risk faktörlerindedir.



SERVİKAL İNTRAEPİTELİAL NEOPLAZİ(CIN) :

İntraepitelyal neoplazinin belirgin özellikleri hücresel immatürite, hücresel düzensizlik, nükleer anormallikler ve artan mitotik faaliyetlerdir. Mitotik faaliyetlerin, immatür hücre proliferasyonunun ve nükleer atipinin kapsamı neoplazi derecesini belirler. Servikal intraepitelyal neoplazi hafif neoplastik sitoplazmik ve nükleer değişikliklerden ciddi neoplastik

değişikliklere kadar geniş spektrumu içerir. Anormal lezyonlar epitelin alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN I, alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakını atake ettiyse CIN III, tamamını içeriyorsa karsinoma in-situ (CIS) olarak adlandırılır. CIN lezyonlarda bazal membran sağlamdır. Bazal membran tutulumu invaziv kanserin karakteristik özelliğidir.



Servikal İntraepitelyal Neoplazi(CIN) terminolojisi, devamında invaziv karsinoma gelişme riski artmış olan bir grup skuamöz epitelyal bozukluğu tanımlamak üzere yaygın olarak kabul edilmektedir. Buna göre:

Hafif displazi: (CIN I)

Orta displazi:(CIN II)

Ağır displazi:(CIN III) olarak tanımlanmaktadır⁶

Displaziyi neoplastik bir süreç olarak kabul eden CIN teminolojisinin en önemli avantajı tüm konsepti tek bir hastalık süreci şeklinde ele almasıdır.^{7,8} Ayrıca ağır displazi ile CIS arasındaki zor ayrımı da ortadan kaldırmaktadır. CIN terminolojisi modern terapötik yaklaşımlarla da uyum göstermektedir^{7,6,8} Öncelikle serviks biopsi materyalinde CIN olup olmadığına karar vermek ve daha sonra grade'lerini saptamak gerekmektedir. CIN bazı benign ve fizyolojik değişiklikler ile karışabilir ve tanı güçlüğüne yol açabilir. Bunlar:

Bazal hücre hiperplazisi: Bazal hücrelerde düzenli bir çoğalma ve nukleuslarda irileşme vardır. Ancak pleomorfizm ve hiperkromazi bulunmaz⁸.

Skuamöz metaplazi: Menarş ve estrojen salınımı ile birlikte vagen asiditesine cevap olarak transformasyon zonunda skuamoz metaplazi başlar. Skuamoz metaplazi dinamik bir süreçtir ve rezerv hücre hiperplazisi, skuamoz diferansiyasyon, hafif polarite değişikliği ve nukleuslarda irileşme ile karakterize fizyolojik bir olaydır⁸. Transformasyon zonunda görülen metaplazi henüz aktif fazda iken çeşitli etkenlerle malign değişikliklere gidebilir.

CIN tanısı koymada rol oynayan özellikler şunlardır:

Diferansiyasyon, maturasyon, stratifikasyon ve polarite bozukluğu: Diferansiyasyon, stratifikasyon bozukluğu ve polarite bozukluğu ve bunlara bağlı olarak polarite kaybı CIN lezyonlarını gradelemede çok kullanılmakla birlikte diğer özelliklerle beraber ele alınması gereği belirtilmektedir.

Nükleer anomali nukleusta genişleme, hiperkromazi, düzensiz sınırlar, kromatinde kabalaşma olur. Nükleer atipi hücrelerin diferansiyasyonu ile ilişkilidir.

Mitotik aktivite: CIN de mitoz sayısı artar.%15-30 oranında atipik mitoz görülebilir⁷.CIN lezyonunun grade'i arttıkça mitoz sayısı artar ve epitelin daha üst seviyelerinde rastlanır.

Bu özelliklerin skuamoz epitelde bazaldan itibaren kapladıkları alana göre gradelendirme yapılır. Epitelin bazalinden itibaren alt 1/3'de polarite kaybı, nükleer atipi ve mitoz izleniyorsa lezyon grade I olarak değerlendirilir. Diferansiyasyon ve maturasyon bozuklukları, belirgin nükleer anomali ve mitoz ile birlikte epitelin alt yarısında veya alt 2/3'ünde gözleniyorsa CIN grade II tanısı verilir. Tüm bu özellikler epitelin tamamını kaplıyorsa CIN Grade III ya da CIS'dir⁷.

Genellikle CIN Grade I terimi bu lezyonun prekürsör olduğu yönünde düşük de olsa bir ihtimal belirtir. Oysa CIN II ve CIN III lezyonun daha büyük olasılıkla prekürsör olduğunu ve daha hızlı progresyon gösterebileceğini belirtir⁷.CIN'de, histopatolojide çok yaygın kullanılmakta olduğu gibi, morfolojik kriterlerden biyolojik davranışı saptamada yararlanır. Ancak özellikle CIN'un invaziv karsinoma progresyonunda kesin ilişkiyi kurabilecek güvenilir hiçbir morfolojik kriter saptanabilmiş değildir.

CIN'li kadınların pek çoğu asemptomatiktir, ya da ağrı, akıntı, lokal irritasyon gibi nonspesifik semptomları vardır. Serviks normal olabilir, hiperemik, eroze görülebilir. Kolposkopide, punktuasyon ve mozaizm saptanabilir.

CIN tanısı alan ve kesin tedavi edilmeyen hastada takip süresince beklenecek 3 olasılık vardır:

- ✓ Normale dönüş yani regresyon özellikle CIN I lezyonları için beklenen bir özelliktir. Yüksek grade'li CIN'lerde bu olasılık düşüktür.
- ✓ CIN olarak lezyon devam edebilir. Lezyonun grade'i aynı kalabilir, regresyon ya da progresyon gösterebilir.
- ✓ İnvaziv karsinoma progresyon gösterebilir.

Progresyon CIN I - CIN II – CIN III - invaziv karsinoma şeklinde olabilir ve uzun zaman alabilir. CIN I ve CIN II'den direk olarak karsinom gelişebilir ya da lezyonlar yeni oluşan anormal hücre klonları ile CIN II ve CIN III olarak başlayabilir ve karsinoma dönüşebilirler. Yapılan araştırmalar CIN'lerin invaziv karsinoma gelişme riskinin saptanmasının çok zor olduğunu göstermektedir. Çünkü CIN tanısı için güvenilir olan tüm metotlar dokunun en azından belli bir bölümünün çıkarılmasını gerektirmektedir ve bu durum hastalığın doğal gidişini etkilemektedir, tedavi edici olabilmektedir. Ayrıca CIN tanısı konduktan sonra invaziv karsinom gelişim riski belirlenmiş olup, hastayı tedavi etmemek etik açıdan söz konusu olmayacaktır. Dolayısı ile karsinom gelişimi beklenip gözlenemez. Genelde, karsinoma progresyon riskinin CIN grade'i, lezyonun süresi, büyüklüğü, yayılımı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Risk faktörleri:

Servikal intraepitelyal neoplazi gelişmesinde önemli yere sahip risk faktörleri vardır. HR-HPV enfeksiyonu, sigara kullanımı, ileri yaş, beslenme yetersizliği ve vitamin eksikliği, KOK kullanımı, erken yaşta cinsel ilişkiye başlama, çok sayıda cinsel partner, çok sayıda cinsel partnere sahip erkek partner gibi davranışsal risk faktörleri gibi risk faktörleri mevcuttur.

HR-HPV enfeksiyonu:

Servikal neoplazi riski HR-HPV enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir. Tüm servikal neoplazilerin oluşumunda HPV virüsün rol oynadığı kesin olarak ortaya konmuştur. Bu virüs ayrıca, baş ve boyun kanserleri olmak üzere birçok ekstragenital kanserin de gelişiminde önemli ajan olarak tanımlanmaktadır. Bu virüs tüm kanserlerin yaklaşık % 5 den sorumludur.⁹

HPV, kapsülsüz bir çift sarmal DNA virüsüdür. Yaklaşık 130 adet genetik olarak farklı HPV tipi tanımlanmıştır. Bunların içerisinde 30-40 tanesinin özellikle anogenital sistemi enfekte eğilimi mevcuttur. Klinik olarak HPV tipleri, onkogenitelerine ve servikal kanser ile olan ilişkilerinin kuvvetine göre yüksek riskli (HR) ve düşük riskli (LR) olarak sınıflandırılır. Düşük riskli HPV tipleri olan 6 ve 11 genital siğillerin neredeyse tamamına ve subklinik HPV enfeksiyonlarının az bir kısmına neden olur. 16,18,31,33,35,45, 58 ve diğer daha az tanınan tipleri içeren HR-HPV tipleri dünya çapında servikal kanser olgularının yaklaşık % 95'inden sorumludur.¹⁰ Bunların içerisinde HPV-16 en karsinojen olan HPV virüs tipidir. HPV-16 persiste etme eğilimi en yüksek olan tipidir.¹¹

Genel popülasyonda HPV-18 görülme oranı HPV-16 dan düşüktür¹². Ancak, skuamöz hücreli karsinomların %13'ünde HPV-18 görülür, servikal adenokarsinomlarda ve adenoskuamöz karsinomda ise bu oran daha yüksektir(%37)¹³.

ONKOJENİK RİSK	HPV TİPLERİ
Düşük Onkojenik Risk	6,11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108
Orta Onkojenik Risk	26, 53, 66
Yüksek onkojenik Risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68,73,82

HR-HPV enfeksiyonu, enfekte kadınların çoğunda kanser gelişimi ile sonuçlanmaz. HR-HPV ile neoplazi gelişmesinde çevresel ek faktörlerin rolü büyüktür. Genital HPV'nin bulaşması, genellikle siğil veya subklinik HPV enfeksiyonu olan partnerin genital cilt, müköz membranlar veya vücut sıvıları ile temasını gerektirir¹⁴. HPV'nin cinsel ilişki sırasında, genital mikroabrazyonları sonucu bazal hücre tabakasına, bazal membrana ulaşma şansı bulunduğu kabul edilir. Bir kez enfekte olduktan sonra, bazal hücreler virus deposu görevi görür. Genital HPV enfeksiyonu multifokaldir, olguların çoğunlukla alt genital sistemin birden fazla bölgesinde yerleşim gösterir¹⁵. Bu yüzden, bir genital bölgedeki neoplazi diğer bölgedeki neoplazi riskini arttırır, bunların içinde serviks en savunmasız alan olarak görünmektedir.

Genital HPV enfeksiyonlarının çoğu cinsel ilişki nedenlidir. Yüksek riskli HPV enfeksiyonu, genel olarak sadece tam cinsel ilişki yaşamış kadınlarda görülür. Cinsel ilişki yaşamamış kadınlarda, vaginal tampon kullanımına veya parmakla penetrasyona bağlı vagina ve vulvada onkojenik olmayan tipler için yapılan testler nadiren pozitif olabilir. Enfeksiyon gelişmesi için gereken ortalama zaman 3 ay olarak bildirilmiştir. Genç kadınlarda rastlanan HPV enfeksiyonundan high grade neoplaziye ilerlemenin kısa dönem riski yaşla beraber artış gösterir, benzer şekilde yaşlı kadınlarda HPV enfeksiyonunun kalıcı olması daha olasıdır.

Sigara:

Sigara kullanımı da çok önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Servikal kanser artık sigara kullanımı ile ilişkili kanserlerden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle skuamöz kanserin sigara ile ilişkisi belirgindir, adeno-adenoskuamöz kanserlerin ilişkisi henüz kesinlik kazanmamıştır¹⁶. Sigara kullanımı ayrıca preinvaziv servikal neoplazi riskini de arttırmaktadır, bu ilişki HPV pozitifliği ve düşük sosyoekonomik düzey varlığı da eklenince daha da belirgin hale gelir¹⁷. Halen sigara içiyor olmak, yüksek paket-yıl kullanımı ve menarj sırasında sigara içilmesi servikal neoplazi için risk faktörleridir¹⁸. Sigara içenlerin servikal mukusu karsinogenler içerir ve mutajeniktir. Servikal içenlerin servikal dokularındaki değişiklikler, vücudun diğer bölgelerinde görülen sigara ilişkili kanserlerindeki benzemektedir. Risk doz ile ilişkilidir. Sigara kullanım süresi ve miktarı ile risk artar, sigara bırakıldığında risk azalır¹⁹.

Yaş faktörü:

Servikal neoplazi riski, yaş ile yakından ilişkilidir. Servikal kanser için ortalama yaş 48'dir, bu yaş ortalama CIN tanısından yaklaşık 10 yıl sonrasına karşılık gelir²⁰. İleri yaşta kadınlarda, hücrel malign dönüşüme öncülük eden mutasyonların birikimi söz konusudur. Prenatal bakım ve kontrasepsiyon gereksinimdeki azalma nedeniyle ileri yaşta kadınların servikal kanser önleme programlarına katılımları da daha azdır. İleri yaşta HPV enfeksiyonu geçici olmaktan çok kalıcı özelliğindedir.

Beslenme yetersizliği ve vitamin eksikliği:

Veriler sonuçlanmamış olsa da A,C,E, beta karoten ve folik asit gibi bazı vitaminlerin eksikliği HPV enfeksiyonuna hücrel direnci değiştirebilir, bu yolla da viral enfeksiyonun persistansına ve servikal neoplaziye geçişe neden olabilir²¹.

Kombine oral kontraseptif kullanımı:

Servikal neoplazi ve eksojen hormonlar arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir; artmış cinsel aktivite ve kullanıcılar da yapılan PAP taraması gibi çeldiricilerle doludur. Ayrıca, epitelyal kanserler genellikle hormonal faktörlerden bağımsızdır. Yapılmış geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmanın analizinde, kombine oral kontraseptif kullananlarda, kullanım süresi ile ilişkili olarak, servikal kanser riskinde belirgin artış olduğu bildirilmektedir²². 5 yılı aşan KOK kullanımında risk yaklaşık 2 katına çıkmaktadır. KOK kullanımı bırakıldığında bu risk azalır ve bırakıldıktan 10 yıl sonra hiç kullanmamış olanlarla aynı seviyeye iner. Bu yüzden KOK'ler karsinogenik olarak sınıflandırılmıştır²². KOK'lerin enfeksiyonun kalıcılığını ve HPV onkogenlerinin ekspresyonunu arttırarak servikal kanseri etkilemesi olasıdır.²³ Artmış paritenin de servikal kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ancak bunun erken cinsel aktiviteye mi, progesteron etkisi altında kalmaya mı, yoksa başka nedenlere mi bağlı olduğu netlik kazanmamıştır. Gebelikteki immunsupresyon, servikal epiteldeki hormonal etkiler ve vajinal doğumlara bağlı fiziki travmalar, servikal neoplazi gelişimiyle ilişkili etiyolojik faktörler olarak öne sürülmektedir.^{25,24} Çalışmalar kesin bir şekilde göstermiştir ki, HIV pozitif kadınlarda, HIV negatif kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda CIN gözükmektedir.^{26,27}

Diğer faktörler:

Bunun dışında epidemiyolojik çalışmalar erken yaşta cinsel ilişkiye başlama, çok sayıda cinsel partner, çok sayıda cinsel partnere sahip erkek partner gibi davranışsal risk faktörleri ile servikal kanser arasında ilişkiyi ortaya koymaktadır^{28,29,30}.

TARAMA:

Servikal kanserin önlenmesi, sitolojik tarama ile kanser öncüllerinin veya erken invaziv lezyonların tanınmasını ve eradikasyonunu gerektirir. Servikal sitolojik tarama, modern tıbbın en büyük başarı öykülerinden biridir. Servikal sitolojik tarama testi olan PAP (Papanicolaou) test ile servikal lezyonların çoğu, genel olarak uzamış prealign dönemde veya tedavi sonuçlarının en iyi olduğu erken gizli malign dönemde saptanabilir. PAP smear testi, randomize, kontrollü bir çalışma ile hiç değerlendirilmemiştir. Ancak, organize tarama programları olan ülkeler, servikal kanser sıklığı ve mortalitesinin her ikisinde de %60-70 oranında dramatik bir azalma olduğunu net bir şekilde göstermiştir^{31,32}. PAP testinin özgüllüğü %98 gibi bir değerle, belirgin bir şekilde yüksektir. Ancak duyarlılığı daha düşük olarak hesaplanır ve daha değişkendir. Servikal skuamöz karsinomların sıklığı azalmaya devam etse de, özellikle 50 yaşın altında kadınlarda adenokarsinomların göreceli ve mutlak sıklığı artmaktadır³³. Günümüzde adenokarsinomlar ve adenoskuamöz karsinomlar, servikal kanserlerin %20'den fazlasını oluşturmaktadır. Bu artış PAP testinin, adenokarsinomları saptamada skuamöz lezyonlara göre daha az duyarlı olmasıyla açıklanır. PAP testinin mükemmel olmayan duyarlılığından dolayı servikal sitoloji sonucu intraepitelyal neoplazi açısından negatif olsa da servikal kanser düşündürülen kuşkulu muayene bulguları veya semptomlar, derhal koloposkopi ve biopsi gibi tanısal çalışmalarla değerlendirilmelidir. Genel olarak, serviksin preinvaziv lezyonları yardımsız inspeksiyonla görülmez. Servikal neoplastik hastalık spektrumunun iki ucundaki lezyonlar ise kondilom ve invaziv kanserler gibi gözle görülebilir. Buna göre makroskopik olarak görülebilir tüm servikal lezyonlar, özellikle ülserler, erozyonlar ya da lökoplakiler kolposkopik muayene ve biopsi gerektirirler.

HPV TESTİ:

2003 yılında FDA, 30 yaş ve üstü kadınlarda primer serviks kanseri taraması amaçlı sitolojiyle birlikte HR-HPV için Hybrid Capture testinin kullanılmasını onaylanmıştır. Bu

yaklaşım, 30 yaş altı kadınlarda HR-HPV enfeksiyonlarının görülme sıklığı yüksek olduğu için kabul edilmemiştir. Çünkü bu durum, bu iki yöntemin birlikte kullanılmasını etkisiz hale getirmektedir. HPV testi için alınan servikal örnekleme, sitoloji örneğinden ayrı, bir toplama aracının içinde laboratuara gönderilmelidir. Böylece, iki bileşen eşzamanlı olarak değerlendirilebilir. Alternatif olarak, sıvı bazlı test yapıldığında, alınan örnekten sitoloji lamı hazırlandıktan sonra kalan kısma HPV testi uygulanabilir. Test, sadece yüksek riskli HPV tipleri için geçerlidir, düşük riskli HPV tipleri için klinik etkisi yoktur. HR-HPV DNA testi ile sitolojinin birlikte kullanılması, high-grade neoplaziler için tek başına PAP testinin duyarlılığını 50'den %85'e kadar yükseltir³⁴. Geleneksel sitoloji testin servikal adenokarsinomaya duyarlılığının düşük olması da, primer taramada HPV testinin kullanılması fikrini desteklemektedir³⁵.

High grade lezyonlar için mükemmel yakın negatif öngörü değerinin olması, yeni bir HPV enfeksiyonunun neoplaziye ilerlemesinin çok yavaş olması ve yüksek maliyeti nedeniyle, eğer her iki test sonucu da negatifse, testlerin 3 yılda bir yapılması uygundur. Anormal HPV DNA testi ve sitoloji sonuçlarının yönetimi için klinik klavuzlar geliştirilmiştir³⁶. Sitoloji anormalse, güncel kılavuza göre yönetilir. Negatif sitoloji ve HPV pozitif test sonuçları, taranan hastaların % 10'undan azında görülür^{37,38}. Bu gibi durumlarda, high grade neoplazi gelişme riski ASC-US'dan daha düşük olduğu ve HPV enfeksiyonlarının çoğu bu süre zarfında yok olduğu için, sitoloji ve HPV-DNA testinin 12 ay sonra tekrarlanması önerilir³⁶. Israr eden pozitif HPV DNA testi varlığında kolposkopi yapılması uygundur. Tekrarlayan anormal sitoloji ise, HPV testinin sonucundan bağımsız olarak, güncel kılavuzlara göre yönetilir. Negatif sitoloji ile birlikte pozitif HPV testinin yönetiminde alternatif bir yol daha geliştirilmiştir. Sadece HPV 16 ve 18 için refleks test uygulanabilir. Eğer bu testin sonucu pozitif ise, acil olarak kolposkopi yapılması önerilir³⁹. Bu protokol, belirgin hastalık için en yüksek risk altında olan grubu hedef almaktadır. Negatif sitoloji sonuçları olan kadınları 10 yıl boyunca izlenen bir çalışmada HPV-16 pozitif olanlarda CIN III veya kanser gelişme riskini % 17, HPV-18 pozitif olanlarda %14 ve son olarak diğer HR HPV tipleri ile enfekte olanlarda bu oranı sadece %3 olarak bildirilmiştir⁴⁰.

Primer servikal kanser taramasında, sitoloji olmadan tek başına HR-HPV testinin kullanılması giderek artan kanıtlar tarafından desteklenmektedir⁴¹. Tek başına HPV testinin

duyarlılığı, PAPtestinin yaklaşık iki katıdır(%90'ın üzerinde) ve bu sayede, high-grade neoplazilerin daha erken tanınmasını sağlar. Ancak, özellikle genç kadınlarda, özgüllüğü belirgin derecede düşüktür^{42,43}. Pozitif HPV test sonucunun izlem yöntemleri, örneğin test sonucu pozitif olanlarda HPV 16 ve 18 için genotipleme yapılarak veya yapılmayarak refleks sitoloji uygulanması gibi, günümüzde halen değerlendirilmektedir³⁶.

PAP testi ne zaman yapılmalıdır?

PAP testi ideal olarak menstruasyon dönemi dışında yapılmalıdır. Hastalar testten en az 24-48 saat öncesine kadar vaginal ilişkiye girmemiş, vaginal duş yapmamış, vaginal tampon ve kontraseptif krem ya da hap kullanmamış olmalıdır. Servisit ve ya vaginit varsa, testten önce tedavi edilmesi en uygundur. Ancak PAPtesti açıklanamayan inflamatuvar durumlar veya kanama nedeniyle asla ertelenmemelidir. Servikal skuamöz hücrelerin görüntüsü, menstrüel sıklusa ve hormonal dalgalanmalara bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden dolayı PAP testini doğru yorumlanması için son adet tarihi, gebelik varsa gebelik haftası, egzijen hormon kullanımı, menopoiz durumu, geçmişte anormal kanama ve anormal PAP testi, intraepitelial neoplazi veya kanser öyküsü olup olmadığı belirlenmelidir. Serviksin tam olarak görülmesi, belirgin lezyonların saptanması ve skuamo-kolumnar bileşkenin tanımlanması zorunludur. PAP testi yapılmadan önce, displastik epitel, özellikle de high grade lezyonlar minimal travmayla istemeden kaldırılabilirdiğinden ötürü servikse dokunulmamasına özen gösterilmelidir. Şiddetli kurulama veya sürtme, yetersiz hücre alınmasına veya negatif PAP test sonuçlarına neden olabilir. Serviks örnekleme için başlıca 3 tip araç kullanılır; spatula, süpürge şeklinde fırça ve endoservikal fırça. Spatula ektoserviksi örnekler. Endoservikal fırça endoservikal kanalı örnekler ve spatula ile birlikte kullanılır. Süpürge şeklinde fırça endo ve ektoserviksi eşzamanlı örnekler. Fırçanın yapılması önerilen rotasyon sayısı üretici firma göre değişkenlik gösterir, ancak ideal olanı genel olarak, aynı yönde yapılacak beş rotasyondur.

PAP testi zamanı kullanılan yöntemlerden geleneksel lam testi yöntem olarak hücrelerin lam üzerinde kurutulmasına, sıvı bazlı sitoloji ise örneklerin sıvı ortamda laboratuara gönderilmesine dayalıdır. Sıvı bazlı sitolojide özel kap içerisinde sıvı ortamda kan, mukus, hücre atıkları filtre edildikten, hücrelerin üst-üste gelmesi engellendikten sonra

hücreler cam üzerine yayılıp incelenmektedir. Süpürge şeklinde fırçalar sıvı bazlı PAP testi için özellikle tercih edilir.

Sitoloji raporlaması nasıl yapılır?

Bethesda sistemi: Bethesda sistemi laboratuvarlar tarafından smear testi sonuçlarını sınıflandırmak için kullanılan bir sistemdir. 1988'de Bethesda sistemi terminolojisinin geliştirilmesi ile servikal sitoloji raporları standardize edilmiştir⁴⁴. 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. Bileşenleri, klinik olarak, anahtar elemanlar, örnekleme yeterliliği ve epitelyal hücre anormallikleridir.

2001 Bethesda Sistemi sitoloji Bileşenleri⁴⁵

1. Örnekleme tipi: Geleneksel PAP testi ve thin-layer sıvı bazlı sitoloji
- 2.Örnekleme yeterliliği: Değerlendirme için yeterli ve değerlendirme için yetersiz
- 3.Genel sınıflama: İntraepitelyal neoplazi veya malignite açısından negatif, epitelyal hücre anormallığı, risk artışına işaret eden diğer bulgular
- 4.Sonuçların yorumlanması:

*İntraepitelyal neoplazi ve ya malignite açısından negatif,

*Organizmalar: Trikomonas vaginalis, kandida türleri ile uyumlu fungal organizmalar, bakteriyel vaginozisi gösteren flora değişimleri, Herpes simpleks virus ile uyumlu hücresel değişiklikler, aktinomiçes türleri ile uyumlu bakteriler.

*Diğer non-neoplastik bulgular (isteğe bağlı)-reaktif hücresel değişiklikler (inflamasyon, radyasyon, iyileşme), histerektomi sonrası glandüler hücreler,atrofi.

*Epitelyal hücre anormallikleri: Skuamöz hücre, glandüler hücre.

*Diğer: 40 yaş üstü kadınlarda endometriyal hücreler

- 5.Otomatik gözden geçirme ve uygun olan diğer yardımcı testler

6.Eğitimsel notla ve diğer öneriler (isteğe bağlı).

2001 Bethesda Sistemi: Epitelyal hücre anormallikleri

Skvamöz hücreler

1.Atipik skuamöz hücreler(ASC)

*Önemi belirlenemeyen (ASC-US)

*HSIL dışlanamayan (ASC-H)

2.Low-grade Skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)

3.High-grade intraepitelyal lezyon(HSIL)

4.Skuamöz hücreli karsinom

Glandüler hücreler

1. Atipik glandüler hücreler(ACG) Endoservikal, endometrial ya da başka bir şekilde özelleştirilemeyen

2. Atipik glandüler hücreler, neoplaziye ait endoservikal ya da başka bir şekilde özelleştirilemeyen

3.Endoservikal karsinoma insitu (AİS)

4. Adenokarsinoma

Epitelyal hücre anormalliklerinin anlamı nedir?

En sık karşılaşılan sitolojik anormallik önemi belirlenemeyen skuamöz hücrelerdir. Bu terim SIL'i düşündüren, ancak kriterleri tam karşılamayan hücreler için kullanılmaktadır. Bir ASC-US tanısını bazen CIN II veya III tanısı izlese de, bu oran sadece %5-10 arasındadır ve sadece binde 1-2 de kanser saptanır⁴⁵. Bundan dolayı ASC-US değerlendirilmesine fazla agresif yaklaşılmamalıdır. HSIL dışlanamayan (ASC-H) skuamöz hücreler ASC'nin %5-10.unu oluşturmaktadır³⁴. Bu grup HSIL sitolojisi için kriterleri tam olarak karşılamayan, buna karşılık

high grade lezyonların da dışlanamadığı hücresel değişiklikleri tanımlar. Olguların % 25'inde HSIL saptanır³⁴. Bu, ASC-US tan daha yüksektir ve bundan dolayı değerlendirilme için kolposkopi endikasyonu vardır³⁴. Low-grade Skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL), HPV enfeksiyonunun ve CIN I'in sitolojik özelliklerini gösterir. HPV pozitif ASC-US'a benzer şekilde %15-30 oranında CIN II veya CIN III riski taşır³⁴. Bu nedenle PAP test sonucu LSIL genel olguların çoğunda kolposkopi endikasyonu vardır. High-grade intraepitelyal lezyon(HSIL) sitolojisi CIN II ve CIN III özelliklerini taşır. Histolojik CIN II VE CIN III için yaklaşık %70 ve invaziv kanser için %1-2 risk taşımaktadır⁴⁶. Bu nedenle sitoloji sonucu HSIL olan olgulara zaman kaybetmeden ileri değerlendirilme yapılmalıdır³⁶.

Epitelyal hücre anormallikleri yönetimi:

2012 Eylül ayında 23 profesyonel cemiyeti temsil eden ve 47 uzmandan oluşan bir grup ASCCP'nin 2006 yılı Anormal Servikal Kanser Tarama Testleri Kılavuzunu revize ederek Epitelyal hücre anormallikleri yönetimi klavuzunu hazırlanmıştır. Bu klavuza göre 21 yaş altına servikal sitoloji taraması yapılması önerilmemektedir. Servikal sitoloji ile birlikte HPV-DNA testi yapılan ko-test uygulaması ise 30 yaşın üstüne önerilmektedir. Sadece servikal smear yapılan sonucu intraepitelyal neoplazi veya malignite açısından negatif olan olgular 3 yılda bir kontrol smear muayenesine çağırılmalıdır. Ko-test uygulandığında PAP testi sonucu negatif ve HPV-DNA negatif olan olgulara 5 yılda bir ko-test tekrarı yapılmalıdır. ASCCP klavuzuna göre gebelerde ve 21-24 yaş arasındaki kadınlarda anormal sitoloji sonuçlarına farklı yaklaşım uygulanmaktadır.

Sitoloji sonucu ASC-US olan hastalara ya bir yıl sonra sitoloji tekrarı yapılır, bir yıl sonra sitoloji sonucu negatifse rutin taramaya geçilir. Ya da HPV testi tercih edilir. HPV testi negatif gelirse, 3 yıl sonra ko-test ile değerlendirilir. HPV testipozitif ise, kolposkopi uygulanır. Kolposkopik sonuca göre ASCCP klavuzuna göre yönetilir.

Sitoloji sonucu LSIL olup HPV testi negatif hastalar 1 yıl sonra ko-test ile değerlendirilir, sitoloji ve HPV negatifse 3 yıl sonra tekrar ko-test ile değerlendirilir. Herhangi bir epitelyal sitolojik anormallik ya da HPV pozitifliği saptanırsa kolposkopi uygulanır. Sitoloji LSIL olan olguların HPV testi pozitif ise ve HPV testi yapılmamışsa direkt kolposkopi önerilir, kolposkopik histoloji sonucuna göre ASCCP ye göre yönetim yapılır.

Gebelikte LSIL olan hastalara kolposkopi tercih edilir. Kolposkopi postpartum 6.haftaya kadar 6.ötelenebilir. Kolposkopi uygulanan hastalarda sitoloji CIN II, III veya kanser saptanmamışsa postpartum izleme bırakılmalıdır. CIN II, III veya kanser saptanmışsa ASCCP'ye göre yönetilmelidir.

21-24 yaş döneminde ASC-US veya LSIL saptanan hastaların yönetiminde 12ay sonra sitoloji tekrarı yapılmalı veya refleks HPV testine(sadece ASC-US için kabul edilebilir) bakılmalıdır. HPV testi negatifse rutin taramaya geçilebilir. Test pozitif olursa,12 ay sonra sitoloji tekrarı uygulanır.1 yıl sonraki sitoloji sonucu negatif ASC-US veya LSIL gelirse 1 yıl sonra tekrarı istenir. ASC-H, AGC, HSIL saptanırsa kolposkopi uygulanır.2 negatif değerden sonra ise rutin taramaya geçilir.

ASC-H olan hastalara zaman kaybı olmadan kolposkopi uygulanmaktadır. Kolposkopik histoloji sonucuna esasen ASCCP klavuzuna göre yönetilmektedir. Sitoloji sonucu HSIL olan hastalara ya hemen kolposkopi uygulanır ya da LEEP yapılır. 21-24 yaş ASC-H ve HSIL olan kadınlara ise LEEP değil kolposkopi önerilmektedir. CIN II, III veya kanser saptanırsa ASCCP'ye göre yönetilmelidir. CIN II, III veya kanser saptanmayan olgular 2 yıl 6 ay sıklığında kolposkopik ve sitolojik gözlem altında olmalıdır. Bu zaman;

- 1.Ardışık iki negatif sitoloji ve kolposkopik high grade anomali negatifse rutin taramaya geçilir.
- 2.Kolposkopik değerlendirmede high grade anomali saptanan veya HSIL 1 yıl persiste olan olgulara biyopsi uygulanmalıdır.
- 3.Kolposkopik değerlendirmede CIN II, III saptanmayan, HSIL bulgusu 24 ay persiste olan hastalarına tanısal eksizyonel girişim yapılmalıdır.
- 4.Diğer sonuçlar ASCCP kılavuzuna göre yönetilir.

Yetersiz sitolojik değerlendirme durumunda HPV durumu bilinmiyor ya da HPV negatifse 2-4 ay sonra sitoloji tekrarı yapılır. Bu sitoloji negatif ise rutin taramaya geçilir. Yetersiz sitolojik değerlendirme durumunda HPV pozitif ise 2-4 ay sonra sitoloji tekrarı veya kolposkopi uygulanabilir. Sitoloji tekrarı sonucu yetersizse kolposkopi uygulanır. Sonuç

negatifse, HPV testi de negatifse ve ya bilinmiyorsa rutin tarama geçilir. HPV pozitifse 1 yıl sonra ko-test yapılır. Anormal sonuç olursa ASCCP ye göre yönetilir. 30 yaş ve üzeri HPV negatif ise rutin olgulara rutin tarama dışında ek işleme gerek yoktur. 30 yaş ve üzeri HPV pozitif olgulara ya HPV genotipleme yapılır, ya da 1 yıl içinde ko-test uygulanır. 30 yaş ve üzeri HPV bilinmeyen kadınlarda HPV testi tercih edilir ya da 3 ay sonra sitoloji tekrarı uygulanır.

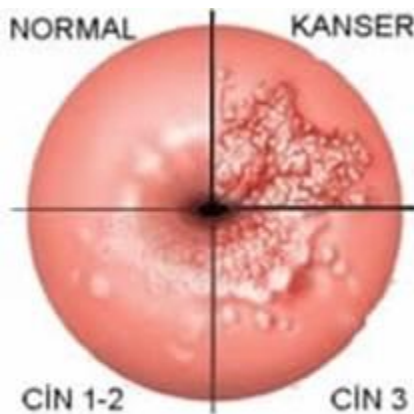
KOLPOSKOPİK MUAYENE:

Alt genital sistemin büyütülmüş görüntüsünü sağlamak, serviksin skuamo kolumnar bileşkesini tanımlamak, neoplazi için kuşkulu lezyonları belirlemek, lezyonlardan doğrudan biopsi almak, halen izlemde olan ve alt genital sistem neoplazi öyküsü olan hastalarda görüntü sağlamak için kullanılan bir yöntemdir. Kolposkopi, alt genital sistemi mikroskopla değerlendirme olanağı sunan ve ayaktan uygulanabilen bir yöntemdir, bakılan alanın 3-40 kat büyütülmesini, daha iyi görülmesini sağlar. Primer hedefi, invaziv veya preinvaziv lezyonların kolposkopik biopsi ile tanınmasını ve yönetimini sağlamaktır. Anormal sitoloji nedeniyle kolposkopiye yönlendirilen hastalarda, high grade servikal neoplazilerin saptanma olasılığı % 70 olarak bildirilmiştir. Bu, eğer kolposkopi CIN II veya daha yüksek grade'li lezyonları göstermiyorsa, sitolojik veya kolposkopik izleme devam edilmesi gerektiğini gösteren bir noktadır.

Kolposkopik inceleme başlangıcında normal salin ile serviks üzerindeki mukus kaldırılarak yüzeysel özelliklerin ve damarsal yapıların daha iyi izlenmesi sağlanır. Yeşil ışık filtresi ile bakıldığında anormal damarlar belirgin görülebilir. Takiben kullanılan %3-5 asetik asit nükleer kromatini geri dönüşümlü kümelenendirerek etki göstermektedir. Anormal nükleer yoğunluğun derecesine bağlı olarak çeşitli derecelerde beyaz gölgeler (aseto-beyaz değişim) oluşturur ve böylece lezyonun açığa çıkmasını sağlar. Lezyonların tespiti için kullanılan ajanlardan biri de lugol solüsyonudur. Estrojenize kadınlarda, glikojen içeriğinin yüksek olması nedeniyle matür skuamöz epitelyum hücrelerini maun (kızıl kahverengi) rengine boyar. Zayıflamış hücre farklılaşması nedeniyle displastik hücrelerin glikojen içeriği düşüktür, bundan dolayı boyanması da tam olmaz ve çeşitli sarı gölgeler şeklinde görünüm verir. Lezyonları nitelendirmek amaçlı birkaç kolposkopik derecelendirme sistemi geliştirilmiştir^{47,48}. Onlardan en iyi bilineni Reid kolposkopi indeksidir. Bu indeks kolposkopik

lezyonun dört özelliğini temel alır; periferik sınır, renk, vasküler patern ve lügol solsyonu ile boyanma. Her bir kategori 0 ile 2 arasında skorlanır ve elde edilen toplam, histoloji ile uyumlu sayısal bir indeks sağlar. Reid indeksi sıfıra karşılık gelen düşük dereceli özelliklere sahip lezyonlar grade 1(minör) daha yüksek dereceli özelliklere sahip lezyonlar ise grade 2(majör) lezyonlar olarak adlandırılmıştır.

Mukozal epitele asetik asit uygulanmasını takiben, elde edilen beyazlığın derecesi veya rengi,aseto-beyazlığın oluşma hızı, süresi ve lezyon sınırlarının keskinliği gözlemlenir. Kolposkopik incelemede serviksin normal skuamöz epiteli özelliksiz, pürüzsüz, pembe renkte görülür. High grade lezyonlar daha kalıcıdır ve lezyonların beyaz gölgesi daha donuk olarak izlenir. Buna karşılık, low-grade lezyonlar saydam ya da parlak beyazdır ve hızla solar.Low-grade lezyonlar karakteristik olarak yumuşak kenarlı ve düzensiz sınırlıyken, high-grade lezyonlar daha düzenli ve keskin dış hatlara sahiptir.İç sınırları olan bir lezyon, yani lezyon içinde lezyon ise tipik olarak yüksek grade'li lezyonu gösterir. Anormal epitel ile ilişkili vasküler yapılar, punktuasyon, mozaizm ve atipik damarlanmadır. Punktuasyon ve mozaik patern, damar çapı, inter-kapiller mesafe ve bunların her birinin benzerliği ile derecelendirilir. Dar damarlar ve kısa, eşit inter-kapiller aralıklarla oluşan düzenli punktuasyon ve mozaizm, düşük dereceli lezyonlar için tipiktir. Kaba bir patern, daha geniş, daha değişken damar çapları sonucu oluşur ki, bu da high-grade lezyonlara işaret eder. Atipik damarlar, çapları, şekilleri, seyirleri ve yerleşimleri düzensiz olan damarlardır. Bu damarların izlenmesi kanser kuşkusunu arttırmalıdır.



TANI YÖNTEMLERİ:

Daha önce de belirtildiği gibi servikal intraepitelyal lezyonların kesin tanısı histolojik tanıdır. Ektoservikal biopsi, endoservikal kürtaj ve LEEP yöntemleriyle histolojik olarak tanı kesinleştirilir.

Ektoservikal biopsi:

Doğrudan kolposkopik görüş altında, ektoserviksteki kuşkulu lezyonlara biyopsi forsepsi gibi keskin bir alet yardımıyla biyopsi yapılır. Genel olarak, servikal biyopsi anestezi gerektirmez. Gerekirse biyopsi yapılan alana basınçla uygulanan yoğun Monsel solüsyonu (ferik subsülfat) veya gümüş nitrat aplikatörü, hemostazı sağlar. Aşırı kanama olan olgular nadirdir ve doğrudan basınç ya da vaginal tampon uygulayarak kontrol altına alınabilir. Kronik olarak antikoagülan kullanan hastaların, kolposkopik biyopsi öncesi antikoagülan kullanımına ara vermesi gerekmez. İdeal olarak biyopsi tecrübeli, bir kolposkopist tarafından, olası yoğun kanamaya müdahale edilebilecek olanak sağlanarak alınmalıdır.

Biyopsiler geleneksel olarak, en ciddi görünen lezyon alanlarıyla sınırlı tutulmaktadır. Ancak hastalığın yakalanma olasılığının, toplamda alınan biyopsi sayısı ile doğru orantılı olduğuna dair kanıtlar giderek kuvvetlenmektedir⁴⁹. İki çalışma kolposkopi aracılı biyopsinin, mevcut high grade hastalıkların sadece %60-70'ni saptadığını göstermiştir. Normal görünümlü epitelden rastgele alınan biyopsiler ve toplamda alınan biyopsi sayısı arttıkça hastalığı yakalama olasılığı da artmaktadır⁵⁰. Buradan şüphelenilen tüm lezyonlardan, kolposkopide elde edilen izlenim ne olursa olsun biyopsi alınması gerektiği sonucunu çıkarılmıştır⁵¹.

Endoservikal örnekleme:

Gebe olmayan hastalar için, endoservikal kürtaj ile servikal kanalın örnekleme (ECC), kolposkopi ile görülemeyen endoservikal kanal içerisindeki dokunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Normal bir ECC, endoservikal bölgede neoplastik bir lezyonun olmadığına dair ek bir güvence sağlar ve böylece kolposkopinin duyarlılığını artırır^{50,52}. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen, kolposkopi sırasında rutin ECC uygulamasını destekleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve bu nedenle, rutin kullanımı tartışmalıdır.

Günümüzde, endoservikal kürtaj, kolposkopi esnasında bu durumların varlığında önerilmektedir; kolposkopi yetersiz ise veya kolposkopi yeterli, ancak lezyon tanımlanmamışsa^{36,51}, atipik glandüler hücre saptanmışsa^{36,53}, ablatif tedavi planlanmışsa⁵⁴, eğer alınan örneğin sınırları HSIL açısından pozitif ise eksizyonel tedavi sonrası izlemde³⁶, adenokarsinoma in situ için konizasyon yapılmışsa bu hastaların izleminde. ECC sonuçlarının negatif olması halinde, konizasyon tekrarının veya histerektominin ertelenebileceğini göstermiş çalışmalar vardır⁵⁵.

Endoservikal küretaj, bir endoservikal küret ile servikal kanalın içine 1-2 cm girilerek gerçekleştirilir. Ektoserviksten veya alt uterin segmentten örnek almaktan sakınarak, kanal uzunluğunun ve çevresinin tümü, sıkı bir şekilde kürete edilir. Endoservikal kazıntılar servikal mukus ile karışır, bu mukus daha sonra ring forseps veya cytobrush (doku, hücre fırçası) kullanılarak uzaklaştırılabilir veya kürtaj örneğine dahil edilebilir. Alternatif olarak, cytobrush kullanılarak servikal kanal kuvvetli bir şekilde fırçalanabilir ve endoservikal doku örneği elde edilebilir. Endoservikal örnekleme, çoğunlukla kolposkopik değerlendirmenin en ağırlı kısmıdır ve hastada sıklıkla kramplara sebep olur.

LEEP:

Loop Elektrocerrahi Eksizyon prosedürü tekniğinde yalıtkan bir kulp üzerinde bulunan ve içinden elektrik akımının geçtiği ince bir tel kullanılmaktadır. Bu cihaz vasıtasıyla transformasyon zonunu da içine alarak servikal doku eş zamanlı olarak kesilerek koagule edilir. LEEP lokal anestezi altında uygulanabildiği için, endoservikal kanala yayılanlar dahil, high grade lezyonlar için ayaktan takip edilen hastalarda başlıca tanı ve tedavi yöntemidir. LEEP sınırları histolojik olarak değerlendirilebilen bir doku örneği elde edilmesini sağlar. Ayrıca, doku eksizyonun büyüklüğü ve şekli, kullanılan loop çeşidinin ve loop'ların kullanıldığı sıranın değiştirilmesiyle kişiye göre ayarlanabilir. Bu servikal stromanın hacminin korunmasına yardımcı olur.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ:

Sitolojik veya kolposkopik yüksek risk açısından şüphe oluşturan lezyonlara endoservikal biopsi ve servikal biopsi yapılarak histolojik tanı olarak kesinleştirildikten sonra

tedavi planı belirlenmelidir. Günümüzde CIN tedavisi, lokal ablatif veya eksizyonel yöntemlerle yapılmaktadır. Tedavi yöntemleri tabloda özetlenmiştir:

	Ablatif tedavi	Eksizyonel tedavi (dokunun histolojik incelenmesine olanak veren yöntemler)
1.	Kriyoterapi,	Elektrosurgical Excision Procedüre (LEEP),
2.	Karbondioksit lazer	Soğuk konizasyon
3.	Elektrokoterizasyon	Lazer konizasyon,
4.	Rezeksiyon	Histerektomi

Tedavi yönteminin seçimi, hastanın yaşı, doğum sayısı, gelecekteki çocuk istemi lezyon ve lezyonların boyutu ve sayısı, serviksin şekli, CIN için yapılmış önceki tedaviler, immun yetmezlik gibi eşlik eden tıbbi durumlar gibi birçok faktöre bağlıdır. Tedavi başarısındaki farkları değerlendiren randomize klinik çalışmaların çoğu yeterince güçlü değildir ve tedavi yönteminin daha üstün olduğunu gösteren açık, herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Çalışmaların çoğu cerrahi yöntemlerin yaklaşık %90 başarı oranına sahip olduğunu göstermektedir. Servikal anatomisinin, transformasyon zonunun topografisinin, histolojisinin, CIN'nin patolojik özelliklerinin ve dağılımının iyi anlaşılması, tedavi yöntemlerinin kişiselleştirilmesi ve etkinliğinin artırılması için olmazsa olmazdır. Transformasyon zonunun ablasyonu, invaziv olmayan ektoservikal hastalık için etkin bir tedavi yöntemidir. Ablatif tedavi yöntemlerini kullanmadan önce glandüler hastalık veya invaziv kanser sitolojik, kolposkopik ve histolojik olarak kesin dışlanmalıdır. Aynı zamanda lezyon ektoservikte yerleşmiş olmalı ve bütün sınırları izlenmeli, kolposkopi veya endoservikal kürtajda endoserviks tutulumu olmaması ablatif yöntemler uygulanması için gerekli olan şartlardır. En çok kullanılan ablatif tedavi yöntemleri kriyocerrahi, elektrofulgurasyon ve karbondioksit lazerdir.

Kriyocerrahi:

Kriyocerrahi,1960'ların sonunda CIN tedavisinde jinekologlar tarafından ortaya atılan harap edici bir tekniktir. Sınırlı yan etkiye sahip ve morbiditesi tahmin edilebilir ve güvenilir bir tedavi tekniğidir. Başlıca ektoserviksteki sınırlı lezyonları olan hastalarda kullanılır. Kür oranı lezyonun büyüklüğüne bağlıdır. Kür oranı genellikle tek kadrındaki lezyonlarda %90 dır, fakat lezyonlar % 75 olguda üç ve ya daha fazla kadrındadır.

Kriyocerrahide, esnek bir tüp aracılığıyla temas ettiği dokuyu donduran metal bir proba, soğutucu bir gaz, genelde nitroz oksit veya karbondioksit verilir ve dokuyu -22 derece altında dondurur, hücre içi ve hücre dışı su kristalizasyonu ile hücre ölümü meydana getirilir. Dondurucu ajan kriyoprobe ile servikse uygulanır ve servikal epitele temas eder. Gaz kriyoprobe içinde dolaşırken, dondurma derecesine kadar serviksten ısıyı geri çeker. Serviks ve kriyoprobe, üç dakika içerisinde kriyojenik gazı buharlaştırarak servikse vasküler kaynak tarafından getirilen ısı miktarı ile serviksten çekilen ısı miktarını dengeler ve genellikle sabit bir duruma erişir. Kriyocerrahi displastik alanın yok edilmesini garanti altına almak için 5-7 mm derinlikteki bir doku buharlaştırılır. Kriyoterapinin en önemli sonlandırma noktası, buz topunun lezyonun kenarlarını geçecek şekilde genişlemesidir. Sınır en az 5 mm olarak önerilmektedir. Genellikle kriyoterapi öncesinde servikse asetik asit ve Lugol tatbiki lezyonun yeniden biçimlenmesine faydalıdır. Prob üzerine sürülen kaygan jel katmanı ile hava boşlukları elimine edilecek ve serviks yüzeyi ile oluşan termal iletişim artacak, sonuç olarak daha düzenli ve etkili kriyoterapi uygulanmış olacaktır. Uygulama süresince küçük kramplar hissedilebilir, yoksa tedavi ağrısızdır. Bu yüzden serviksin anestezisi veya hastanın premedikasyonu gerekli değildir. İşlem sonrasında 2 hafta boyunca hastaların yaklaşık %20'sinde ped kullanımı gerektiren bol sulu akıntı olur. Bazı hastalarda 12-15 gün sonra skar ayrılmasına bağlı olarak vaginal lekelenme olabilir. Enfeksiyon riski çok düşüktür, işlem esnasında sublinik endometrit veya salpenjiti olanlarda hastalarda olabilir. Uzun dönem komplikasyonları minimaldir, çoğunlukla servikal stenoz veya daralma oluşabilir ve hastaların %1-4'ünde gözlenir. Kriyoterapi sonrasında iyileşme hızlıdır(genellikle 12 hafta içinde tamamlanır). Sonuç olarak, kriyoterapi güvenlidir, kullanışlıdır, pahalı olmayan bir yöntem olup ancak ektoserviksin bir veya iki kadrainda CIN I veya II olan hastalarda (özellikle genç ve nullipar hastalar)uygulanmalıdır.

Karbon dioksit lazer servikal ablasyon:

Karbon dioksit (CO₂) lazer 10,6 mm dalga boyunda kızıl ötesi ışık huzmesi üretir. Odak noktada lazer enerjisi hücre içi suyu kaynatacak ve dokuyu buharlaştırmaya yetecek ısı üretir. Bu yöntemde tüm displastik alanın yok edilmesini garanti altına almak için 5-7 mm.lik derinlikteki bir doku buharlaştırılır. Lazer ablasyon, yeterli kolposkopik inceleme ve biyopsi ile kanıtlanmış skuamöz intraepitelyal lezyonlar için uygundur. Lazer tüm gradelerdeki büyük, düzensiz şekilli lezyonlar için uygundur, ayrıca alt genital sistemin diğer displastik lezyonlarında ve kondilomlarda kullanılır.

Serviksin invaziv kanser ve AIS açısından kuşku lu lezyonlarına tanıya yönelik eksizyonel işlem uygulanmalıdır. Eksizyon ayrıca, tedavi gerektiren histolojik CIN'si olup yetersiz kolposkopisi bulunan CIN III tedavisinde ve açıklanamayan high grade veya tekrarlayan ACG sitolojisi olan hastalar için de uygundur. Eksizyonel tedavi yöntemleri, LEEP, soğuk konizasyon ve lazer konizasyonu içerir.

Servikal konizasyon:

Soğuk konizasyon yönteminde koni şeklindeki bir doku biopsisi ile ektoservikal lezyonlar ve endoservikal kanalın bir kısmı çıkarılır. CIN, karsinoma in situ (CIS) ve adenokarsinoma in situ (AIS) tedavisinde güvenli ve etkili yöntemdir. Ayrıca, servikal konizasyon yetersiz kolposkopi, yüksek grade CIN'i öngören biyopsiler, pozitif endoservikal kürtaj ve uygunsuz, sitoloji ve histolojisi olan kadınlar için standart tedavidir. Eksizyon, soğuk konizasyon olarak tanımlanan bistüriyle tamamlanabilir. Alternatif olarak, lazer veya LEEP ile de konizasyon yapılabilir. CIN tedavisinde bu eksizyonel yöntemlerin başarısı eşit bulunmuştur.

Ancak LEEP konizasyon, kolay kullanımı ve maliyet etkinliği nedeniyle poplarite kazanmıştır. Lazer konizasyonda lazer enerjisi ile ektoserviks ve servikal kanalı içeren koni şeklinde bir biyopsi örneği çıkartılır.

Serviksin invaziv kanser ve AIS açısından kuşku lu lezyonlara tanıya yönelik eksizyonel işlem uygulanmalıdır. Eksizyon ayrıca, tedavi gerektiren histolojik CIN'i olup yetersiz kolposkopisi bulunan CIN III tedavisinde ve açıklanamayan high grade veya tekrarlayan ACG

sitolojisi olan hastalar için de uygundur. Eksizyonel tedavi yöntemleri LEEP, soğuk konizasyon ve lazer konizasyonu içerir.

Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü tekniğinde yalıtkan bir kulp üzerinde bulunan ve içinden elektrik akımının geçtiği ince bir tel kullanılmaktadır. Bu cihaz vasıtasıyla transformasyon zonunu da içine alarak servikal doku eş zamanlı olarak kesilerek koagule edilir. Soğuk konizasyon yönteminde koni şeklindeki bir doku biopsisi ile ektoservikal lezyonlar ve endoservikal kanalın bir kısmı çıkarılır. Lazer konizasyon zamanı lazer enerjisi ile koni bir biopsi örneği çıkartılır.

Eksizyonel yöntemler ve daha düşük olasılıkla ablatif yöntemler servikal stenoz veya olumsuz gebelik sonuçları gibi uzun dönem riskler taşır. On yıllardır, soğuk konizasyon, servikal yetmezlik ile ilişkili tutulmaktadır. Ayrıca konizasyondan gebeliğe kadar olan sürenin 2-3 aydan kısa olduğu durumlarda, preterm doğum riskinde ilave bir artış olduğu ileri sürülmektedir⁵⁶. Ancak LEEP ile preterm doğum riski arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Kimi çalışmalar risk artışı olduğunu ileri sürse de, kimileri aralarında bir ilişki olmadığını bildirmektedir^{57,58,59,60,61}. Genel populasyon ile kıyaslamada, eksizyonel işlem uygulanmamış servikal neoplazili kadınlarda da preterm doğum riskinin artığı saptanmıştır^{62,63}. Bu CIN ve preterm eylemin birbiri ile örtüşen risk faktörleri olduğu anlamına gelmektedir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma geriye dönük bir çalışma olup, Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği kapsamında 30 Eylül 2010 – 30 Eylül 2015 tarihleri arasındaki yapılan smear sonucu ASC (ASC-US ve ASC-H) saptanan hastalar ile çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışmaya alınma kriteri olarak 21-65 yaş aralığı benimsenmiştir. Bu yaş aralığının dışında kalan kadınlar ile smear alınması dışında hastanede başka kaydı olmayan, herhangi tanınan ya da girişimsel işlem yapılmamış kadınlar ve gebe kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır.

30 Eylül 2010 – 30 Eylül 2015 tarihleri arasındaki 5 yıl süre içerisinde toplam yapılan smear tetkik sayıları ile smear sonucu ASC olan hastaların sayısı belirlenerek ASC rastlanma sıklığı tespit edilmiştir. Tüm ASC olguları içerisinde ASC-US ve ASC-H hasta sayıları belirlenerek ayrı gruplar halinde de değerlendirilmiştir. Ayrıca ASC smear sonucu olan hastalarda serviksin premalign ve malign lezyonlarının saptanma sıklığı belirlenmiştir.

Serviksin premalign lezyonlarını, iyi diferansiye bir skuamöz neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişiklikler spektrumu oluşturmaktadır. Displazinin şiddetine göre alt olan grupları olan düşük grade'li yassı epitel lezyonları ve yüksek grade'li yassı epitel lezyonları çalışmada premalign lezyonlar olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada serviksin epitelial malign lezyonları olarak skuamöz hücreli servikal karsinoma ve adenokarsinomalar ele alınılmıştır.

ASC-US ve ASC-H hasta grupları yaş, gebelik sayısı, paritesi, abortus sayısı açısından değerlendirilmiştir. Yine ASC-US ve ASC-H hasta gruplarında infertilite, kontraseptif kullanımı, cinsel yol ile bulaşan hastalık, sistemik hastalık, cerrahi öykü varlığı açısından değerlendirilmiştir. Çalışma grubu hastalarında mevcut olan diabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid hastalıkları, kronik kalp, böbrek ve karaciğer hastalıkları sistemik hastalık olarak ele alınmıştır. Cinsel yol ile bulaşan hastalıklar içerisinde yalnızca hastane kayıtlarından ulaşılabilen pelvik inflamatuvar hastalıklar bu açıdan değerlendirilmiştir. Bu olgulara uygulanan HPV-DNA testleri ile tanınan ve tedavi amaçlı girişimler araştırılmıştır. Smear sonucu ASC-US ve ASC-H olan olgularda histolojik olarak kesin doku tanısı olan hastaların sıklığı saptanmıştır. Olgulara uygulanan tedavi yöntemleri olarak konizasyon, histerektomi uygulanma oranları hesaplanmıştır. Servikal biopsi, konizasyon, histerektomi yapılan hastaların patoloji sonuçları değerlendirilmiştir.

Smear sonucu ASC-US ve ASC-H hastaların tedavi sonrası izlemleri araştırılmıştır. Sonucu ASC-US olup biopsi yapılmayan olgu sayıları belirlenmiş olup, tekrar kontrole gelmeyenlerin sayı ve oranı hesaplanmıştır. ASC-H olgu grubu için de aynı hesaplama yapılarak biopsi yapılmayan olguların tekrar kontrole gelemeyen kısmının sayısı ve yüzdesi tespit edilmiştir. Bu kadınların izlem sayıları, izlem süreleri belirlenerek smear sonucu ASC-US ve ASC-H olan hastalar arasında bu açıdan olan fark hesaplanmıştır. Hastaların tedavi ve takibe devamlılıkları değerlendirilmiştir. ASC-US ve ASC-H olan olgularda hasta uyumu sayıları ve oranları hesaplanarak, gruplar arasındaki fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışma grubunda HPV-DNA testi uygulanan olgular değerlendirilerek, sayısı ve tipi hesaplanmıştır. Bu virüsün varlığı ve tipi ile ASC-US ve ASC-H lezyonlarının saptanması arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmada esas olarak smear tetkikinde Atipik Skuamöz Hücre (ASC) saptanan hastalarda serviksin premalign ve malign lezyonlarının sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmanın ikincil amacını ise smear sonucu ASC olan olguların sıklığının belirlenmesi, demografik verilerinin değerlendirilmesi, bu hastalara uygulanan tanı ve tedavi yöntemlerinin, tedavi sonraki izlemlerinin, hasta uyumlarının değerlendirilmesi, HPV-DNA varlığı ve tipi, demografik verileri ile serviksin premalign ve malign lezyonlarının saptanma sıklığı arasında ilişki olup olmadığı araştırılması oluşturmuştur.

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statics Version 22 paket programında yapılmıştır. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli ve ordinal verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U istatistiksel analizleri kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR:

30 Eylül 2010 – 30 Eylül 2015 tarihleri arasındaki Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde alınarak değerlendirilen toplam 1360 servikovajinal smear tetkiki içerisinde 276 hastada ASC saptanmıştır. Bu hastane temelli populasyonda ASC saptanma sıklığının %20,3 olduğunu göstermektedir. Smear tetkik sonucu ASC-US olan 210 olgu, ASC-H olan 66 olgu ayrı gruplar şeklinde değerlendirilmiştir. Hastanemize başvurup servikovajinal smear tetkiki yapılan hastalar içerisinde ASC-US'un saptanma sıklığı %15,4, ASC-H'in saptanma sıklığı ise % 4,8 olarak hesaplanmıştır. Servikovajinal smear sonucu ASC olarak rapor edilen toplam 276 hastanın 29'unda (%10,5) premalign, 6'sında (%2,2) malign lezyon tespit edilmiştir. ASC popülasyonunda toplam %12,7 oranında premalign ve malign lezyon saptanmıştır. ASC-US grubunda ise malignite hiç saptanmamıştır. 210 ASCUS hastasının sadece 10'unda (%4,7) premalign lezyon mevcut iken, servikal sitoloji sonucu ASC-H olan hastalarının 19'unda (%28,7) premalign, 6'sında (%9) malign lezyonlar bulunmuştur. Tablo 1'de servikovajinal smear sonucu ASC olan hastalarda premalign ve malign lezyonların sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 1. Servikovajinal smear sonucu ASC olan tüm olgularda saptanan premalign ve malign lezyonların sıklığı.

	ASC-US		ASC-H		Toplam ASC	
	sayı	(%)	sayı	(%)	sayı	(%)
Benign	35	16,7	15	22,7	50	18,8
Premalign	10	4,7	19	28,8	29	10,5
Malign	-	-	6	9	6	2,1
Toplam premalign ve malign lezyonlar	10	4,7	25	37,9	35	12,6
Biopsi yapılmayan	165	78,6	26	39,4	191	69
Toplam	210	76	24	%100	276	%100

Servikovajinal smear sonucu ASC olan 276 olgunun sadece 85'ine (%30,79) doku tanısı konmuştur. Doku tanısı alan 85 hastanın 50'inde (%58,8) benign, 29'unda (%34,1) premalign, 6'sında

(%7) malign lezyonlar tespit edilmiştir. Servikal sitoloji sonucu ASC-US iken doku tanısı alan 45 hastanın 35'nin (%77,8) sonucu benign, 10'u (%22,2) premalign olarak raporlanmıştır, malignite tespit edilmemiştir. ASC-H smear sonucu olan ve histolojik tanı konulan 40 hastadan 15'inde (%47,5) benign, 19'unda (%47,5) premalign, 6'ında (%15) malign lezyon varlığı ortaya çıkarılmıştır. Bu veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Doku tanısı olan hastalarda premalign ve malign lezyonların sıklığı:

	ASC-US		ASC-H		ASC Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Benign	35	77,8	15	37,5	50	58,5
Premalign	10	22,2	19	47,5	29	34,1
Malign	-	-	6	15	6	7
Toplam	45	53	40	47	85	100

Çalışma grubunu oluşturan ASC'lı olguların yaş, gravida, parite, abortus ile ilgili demografik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir. ASC-US, ASC-H grupları ve total ASC'lı olgular için ortalama yaş 41 hesaplanmıştır. ASC'lı olguların çeyreklikler arası dağılımı (İQR) 29,5-48 olarak bulunulmuştur. ASC-US için bu değer 35-50, ASC-H için 31-49 yaş aralığında olduğu saptanmıştır. Gebelik sayısının median değeri 2, çeyreklikler arası dağılımı 1-3 olarak saptanmıştır. Abortus sayısının ortalama değeri 0, çeyreklikler arası dağılımı 0-1 olarak saptanmıştır. ASC-US ve ASC-H hasta grupları arasında yaş, gebelik sayısı ve abortus açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$) izlenmiştir. Parite sayısına göre median değer 2 olsa da, İQR ASC-US grubunda 1-2, ASC-H olan olgularda 1-3 olmasından dolayı ise p değeri 0,037 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3: ASC'lı olguların yaş, gravida, parite, abortus özellikleri

	ASC-US		ASC-H		Total		P
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Yaş	41	29,5-48	41	35-50	41	31-49	0,069
Gebelik	2	1-3	2	1,25-3,75	2	1-3	0,153
Parite	2	1-2	2	1-3	2	1-2	0,037
Abortus	0	0-1	0	0-1	0	0-1	0,615

Çalışmanın geriye dönük yapısından dolayı çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verilerine net olarak ulaşılammıştır. Değerlendirilme verilerine ulaşılan hastalar üzerinden yapılmıştır. Tablo 4’de smear sonucu ASC-US ve ASC-H olan tüm ASC hastalarının ulaşılabilen demografik verilerinin değerlendirilmesi özetlenmiştir.

175 hastanın fertilitite durumu ile ilgili verileri değerlendirilmiş olup, bu hastalar içerisinde 20 (%11,4) hastanın infertil olduğu tespit edilmiştir. İnfertilitite saptanan olguların 18’i (%14,8) ASC-US, 2’si (%4,1) ASC-H smear grubunda idi. Toplam 155 (%88,6) hasta normal fertilititeye sahiptir. Verilerine ulaşılan 126 ASC-US smear sonucu olan hastanın 108’inin (%85,7), 49 ASC-US grubundaki hastanın 47’inin (%95,9) fertil olduğu saptanmıştır.

Rahim içi araç (RİA) kullanımı ile ilgili 188 hastanın sonucu değerlendirilmiştir. Bunların 135’i (%71,8) ASC-US, 53’ü (%28,2) ASC-H grubunda idi. Toplam olarak 153 (%81,4) hastada RİA kullanım öyküsü bulunmamıştır. Hastaların 35’inde (%18,6) RİA kullanım öyküsü olduğu tespit edilmiştir. ASC-US grubunda 135 hastanın 29’unda (%21,5) RİA kullanımı varken, ASC-H grubunda 53 hastanın 6’sında (%11,3) RİA kullanımı saptanmıştır.

Kombine orak kontraseptif (KOK) kullanımı ile ilgili verilerine ulaşılan 132 ASC-US grubunda, 52 ASC-H grubunda olan toplam 184 hastanın 174’ünde (%94,6) KOK kullanımı olmadığı saptanmıştır. Smear sonucu ASC olan hastaların sadece 10’unun (%5,4) kontraseptif olarak KOK tercih ettiği saptanmıştır. ASC-US grubunda 132 hastanın 6’sında (%4,5) KOK kullanımı mevcut olup, 126’ında (%95,5) KOK kullanımı mevcut değildir. ASC-H grubunda 4 hastanın (%7,7) KOK kullanım öyküsü olduğu, 48 hastanın (%92,3) KOK kullanmadığı tespit edilmiştir.

Sistemik hastalıkları ile ilgili verilerine ulaşılan 189 ASC smear sonuçlu hastanın 128’inde (%67,7) en az bir sistemik hastalık olduğu saptanmıştır. ASC-US grubunda olan 138 hastanın 98’inde (%71), ASC-H grubunda 51 hastanın 30’unda (%58,8) sistemik hastalık mevcut idi. Cerrahi girişim öyküsüne dair verilerine ulaşılan toplam 183 hastanın 67’sinde cerrahi girişim (%36,6) öyküsü olduğu tespit edilmiştir. ASC-US grubunda 132 hastanın 43’ünde (%32,6), ASC-H grubunda 51 hastanın 24’ünde (%47,1) cerrahi girişim geçirme öyküsü mevcut idi.

Cinsel yolla bulaşan hastalık ile ilgili verileri değerlendirilen 177 hastanın 9’unda (%5,1) hastalık öyküsü saptanmıştır, 168 (%94,9) hastada bu hastalık öyküsünden bahsedilmemektedir. Smear sonucu ASC-US olan 130 hastanın 5’inde (%3,8), ASC-H grubu 47 hastanın 4’ünde (%8,5) cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 4: Grupların demografik özellikleri ile ASC olguların saptanma sıklığı.

		Smear				Total	
		ASC-US		ASC-H			
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İnfertilite	Var	18	14,3	2	4,1	20	11,4
	Yok	108	85,7	47	95,9	155	88,6
Total		126	72,0	49	28,0	175	100
RİA	Var	29	21,5	6	11,3	35	18,6
	Yok	106	78,5	47	88,7	153	81,4
Total		135	71,8	53	28,2	188	100
KOK	Var	6	4,5	4	7,7	10	5,4
	Yok	126	95,5	48	92,3	174	94,6
Total		132	71,7	52	28,3	184	100
Sistemik hastalık	Var	98	71	30	58,8	128	67,7
	Yok	40	29	21	41,2	61	32,3
Total		138	73,0	51	27,0	189	100
Cerrahi öykü	Var	43	32,6	24	47,1	67	36,6
	Yok	89	67,4	27	52,9	116	63,4
Total		132	72,1	51	27,9	183	100
CYBH	Var	5	3,8	4	8,5	9	5,1
	Yok	125	96,2	43	91,5	168	94,9
Total		130	73,4	47	26,5	177	100

Sadece 38 olguya HPV DNA testi yapılmış olup, bu hastaların 26'sında (%68,4) HPV DNA pozitifliği tespit edilmiştir. 12 (%31,6) ASC olgusunda virüs saptanmamıştır. HPV varlığı saptanan hastaların 18'i (%69,2) ASC-US grubunda, 8'i (%30,8) ASC-H grubunda idi. Smear sonucu ASC-US olan HPV DNA testi yapılan 24 (%63,2) kadının 6'sında (%25) HPV negatifliği, 18'inde (%75) HPV pozitifliği tespit edilmiştir. ASCH olan gruptaki 14 (%36,8) hastaya HPV DNA test uygulaması yapılmış olup, 6 (%42,9) hastada virüs saptanmamıştır, 8 (%57,1) hastada ise HPV virüsü pozitif olarak saptanmıştır. Bu verilere göre her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır (p:0,296).

Toplam yapılan HPV DNA testlerinin 11'inde (% 42,3) HPV 16 pozitif, 2'sinde (% 7,7) HPV 18 pozitif, 2'sinde (% 7,7) HPV 6 pozitif, 1'inde (% 3,9) HPV 11 pozitif, 10'unda (% 38,4) ise diğer tipler pozitif olarak rapor edilmiştir. ASC-US grubunda 8 hastada (% 44,4) HPV 16, bir hastada (% 5,6) HPV

18, bir hastada (% 5,6) HPV 6, bir hastada (% 5,6) HPV 11, 7 hastada (% 38,8) diğer HPV tipleri saptanmıştır. Smear sonucu ASC-H olan hastaların 3'ünde (% 37,5) HPV 16, birinde (% 12,5) HPV 18, birinde (% 12,5) HPV 6, üçünde (% 37,5) diğer HPV tipleri tespit edilmiştir. Tablo 5 (1) ve (2) de bu hesaplamalar gösterilmiştir.

Tablo 5 (1): HPV DNA testi pozitiflinin smear sonucu ASC olan hastalarda ve ASC-US ve ASC-H gruplarında saptanma sıklığı:

HPV	ASC-US		ASCH		Total		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Var	18	75	8	57,1	26	68,4	0,296
Yok	6	25	6	42,9	12	31,6	
Total	24	63,2	14	36,8	38	100	

Tablo 5 (2): HPV DNA tiplerinin smear sonucu ASC-US ve ASC-H gruplarında saptanma sıklığı

HPV	ASC-US		ASCH		Total	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Tip 16	8	44,4	3	37,5	11	42,3
Tip 18	1	5,6	1	12,5	2	7,7
Tip 6	1	5,6	1	12,5	2	7,7
Tip 11	1	5,6	-	0	1	3,9
Diğer tipler	7	38,8	3	37,5	10	38,4
Toplam	18	69,2	8	30,8	26	100

Genel olarak smear sonucu ASC olan tüm hastalara uygulanan tanısal işlem sayısı 85 (%30,8) olup, 191 olguya tanısal yaklaşımda bulunulmamıştır. Tedavi girişimi ise sadece 14 hastaya uygulanmış ki, bu da hastaların sadece %5,07 oranı etmektedir. 262 (%94,93) olguda tedavi uygulanmamıştır. Bu veriler tablo 6 'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Tanı ve tedavi girişim yapılan ve yapılmayan olguların sayı ve yüzdeleri.

ASC	Yapıldı		Yapılmadı	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Tanısal girişim	85	30,8	191	69,2
Tedavi girişimi	14	5,07	262	94,93

Çalışma grubunda 191 (%69,2) hastanın doku tanısı bulunmamaktadır. Servikovaginal smear tetkik sonucu ASC-US olan 165 olgunun histolojik tanısı konmamıştır, bu da tüm ASC-US grubunun %78,5'i teşkil etmektedir. ASC-H servikal sitoloji sonucu olan 26 olgunun da doku tanısı mevcut değildir. ASC-US grubunda 45 hastaya servikal biopsi yapılmış olup, tüm ASC-US olgularının %21,4'ünü oluşturmaktadır. ASC-H grubunda ise 40 (%60,6) hastaya servikal biopsi uygulanmıştır. ASC-US grubunda 3 (%1,9) hastaya, ASC-H grubunda 11 (%15,2) hastaya, toplam 14 konizasyon işlemi uygulanmıştır. Toplam 12 histerektomi uygulanmıştır (%4,2). Histerektomi yapılan olguların 3'ü (%1,4) ASC-US grubunda, 9'u (%13,6) ASC-H grubunda idi. Bu veriler tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: ASC-US ve ASC-H grubunda doku tanısı olmayan, servikal biopsi, konizasyon, histerektomi yapılan olguların sıklığı.

	ASCUS		ASCH		Total	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Doku tanısı yok	165	78,5	26	39,3	191	69,2
Biyopsi	45	21,4	40	60,6	85	30,7
Konizasyon ve LEEP	3	1,5	11	15,2	14	5,07
Histerektomi	3	1,5	9	13,6	12	4,2

Toplam 192 (69,6%) ASC hastasına tedavi amaçlı girişim yapılmamıştır. Bununun 166'sı (%79,04) ASC-US, 26'sı (%39,3) ASC-H hastasıdır. Sadece ASC'lı olguların %30,4'ü tedavi almıştır. ASC-H ve ASC-US grubunda tedavi yapılanlar sırası ile yaklaşık %21 ve %61 olarak hesaplanmıştır. Bulgular Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Tedavi olan ve olmayan ASC-US ve ASC-H olan olguları.

	ASCUS		ASCH		Total	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Tedavi yok	166	79,04	26	39,3	192	69,6
Tedavi var	44	20,96	40	60,7	84	30,4

Toplam 85 hastaya servikal biyopsi uygulanmıştır. Bunun 45'inin smear sitoloji sonucu ASC-US, 40'inin smear sitoloji sonucu ASC-H'dir. ASC-US grubunda 35 hastada (%77,8) patoloji sonucu benign olarak rapor edilmiştir. Bu hastalardan 2'nin (%4,4) sonucu LSIL, 8'nin (%17,8) sonucu ise HSIL olarak bildirilmiştir. ASC-US olan olgularda malignite tespit edilmemiştir. ASC-H hastaların servikal biyopsi patoloji sonuçları 15 sinde (%40) benign olarak sonuçlanmıştır. Histolojik olarak 3 (%7,5) hastaya LSIL, 16 (%40) hastaya HSIL, 5 hastaya (%12,5) SCC, bir hastaya (%2,5) endometrium kanseri tanısı konulmuştur. Total ASC grubunda patoloji sonuçları 50 (%60,5) hastada benign, 5(%5,8) hastada LSIL, 24(%26,7) hastada HSIL, 5 (%5,8) hastada SCC, bir (%1,2) hastada endometrium kanseri olarak belgelendirilmiştir. Tablo 9'de ASC-US, ASC-H ve toplam grupta biyopsi patoloji sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 9: ASC-US, ASC-H gruplarında ve toplam ASC'lı hastalarının patoloji sonuçları.

		Smear				Total			
		ASC-US		ASC-H		Sayı		Yüzde	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde				
Biyopsi patoloji	Benign	35	77,8	15	37,5	50	60,5		
	LSIL	2	4,4	3	7,5	5	5,8		
	HSIL	8	17,8	16	40	24	26,7		
	SCC	-	-	5	12,5	5	5,8		
	Endometrium kanseri	-	-	1	2,5	1	1,2		
Total		45	52,3	40	47,7	85	100		

Smear sonucu ASC-H olan hastalara 8 soğuk konizasyon ve 3 LEEP, ASC-H olan hastalara 2 soğuk konizasyon ve 1 LEEP olmak üzere toplam 14 işlem uygulanmıştır. ASC-US grubunda konizasyon ve LEEP yapılan 3 olgunun hepsinde konizasyon sınırı salim olarak rapor edilmiştir. ASC-H grubunda 11 hastaya uygulanan konizasyon ve LEEP patoloji sonuçlarına göre 6 hastada (%54,5) sınır salim

olarak bildirilmiştir. Bir hastada (%9,1) ekzoserviks, bir hastada (%9,1) endoserviks, 2 hastada ise (%18,2) hem endo hem de ekzoservikte sınır pozitifliği tespit edilmiştir, bir hastada (%9,1) koter artefaktı nedeniyle cerrahi sınır net değerlendirilememiştir. Total olarak konizasyon sonuçlarında 14 hastanın 9'unda (%64,3) sınır salim iken, birinde (%7,1) ekzoservikal, birinde (%7,1) servikal kanalda, 2'sinde (%14,2) hem endoservikal hem de ekzoservikal sınırdaki tutulum saptanmıştır, birinde (%7,1) cerrahi sınır net değerlendirilmemiştir. Sınır pozitifliği saptanan 4 olguya histerektomi uygulanmış olup, bu hastaların hepsinde patoloji sonucu HSIL olarak rapor edilmiştir. Konizasyon sınırı net değerlendirilemeyen 1 hasta ise tedaviye ve düzenli takiplerine devam etmemiştir. Tablo 10'da toplam ASC hastalarında, ASC-US ve ASC-H hasta gruplarında konizasyon sınır tutulumu sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 10: ASC-US ve ASC-H hastalarının konizasyon sınır tutulumu durumları.

	ASC-US		ASC-H		Total	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Salim	3	100	6	54,5	9	64,3
Ekzoserviks	-	-	1	9,1	1	7,1
Servikal kanal	-	-	1	9,1	1	7,1
Her ikisi	-	-	2	18,2	2	14,4
Sınırı net değerlendirilemeyen	-	-	1	9,1	1	7,1
Total	3	21,4	11	78,5	14	100

Histerektomi total olarak 12 hastaya uygulanmış olup, bu hastalardan 3'ü (%25) ASC-US grubuna, 9'u (75) ASC-H grubuna aittir. ASC-US grubunda uygulanan 3 histerektominin de patoloji sonucu benign olmuştur. ASC-H olgularında 9 hastanın 2'si (%22) benign 5'i (% 55,6) HSIL, biri (%11,1) serviks kanseri, biri (%11,1) endometrium kanseri olarak histolojik tanı almıştır. Total olarak histerektomi uygulanan 12 hastanın 5'i (%41,7) benign, 5'i (%41,7) HSIL, biri (% 8,3) serviks kanseri, biri (% 8,3) endometrium kanseri olarak raporlanmıştır. Bu veriler Tablo 11 'de gösterilmiştir.

Tablo 11:Histerektomi patoloji sonuçları.

		ASC-US		ASC-H		Total	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Histerektomi patoloji sonuçları	Benign	3	100	2	22	5	41,7
	HSİL	-	-	5	55,6	5	41,7
	Serviks kanseri	-	-	1	11,1	1	8,3
	Endometrium kanseri	-	-	1	11,1	1	8,3
	Total	3	25	9	75	12	100

Toplam olarak histolojik tanı konulan 85 hastanın final patoloji sonucu değerlendirilmiştir. Bunlardan 45'i (%52,9) ASC-US, 40'ı (%47,1) ASC-H hasta grubuna aittir. ASC-US grubunda 45 hastanın 35'nin (%77,8) patoloji sonucu benign, 2'si (%4,4) LSİL, 8'i (%17,8) HSİL olarak sonuçlanmıştır. Sonuç patoloji olarak hiçbir ASC-US hastasında histolojik olarak malignite saptanmamıştır. ASC-H hasta grubunda ise histolojik olarak 15 hasta (%37,5) benign, 3 hasta (%7,5) LSİL, 16 hasta (%40) HSİL, 5 hasta (%12,5) serviks kanseri, 1 (%2,5) hasta endometrium kanseri tanısı almıştır. Total ASC hasta grubunun patoloji sonucu içerisinde %58,8'i (50 hasta) benign olarak sonuçlanmıştır. Tüm ASC olgularından 5 hasta (%5,9) LSİL, 24 hasta (%28,2) HSİL, 5 hasta (%5,9) serviks kanseri, 1 hasta (%1,2) endometrium kanseri tanıları konularak sonuçlanmıştır. Bu veriler Tablo 12'de gösterilmiştir

Tablo 12: Final patoloji sonuçları.

		ASC-US		ASC-H		Total	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Final patoloji sonuçları	Benign	35	77,8	15	37,5	50	58,8
	LSİL	2	4,4	3	7,5	5	5,9
	HSİL	8	17,8	16	40	24	28,2
	Serviks kanseri	-	-	5	12,5	5	5,9

	Endometrium kanseri	-	-	1	2,5	1	1,2
	Total	45	52,9	40	47,1	85	100

Toplam 158 ASC-US olgusunun 158'i smear kontrolüne gelmemiştir. Smear kontrol muayenesi yapılan ASC-US öykülü 47 (%22) hastada servikal sitoloji sonucu benign, 3'ünde (%1,4) ASC-US, birinde (%0,5) ASC-H, ikisinde (%1) serviks kanseri saptanmıştır. 66 hastadan oluşan ASC-H grubunda ise 41 hastanın smear kontrol sonuçları hastane verilerinde bulunamamıştır. Bu grupta 23 hastada (%35,4) sonuç benign, bir hastada (%1,5) ASC-US, bir (%1,5) hastada ASC-H olarak raporlanmıştır. Total olarak ASC hastalarının 197'i (%71,9) smear kontrolüne gelmemiştir, kontrole gelen 4 (%1,5) hastada ASC-US, 2 (%0,7) hastada ASC-H, 2 (%0,7) hastada serviks kanseri saptanmıştır. Kontrol smear sonuçları ilgili veriler Tablo 13'te gösterilmiştir. Gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Tablo 13: Kontrol smear sonuçları.

		ASC-US		ASC-H		Total		P değeri
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kontrol smear sonucu	Yok	158	75,1	41	61,5	197	71,9	0,153
	Benign	47	22	23	35,4	69	25,2	
	ASC-US	3	1,4	1	1,5	4	1,5	
	ASC-H	1	0,5	1	1,5	2	0,7	
	Serviks kanseri	2	1	-	-	2	0,7	
	Total	210	76,3	66	23,7	276	100	

ASC-US grubundaki 167 hasta, ASC-H grubundaki 42 hasta olmak üzere toplam 209 (%75.7) hasta izlemiden çıkmıştır. 67 (%24.3) hastanın izlemi ise devam etmektedir. Bu grubun 43'ünü ASC-US'lu, 24'ünü ASC-H'li hastalar oluşturmaktadır. Tablo 14'te bu veriler gösterilmiştir.

Tablo 14: Olguların izlemi ve takibe uyumu.

		ASC-US		ASC-H		Total	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İzlem sayıları	İzlemden çıkan	167	79,5	42	63,6	209	75,7
	İzleme devam eden	43	20,5	24	36,4	67	24,3

Toplam smear sonucu ASC olan ve ASC-US olguları için tanıdan ve tedaviden sonraki izlemin ortanca sayısı 0 olarak hesaplanmıştır. ASC-H olgularında bu değer 1 olarak saptanmıştır. ASC-US ve ASC-H grupları arasında p değeri <0,05 olup, anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların ortanca ve İQR izlem sayıları ilgili değerler Tablo 15 'te gösterilmiştir.

Tablo 15: ASC-US'li, ASC-H'li ve toplam ASC'lı olguların izlem durumları.

	ASC-US		ASC-H		Total		p
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Tanıdan sonraki izlem	0	0-1	1	0-9,25	0	0-3	0,001
Tedavi sonrası izlem	0	0-1	0	0-9,25	0	0-2	0,020
İzlem sayısı	1	1-2	2	1-3,25	1	1-2	0,001

TARTIŞMA:

Serviks kanseri yıllar içinde progrese olan bir hastalıktır, genellikle servikal intraepitelial neoplazi zeminde gelişmektedir. Şimdiye kadar malignite gelişme olasılığı daha yüksek olan HSIL, aynı zamanda LSIL ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. ASC-US ve ASC-H ile ilgili daha az çalışılmış olup, bu lezyonların malignite geliştirme potansiyeli hakkında daha az bilgi bulunmaktadır. İntraepitelial lezyon olarak ASC'ın premalignite ve malignite gelişmesi açısından çok da masum olmadığı kanaati ile yola çıkarak bu çalışmada servikovajinal smear sonucu ASC olan hastaları tarayarak, bu hastalarda premalign ve malign lezyon gelişme sıklığı, bu hastaların saptanma sıklığını, demografik verilerini (yaş, parite, kullandıkları kontrasepsiyon yöntemleri, sistemik hastalık varlığı, cerrahi öyküsü), eğer bakılmış ise HPV-DNA varlığı ve tipini, uygulanan tanısal testleri (biyopsi, kolposkopi, konizasyon gibi), tedavi uygulanıp uygulanmadığını, uygulandı ise bu tedavilerini (konizasyon, LEEP, histerektomi gibi) ve tedavi sonrası takip ve izlemlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Dünyada yaygın olarak kabul edilen görüşe göre en sık karşılaşılan sitolojik anormallik ASC-US olarak bildirilmektedir. Araştırmacılar ASC-US oranının %4-5'ten fazla olmaması gerektiğini bildirilmektedir⁶⁴. Amerika Birleşik Devletlerinden Rosemarie Rodriguez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu ülkede her yıl incelenen 55 milyon servikovajinal smearin %1-%10.4'ünde ASC-US tarif edilmesi, ASC-US'u en yaygın anormal sitolojik tanı yapmaktadır⁶⁵. H.Greenberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ASC-US oranı %5 bulunmuştur⁶⁶. ASC-US oranlarını Manos ve arkadaşları %3.50⁶⁷, Chieng ve arkadaşları %5.7⁶⁸, Stoler ve arkadaşları %2,8⁶⁹ olarak bulmuştur. Literatüründen alınan bilgiye göre ABD'de 50 milyon kadına yapılan yıllık tarama sırasında, servikal sitoloji testlerinin %7'sinde epitelyal anormallikler gözlemlenmiştir. Bu sonuçların %4,4'ünün ASC, %1,6'sının LSIL, <%1'inin HSIL olduğu açıklanmıştır⁷⁰. Türk Servikal Kanseri ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu'nun 33 merkezle birlikte yürüttüğü 140334 hastanın bulunduğu çalışmada, ülkemizde ASC-US prevalansı %1,07, LGSIL %0,3, HGSIL %0,17 olarak bulunmuştur. Bu olguların içerisinde ASC-US saptanma sıklığı % 1.07, ASC-H saptanma sıklığı % 0.07'dir. Bizim çalışmamızda toplam ASC saptanma sıklığı %20,3 bulunmuş olup, ASC-US 15,4 %, ASC-H ise 4,8 % oranında saptanmıştır. Çalışmamızda ASC saptanma oranlarının yüksekliği popülasyonumuzun toplumsal temelli tarama programı olmayıp hastane temelli yakınma nedenli başvurular ile fırsatçı taramaya giren hastaları da içermesi ile ilişkili bulunmuştur.

Literatüre göre servikal kanserinin ortalama tanı yaşı 52 olmakla birlikte 35-39 yaşları arasında ve 60-64 yaşları arasında olmak üzere çift pik yapmaktadır⁷¹. Servikte Carcinoma in situ (CIS) servikal kansere göre 10 yıl önce, yani 35-40 yaşlarında görülür. Düşük dereceli servikal

neoplaziler ise CIS'dan daha erken yaşlarda yaklaşık 25-30 yaşları arasında teşhis edilirler. Servikal intraepitelial lezyonların invaziv kansere progresyonu 5-15 yıl alır⁷².

Ülkemizde yapılan 982 hastayı kapsayan bir çalışmada ASC-US lezyonlarının %22'sinin 17-30 yaş aralığında, %46.3'nün 31-45 yaş aralığında, %31.7'sinin ise 45 yaş üstünde olduğu tespit edilmiştir. Kanser vakaları ise 45 yaş üstü grupta bildirilmiş idi. Aynı çalışmada literatür ile uyumlu olarak yüksek gradeli sitolojik sonuçlar daha çok 45 yaş üzerinde görülürken, düşük gradeli lezyonlar ise reproduktif dönemde daha sık görülmüştür. ASC-US lezyonlarının yaklaşık yarısına yakını 31-45 yaş arasında görülmüştür⁷³. Çalışmamızda smear sonucu olan ASC hastaların ortanca yaşının 41 olup aralığı çekreklikler arası dağılımı 31-49 olarak saptanmıştır. Bu dağılım literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir.

Serviks kanseri ile ilişkili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda parite sayısının artmasıyla pozitif ilişki bulunmuştur. Bir veya iki doğum yapanlar hiç doğumu olmayanlardan 2 kat artmış riske sahiptir⁷⁴. Ülkemizde yapılan hastane bazlı bir çalışmada smear sonucunda intraepitelyal lezyon veya malignite saptanan vakaların %9.1'i nullipar iken, %15.9'u 1-2, %30.7'si 3-4, %44.3'u >5 gebelik sayısına sahip olması bulunmuştur⁷³. Bizim çalışmamızda ASC olgularında doğum yapmış hasta sayıları, hiç doğum yapmayanlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Parite sayısının yüksek grade lezyon oluşumunu etkilediği kanaatindeyiz. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Jinekolojide maligniteler ve RIA kullanımı arasında yapıla gelmiş çalışmaların sonucuna göre RIA'nın muhtemel karsinojenik potansiyeli hakkında kesin bir kanaate ulaşamamıştır⁷⁵. 5 yıllık RIA kullanan 2603 hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada RIA uygulanması öncesi ve 5 yıllık RIA kullanımı sonrası elde edilen smear sonuçları karşılaştırılmıştır. RIA uygulanması öncesi alınan smear sonuçları benign olan hastalarda 5 yıllık takiplerinde hiçbir değişiklik saptanmamıştır. RIA uygulanması öncesi displazi tespit edilen kadınların hiçbirinde de 5 yıllık takipleri boyunca karsinoma insitu gelişmemiştir⁷⁶. Ülkemizde yapılan hastane bazlı bir çalışmada sitolojik sonuçların RIA kullanımına ve kullanım öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir⁷³. RIA kullanımının anormal sitolojik sonuçlara etkisi görülmemiştir⁷³. Tarafımızca yapılan çalışmada servikal sitoloji sonucu ASC olan hastalarda %18,6 RIA kullanım sıklığı tespit edilmiştir. RIA kullanım sıklığı ASC-US grubu için %21,5, ASC-H grubu için %11,3 olarak belirlenmiştir. Smear sonucu ASC olan hastaların büyük çoğunluğunda RIA kullanım öyküsü mevcut değildir. Sonuç olarak bu bulgular, RIA kullanımı ile anormal sitolojik sonuçları arasında bir ilişki göstermemektedir.

Kombine oral kontraseptif kullananlarda, kullanım süresi ile ilişkili olarak, servikal kanser riskinde artış olduğu bildirilmektedir²². 5 yılı aşan KOK kullanımında risk yaklaşık 2 katına çıkmaktadır.

KOK kullanımı bırakıldığında bu risk azalır ve bırakıldıktan 10 yıl sonra hiç kullanmamış olanlarla aynı seviyeye iner. Bu yüzden KOK'ler karsinojenik olarak sınıflandırılmıştır²². Türkiyede hastane bazlı yapılan bir çalışmada KOK kullanımı ve kullanım öyküsü olanlarda intraepitelial neoplazi ve malignite sonuç oranı %17.9 iken, olmayanlarda aynı oran %8.2'dir⁷³. KOK kullananlarda yüksek gradeli lezyon oranı %3.84 iken, düşük gradeli lezyon oranı % 6.41'olarak saptanmıştır. Kullanmayanlarda ise aynı oranlar %2.65 ve %1.65' olduğu tespit edilmiştir⁷³. Howard ve ark.⁷⁷ nin yapmış olduğu diğer bir çalışmada da kontraseptif metotlar ile servikal displazi ve karsinoma insitu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada RIA kullanan grup ile KOK kullanan grup karşılaştırıldığında KOK kullanan grupta karsinoma insitu oranınının 1,4 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Görüldüğü gibi, bu çalışmalar KOK kullanan hastalar üzerinden yapılmıştır, bu hastalarda intraepitelial neoplazi ve malignite saptanma sıklığının KOK kullanmayanlarla ile kıyaslanması yapılmıştır. Bizim çalışmamız sadece ASC hastalarını kapsadığından, bu hastalarda KOK kullanımının oranı araştırıldı. Çalışmada smear sonucu ASC olan hastaların sadece %5,4'nün kontraseptif olarak KOK tercih ettiği saptanmıştır. ASC-US grubunda KOK kullanımının sıklığının %4,5, ASC-H grubunda %7,7 olduğu ortaya çıkmıştır. ASC-H hasta grubunda KOK kullanımının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

HPV enfeksiyonunun, özellikle 30 yaşından büyük kadınlarda, servikal kanser için nedensel bir faktör olduğu açıkça belirlenmiştir⁷⁸. Servikal kanserli kadınlarda HPV pozitifliğinin %99,7 olduğunu bulunulmuştur⁷⁸. 2005 yılında Michael Stany ve arkadaşlarının 40870 ASCUS'lu hastada yaptığı prevalans çalışmasında yüksek onkojenik riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %40.8 olarak bulunmuştur. Schiffman ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada toplam 3488 ASCUS hastasında yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %50.6, 2005 yılında Kendall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 7334 ASCUS hastasında yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %34.1olarak gösterilmiştir. ALTS (The ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer) çalışmasında ASCUS'ların %56.1'de HPV(+) bulunmuş, ASC'lerin %31-60 da yüksek riskli HPV tespit edilmiştir.

Çalışmamızda HPV DNA testi uygulanan hastaların %68,4'ünde DNA pozitifliği saptanmıştır. Servikal sitoloji sonucu ASC-US olan HPV DNA testi yapılan hastaların %75'inde, test uygulanan ASC-H grubunda hastaların %57,1'inde HPV DNA pozitifliği mevcut idi. Bu çalışmada HPV DNA pozitifliği ASC ve ASCUS için literatürdeki verilerden yüksek olarak hesaplanmıştır. Bu fark, çalışma materyalimizi oluşturan ASC olgularının çok az kısmına (38 hastaya) HPV DNA testi yapılmasının sonucu olabilir.

Yüksek riskli HPV tipleri (16, 18, 31, 33, 35, 45, 58) tüm dünyadaki serviks kanser olgularının yaklaşık %95'den sorumludur⁷⁹. İnvaziv skuamöz serviks kanserlerinin %40-70'inden sorumlu olan HPV tip 16, kanser ilişkili HPV'ler arasında başta gelir⁷⁹. Bu tip low grade lezyonlar ve neoplazi olmayan kadınlarda da en yaygın HPV tipidir⁸⁰. HPV 16 gibi 18, 45, 56 tipleri de en sık rastlanan

onkojenik tiplerdir⁸¹. Araştırdığımız neoplazi grubunda ASC'lı olgularda HPV tiplerinden literatür ile uyumlu olarak en sık tip 16 saptanmıştır. HPV DNA testi yapılan smear sonucu ASC olan hastalar için HPV tip 16 pozitifliği % 42,3, ASC-US grubu için % 44,4, ASC-H grubu için % 37,5 oranında tespit edilmiştir. Çalışma sonucu olarak malign lezyonlarda en sık saptanan HPV DNA tipinin (tip 16) ASC'li olgularda da en sık saptanması bu tipin servikal neoplazi oluşturma potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde yapılan hastane bazlı bir çalışmada kondom kullanımı olmayan vakalarda kondom kullanımı olanlarla kıyaslandığında 2.32 kat daha fazla anormal smear sonuçları izlenmiştir⁷³. Bu olgularda cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygın görülüyor olması belki bu vakalardaki anormal sitoloji oranlarının yüksekliğinin sebebi olduğu vurgulanmıştır. Kondom kullanımının anormal sitoloji için riski azalttığı belirtilmiştir⁶⁴. Tarafımızca yapılan çalışmada cinsel yolla bulaşan hastalığın bir kısmını oluşturan pelvik inflamatuvar hastalık sıklığı smear sonucu ASC olan hastalar için %5,1 ASC-US olan olgular için %3,8, ASC-H grubu için %8,5 olarak hesaplanmıştır. Smear sonucu ASC-H olan olgularda ASC-US olgularından ortalama 2,2 kat daha fazla pelvik inflamatuvar hastalık görülmüştür. Sonuç olarak ASC'lı olguların çok az bir kısmında (%5) pelvik inflamatuvar hastalık tespit edilmiştir.

ASCCP kılavuzu sitoloji sonucu ASC-US olan hastalara ya bir yıl sonra sitoloji tekrarını ve bir yıl sonra sitoloji sonucu negatifse rutin taramaya geçilmesini önermektedir. Ya da HPV testi yapılmasını, HPV testi negatif gelirse, her iki testin 3 yıl sonra tekrarını önermektedir. HPV testi pozitif saptanırsa kolposkopi ile değerlendirilmelidir. Kolposkopik bulgulara göre yine ASCCP kılavuzuna göre yönetilmesi önerilmektedir.

ASC-H olan hastalara ise ASCCP kılavuzuna göre direkt olarak kolposkopi yapılması önerilmektedir. Kolposkopik histoloji sonuçlarının ise yine ASCCP klavuzuna göre yönetilmesi önerilmektedir. Sitoloji sonucu HSIL olan hastalara ya hem görmek hem tedavi etmek tercihiyle LEEP yapılır, ya da kolposkopi uygulanır.

21-24 yaş aralığında ASC-H olan kadınlara kolposkopi önerilmekte, LEEP önerilmemektedir. CIN 2-3 veya kanser saptanırsa, ASCCP'ye göre yönetilmelidir. Bizim çalışmamızda ASC-H'li hastaların 2'si (%3) 21-24 yaş arasında idi. Bu hastalardan birinin servikal biopsi sonucunun HSIL olması üzerine konizasyon uygulanmıştır. Konizasyon patoloji sonucu sınırları salim HSIL olarak rapor edilmiştir. Diğer hasta ise smear sonucu belirlendikten sonra takipten çıkmıştır.

Kılavuzdan yararlanarak söylemeliyiz ki, ASC-H hastalarının hepsinin kolposkopik muayenesinin yapılması gerekmektedir. Hastanemizin çalışma şartları nedeniyle çalışma grubumuzun bazı hastalarına kolposkopi uygulamadan servikal biopsi alınması işlemi yapılmıştır. % 40 olgu ise izlemiden çıktığından dolayı histolojik tanı ve tedavi amaçlı işlem yapılamamıştır.

Klavuzdan görüldüğü gibi ASC hastalarının büyük çoğunluğu doku biyopsisine gitmemektedir. Bizim çalışmamızda ASC'li hastaların sadece %30,2'ine doku biyopsisi yapılmıştır, ASC-US grubu için bu oran %21,4 olarak hesaplanmıştır. Yani yaklaşık %80 ASC-US'li olgunun kesin histolojik tanısı bilinmemektedir. Smear sonucu ASC-H olan hastaların %60,6'sına biopsi girişiminde bulunulmuştur. ASC-H'li olguların %39,4'nün kesin histolojik tanısı tespit edilememiştir. Malign lezyon gelişimi ASC-US'dan daha fazla olan ASC-H'li olguların yaklaşık % 40'ı atlanmakta olduğu izlenimini vermektedir.

2003 yılında Cox JT. ve arkadaşlarının yaptığı ALTS grup çalışmasında 897 LSIL ve 1193 yüksek onkojenik HPV enfeksiyonuna sahip ASCUS hastaların 2 yıllık takibinde HSIL %10 oranında, LSIL %12,5, normal kolposkopi %12,8, negatif biyopsi %10,6 olarak bulunmuş ve gruplar arasında fark saptanmamıştır⁸². Limpvanuspong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAP smear sonucu ASCUS gelen hastalarda biyopsi sonuçları CIN II-III ve karsinoma in situ yüzdeleri sırasıyla %9.1 ve %1.2 bulunmuştur⁷⁵. Murta EF ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAP smear sonucu ASCUS gelen 1244 hastanın 164'ünde (%13) CIN tespit edilmiş ve 8'inde de invaziv karsinoma gelişmiştir⁸³.

Fallani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ASCUS'lu olguların biyopsilerinin %36.3'ü CIN I, %15.7'si CIN II-III ve in situ karsinoma gelmiştir ve 1 olguda invaziv karsinoma tespit etmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre ASCUS ve LSIL sitolojik tanıli hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir⁸⁴. Ülkemizde yapılan bir çalışmada smear sonucu ASCUS gelen hastalarda CIN I görülme sıklığı %62.5, CIN II-III görülme sıklığı ise %2.5 bulunmuştur⁸⁵. Yine bu çalışmada ASC-H gelen 3 hastanın üçünün de biyopsi histolojisi sonucu CIN II-III ile uyumlu idi, konizasyon materyali patolojisi sonucu 2 hastada CIN II-III, bir hastada ise servisit gelmiştir⁸⁵. Barreth D ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁸⁶ PAP smear sonucu ASC-H gelen 517 hastanın kolposkopi altında biyopsi materyali patoloji sonucu 339'unda (%65.6) HGSIL olarak gelmiştir. Serviks kanseri ve adenokarsinoma in situ görülme oranları ise sırasıyla 15 (%2.9) ve 9 (%1.7) bulunmuştur⁸⁶. ASC-H varlığında aslında %41 (%24-94) gibi değişen oranlarda CIN II-III lezyon ve %0.1-0.2 kanser olasılığı bildirilmektedir^{87,88,89}. ASCCP kılavuzunda ASC-H varlığında HPV negatifliği olan olgularda %3,5, HPV pozitifliği olan olgularda ise %25 oranında 5 yıl içerisinde CIN III gelişebildiği, HPV(-) olsa bile kanser riskinin ASC-H'da **2%** olduğu vurgulanmıştır.

Bu çalışmaların sonucunda ASCUS'lu olguların yaklaşık %10-15'inde yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon gelişimi görülebilmektedir. Smear sonucu ASC-H olan hastaların ise doku biopsi sonucunda yüksek grade'li intraepitelial lezyon saptanma sıklığı yaklaşık %66'dır. Çalışmamızda biopsi patoloji değerlendirme sonuçları, tüm materyal üzerinden değil, servikal histolojik tanısı mevcut olan hastalar üzerinden yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre ASC'li olguların yaklaşık

%58,8'inde doku biopsi sonucu benign olarak gelmiştir. Bu değer ASCUS'lu olgularda daha yüksek olarak, yaklaşık %78'dir. ASC-H smear sonucu olan hastaların %47,5'sinin histolojik tanısı benign olarak bildirilmiştir. ASC'lı olguların %34'ünde premalign lezyonlar izlenmiştir. Malign lezyonlar tüm ASC olgularının %7'inde, ASC-H'li olguların %15'inde görülmüştür. ASCUS olgularında malignite tespit edilmemiştir. Literatürdeki verileri ile kıyaslandığında çalışmamızda servikal intraepitelyal neoplazi - premalign lezyon gelişme sıklığı ASC-US ve ASC-H gruplarının her ikisi için daha düşük saptanmıştır. ASC-H'li hastalar için malign lezyon saptanma sıklığı ise daha yüksek olarak görülmüştür. Literatür ile bu uyumsuzluk bizim çalışma popülasyonunu yakınma ile hastaneye başvuran kadınların oluşturmasından ve çalışma grubumuzun ancak bir kısmına, sadece %30'unun histolojik değerlendirilmesinin yapılabilmemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Smear sonucu ASC olan hastaların büyük çoğunluğuna kesin tanısal işlem yapılmadığından dolayı hastalar tedaviden de uzak kalmaktadırlar. Çalışmamızın sonucuna göre %69,6 ASC'lı tedaviye gitmemiş olup, sadece %30,4'ü tedavi almıştır. Smear sonucu ASC-H olan hastaların %39,3'ünün tedavi olmadığı saptanmıştır. Bütün bunların sonucu olarak, hastalar bu durumun ciddiyetinin farkına varmadığı düşünülmektedir. Bu da bu hastaların kesin histolojik tanısı belirlenmeden veya tanısal işlemler yapılsa da tedaviden yararlanamamasına, izlemiden çıkmasına neden olmaktadır. Çalışma grubumuzdaki ASC'li hastaların %75,7'si, ASC-US olgularının %79,5'i, ASC-H olgularının %63.6'i izlemiden çıkmaktadır. Bu rakamlar küçümsenecek rakamlar değildir.

Smear sonucu ASC olan olgularla karşılaşıldığında, kesin tanının tespit edilmesinin, zamanla progrese eden lezyonlar olması açısından izleme alınmasının önemi hekimler ve hastalar tarafından bilinmelidir. ASC durumunun hekimler ve hastalar tarafından öneminin göz ardı edilmesi malign lezyon gelişme potansiyeli olan bu olguların gözden kaçırılmasına sebep olmaktadır. Servikal sitoloji sonuçlarının yönetimindeki hassasiyetteki amaç servikal kanseri erken evrede tespit etmek ve kansere çevrilme potansiyeli olan lezyonları zamanında saptamak ve tedavi etmek, kadın sağlığı açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olan serviks kanserinin insidans ve mortalitesinde önemli azalmalar sağlamaktır.

Referanslar:

1. Ulfelder H, Robboy SJ: The embryologic development of the human vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126(7):769
2. Kaufman RH: Anatomy of the vulva and vagina. In Kaufman RH, Faro S, Brown D (eds): *Benign Diseases of the Vulva and Vagina*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005; pp 1, 232
3. Anderson TJ, Ferguson DP, Raab G: Cell turnover within "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46:276
4. Anderson MC, Hartley RB. Cervical kript involvement by intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 55:546-50
5. Stanley M: Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 24S1:S1/16, 2006a Stanley M: Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010; 117:S5,
6. Robertson A.J histopathological grading of CiN is there a need for change? *J Pathol* 1989; 159,273-275
7. Anderson MC: The cervix, excluding cancer. In Anderson MC (ed): *Systematic Pathology—Female Reproductive System*. New York, Churchill Livingstone, 1991; 91-110
8. Anderson MC: Brown CL, Buckley, Fox h, Jenkins D, Lowe DJ et al. Current views on cervical intraepithelial neoplasia *J Pathol* 1991; 44; 969-978
9. Steben M, Duarte-Franco E: Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007; 107:S2
10. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244
11. Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, et al: The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337(1):76
12. Schiffman M, Wentzensen N: From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116(1):177
13. Ash A, Smith A, Maxwell D: Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007; 114(3):253
14. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370:890–907.
15. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al: Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991;265(4):472
- 16 Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:99-119.

17. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244
18. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, et al: Cigarette smoking and other risk factors for cervical dysplasia in southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(2):113
19. Fontham ETH, Pickle LW, Haenszel W, Correa P, Lin Y, Falk RT. Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer* 1988;62(10):2267–73.
20. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 687-691
21. Paavonen J, Koutsky LA, Kiviat N: Cervical neoplasia and other STD related genital and anal neoplasias. In Holmes KK, Mardh PA, Sparling PG, et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1990, p 561
22. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651–4
23. de Villiers EM: Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103(6):705
24. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244
25. Nischan P, Ebeling K, Schindler C. Smoking and invasive cervical cancer risk. Results from a case control study. *American Journal of Epidemiology* 1988;128(1):74–7.
26. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al: Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2002; 283(8):1031
27. Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al: Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol* 1994; 84(4):591
28. Buckley JD, Harris RW, Doll R, et al: Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet* 1981; 2(8254):1010
29. Kjaer SK, de Villiers EM, Dahl C, et al: Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. I: Role of the “male factor” in women with one lifetime sexual partner. *Int J Cancer* 1991; 48(1):39
30. de Vet HC, Sturmans F: Risk factors for cervical dysplasia: implications for prevention. *Public Health* 1994; 108(4):241
31. Noller KL: Cervical cytology screening and evaluation. *Obstet Gynecol* 106(2):391, 200532. WHO, Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu: *Dünya Kanser Raporu 2008*, Editorler, P. Boyle ve B. Levin, Lyon, 2008, s.510.

33. Herzog TJ, Monk BJ: Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6):566
34. Am Mandelblatt JS et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287:2372–2381
35. Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303–15.
36. Wright TC Jr, Massad S, Dunton CJ, et al: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4):346
37. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al: Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol* 2009; 113:595,
38. Datta SD, Koutsky LA, Ratelle S, et al: Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005. *Ann Intern Med* 2008; 148:493
39. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
40. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al: The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1072
41. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119:1095
42. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1579
43. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al: Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11):765
44. . National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda, MD. 2007: NIH Pub. No. 07-6215,
45. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(6):342
46. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, et al: Where's the high-grade cervical neoplasia The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998; 91(6):973
47. Coppleson M, Dalrymple JC, Atkinson KH: Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20(1):83

48. Reid R, Scalzi P: Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153(6):611
49. Zuchna C, Hager M, Tringler B, et al: Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:321. e1
50. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al: Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:430
51. ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin no. 109: *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1409–20.
52. Grainger DA, Roberts DK, Wells MM, et al: The value of endocervical curettage in the management of the patient with abnormal cervical cytologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(3):625
53. Granai CO, Jelen I, Louis F, et al: The value of endocervical curettage as part of the Standard colposcopic evaluation. *J Reprod Med* 1985; 30(5):373
54. Husseinzadeh N, Carter V, Wesseler T: Significance of positive endocervical curettage in predicting endocervical canal involvement in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1989; 35(3):358
55. Schorge JO, Lea JS, Ashfaq R: Postconization surveillance of cervical adenocarcinoma in situ: a prospective trial. *J Reprod Med* 2003; 48(10):751
56. Himes KP, Simhan HN: Time from cervical conization to pregnancy and pre-term birth. *Obstet Gynecol* 2003;109(2 Pt 1):314
57. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, et al: Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 114:504
58. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489
59. Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291:2100
60. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al: The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:325
61. Werner CL, Lo JY, Heffernan, et al: Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010; 115:605
62. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, et al: Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2007; 114:70

63. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al: Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2009; 114:727
64. Management of abnormal cervical cytology and histology. ACOG Practice Bulletin No. 99. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1419–44. (Level III)
65. Rosemarie Rodriguez, MD and Oluwole Fadare. Longitudinal Cytological Followup of Patients With a Papanicolaou Test Interpretation of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance That Was Followed by a Negative Reflex Test for High-Risk Human Papillomavirus Types. *International Journal of Gynecological Pathology* 2007; 27: 108-112.
66. H. Greenberg, M. Duarte, O. R. Quezada. Implications regarding atypical squamous cells of undetermined significance among women residing in a US- Mexico border city.. *International Gynecological Cancer* 2006; 16 (3): 1014-1016
67. Manos MM, Kinney Wk, Hurley LB et al. Identifying Women With Cervical Neoplasia Using Human Papillomavirus DNA Testing for Equivocal Papanicolaou Results. *J Am. Med. Assoc* 1999; 281 (17): 1605-1610.
68. Chhieng DC, Elgert PA, Cangierella JF et al. Clinical Significance of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance. *Acta Cytol* 2000; 44 (4): 557-56.
69. Stoler MH. Advances in Cervical Screening Technology. *Mod Pathol* 2000; 13 (3): 275-284.
70. Jones BA and Davey, *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:672-81
71. 10.BASKI DSOVJ. SERVİKAL KANSER. 2010:971-88.
72. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;78:1-30.
73. Op.Dr.Yavuz Tahsin AYANOĞLU ‘Taksim Eğitim ve Araştırma Kadın hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran hastaların servikal sitolojilerinin servikal kanser risk faktörlerine göre analizi – normal ve anormal sitolojik sonuçlarda yüksek riskli HPV prevalansı ‘ Uzmanlık tezi İstanbul, 2006, 49-52
74. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX, International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study G Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359:1093–1101.
75. Luthra Usha K, Prabhakar AK, Bhatnagar P and Aggarwal SS. Role of copper containing intrauterine devices in cervical carcinogenesis- 48 months experience; *Indian Journal of Med. Research,* Nov,1979.
76. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX, International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study G Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359:1093–1101.

77. Dr. Howard Ory, Chief, Epidemiologic Studies Branch, Family Planning Evaluation Division, Bureau of Epidemiology, Center for Disease Control, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Atlanta, Georgia 30333, 2011
78. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al: Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999; 189:12-19
79. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093–101.
80. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman M, Hutchinson M, Morales J, et al. A population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92: 464–74.
81. Lorenz HP, Wilson W, Leigh B, Crombleholme T, Schecter W, et al. Squamous cell carcinoma of the anus and HIV infection. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:336-8.
82. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1406-12.
83. Murta EF, Da Silva CS, Vieira JB, Khabbaz KM, Adad SJ. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(4):219-22.
84. Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. (Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management) *Minerva Ginecol.* 2002 Jun; 54(3) : 263-9. Italian.
85. OP.DR.NİMET GÖKER 'Servikal lezyon saptanan hastalarda thin prep yönetimi ile HPV prevalansının araştırılması' Uzmanlık tezi İstanbul 2009
86. Barreth D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faught W.J *Obstet Gynaecol Can.* 2006 Dec;28(12):1095-8. Review.
87. Jones BA, *Arch Pathol Lab Med,* 2000 May;124:672-81.
88. Ball C, Madden JE. Update on cervical cancer screening. Current diagnostic and evidence-based management protocols. *Postgrad Med. Postgraduate Medicine* 2003;113 (2):59-70
89. Wright TC, Cox TJ, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities for the 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. *JAMA* 2002; 287: 2120-2129.