



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**SERVİKAL SİTOLOJİK TARAMASI NEGATİF VEYA ÖNEMİ BELİRLENEMEYEN
ATİPİK SQUAMUZ HÜCRE, HUMAN PAPİLLOMA VİRUS TARAMA TESTİ POZİTİF
HASTALARIN REİD İNDEKSİ KULLANILARAK SINIFLANDIRILMIş KOLPOSKOPİK
BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARLA KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Roya Karimova

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018



**T.C.SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**SERVİKAL SİTOLOJİK TARAMASI NEGATİF VEYA ÖNEMİ BELİRLENEMEYEN
ATİPİK SQUAMUZ HÜCRE, HUMAN PAPİLLOMA VİRUS TARAMA TESTİ POZİTİF
HASTALARIN REİD İNDEKSİ KULLANILARAK SINIFLANDIRILMIş KOLPOSKOPİK
BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK SONUçLARLA KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Roya Karimova

TEZ DANIşMANI

Op.Dr. Güler Ateşer

Eğitim Görevlisi

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini bizden esirgemeyen eğitim sorumlumuz Doç.Dr. Ahmet Birtan Boran'a;

İhtisas eğitimime başladığım ilk günden benim için rol model olan, kendisinden hekimlik sanatı ve yaşam adına çok şey öğrendiğim, bilgi ve tecrübesini her daim paylaşmaktan yorulmayan, tezimin tamamlanmasında sonsuz emekleri olan eğitim görevlimiz, sevgili tez danışmanım Op.Dr.Güler Ateşer'e;

Mesleki tecrübelerimizin oluşmasında katkıları olan, uzmanlık eğitimi süresince deneyimlerinden yararlandığımız idari sorumlumuz Op.Dr. Besim Haluk Bacanakgil'e;

Asistanlık süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan başasistanlarımız Op.Dr.Zeynep Soyman ve Op.Dr.Işık Kaban'a;

Eğitimime sağladığı katkıları, hekimlik duruşu, iyi hekim olmanın yollarını öğrendiğim, yoğun desteğini hep hissettiğim değerli abim Op.Dr.Mehmet Murat Çakır'a;

Çalıştığımız kısa süre içinde asistanlık eğitimimizin temelinde önemli rolü olan, öğretmek ve öğrenmenin önemini gösteren değerli Op.Dr.Serdar Kaya'ya;

Yakın ilgisi ve bilimsel katkısı, hoşgörüsü ve destekleriyle bana büyük emeği geçen sevgili Op.Dr. Emine Karabük'e;

Asistanlığım boyunca mesleki tecrübelerimin oluşmasında katkıları olan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği uzmanlarının tümüne;

Asistanlık yıllarımda huzurlu ve keyifli ortamda geçmesine olanak sağlayan, severek birlikte çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarımda hepsine;

Başta Nazife Şahbaz olmakla birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire, sekreter, yardımcı sağlık personelimize;

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip değerli ailem- İrade Abbasova, Aydın Kerimov, Sevda Kerimova, Atay Kerimov, Kemale Aliyeva, Şamil Mehdiyev'e ve beni her koşulda desteklemekten vazgeçmeyen değerli eşim Nihad Mehdiyev'e ve kızım Nihal'e

Sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

Dr. Roya Karimova

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Serviksin Anatomisi ve Histolojisi.....	9
2.2. Servikal Premalign Lezyonlar.....	9
2.3 Servikal İntraepitelyal Neoplazi.....	10
2.4 Servikal kanserde risk faktörleri.....	13
2.5 Human Papilloma Virus (HPV).....	15
2.6 Servikal preinvaziv lezyonların tanısı.....	15
2.7 HPV DNA testi.....	16
2.8 Kolposkopi.....	16
2.9 Türkiyede servikal kanser taraması.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40
8. ÖZGEÇMİŞ.....	46
9. EKLER.....	47

KISALTMALAR

HPV	Human papilloma Virus
HR-HPV	High Risk Human Papilloma Virus
CIN	Cervical İntraepithelial Neoplasm
VIA	%3-5 asetik asitle vizuel inspeksiyon
VIAM	%3-5 asetik asitle vizuel inspeksiyonun büyütülerek bakılması
VILI	Lugol solüsyonuyla görsel inspeksiyon
ASC	Atypical Squamous Cell
AGS	Atypical Glanduler Cell
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
CIS	Carsinoma İn Situ
HGSIL	High Grade Squamous İntraepithelial Lesions
LGSIL	Low Grade Squamous İntraepithelial Lesions
ASC-H	Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL
AGUS	Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance
AIS	Adenocarsinoma İn Situ
FDA	Food and Drug Administration
ISH	İn Situ Hibridizasyon
STH	Southern Transfer Hibridizasyon
HC	Hybrid Capture
DB	Dot Blot
FH	Filter Hibridizasyon
PCR	Polimeraze Chain Reaction
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
LEEP	Loop diathermy excision

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Servikal lezyonlar

Tablo 2: Servikal intraepitelyal neoplazilerde regresyon ve progresyon oranları

Tablo 3: Bethesda sınıflandırma sistemi 2001

Tablo 4: Servikal kanser etiolojisinde risk faktörleri

Tablo 5: Reid indeks skalası

Tablo 6. Yaş, medeni durum ve öğrenim durumuna göre hastaların dağılımı.

Tablo 7. Sitoloji ve HPV sonuçlarının dağılımı.

Tablo 8. HPV tiplerinin dağılımı

Tablo 9. Reid indeks puanına göre dağılım.

Tablo 10. Cerrahi müdahale.

Tablo 11. Histopatolojik sonuçların dağılımı.

Tablo 12. Sitoloji normal ve ASCUS karşılaştırılması

Tablo 13. Hastaların yaş, medeni durum, öğrenim durumuna göre karşılaştırılması.

Tablo 14. HPV tipleri ile sitolojinin karşılaştırılması

Tablo 15. Reid indeks puanı ile sitoloji ve HPV'nin karşılaştırılması.

Tablo 16. Cerrahi işleme göre sitoloji ve HPV tiplerinin karşılaştırılması.

Tablo 17. Histopatolojik sonuçlara göre sitoloji ve HPV karşılaştırılması.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sitoloji ve HPV sonuçlarının dağılımı.

Şekil 2. HPV tiplerinin dağılımı.

Şekil 3. Reid indeks puanına göre dağılımı.

Şekil 4. Cerrahi müdahale.

Şekil 5. Histopatolojik sonuçların dağılımı.

Şekil 6. Sitoloji normal ve ASCUS karşılaştırılması.

ÖZET

GİRİŞ: Günümüzde eradike edilebilir tek kanser olması nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi servikal kanserli hastalarda hayat kurtarıcıdır. Tarama yöntemlerinin yaygınlaştırılması ile servikal kanserler erken evrede yakalanıp, ölüm oranı %70 azaltılmıştır. Servikal taramanın amacı erken prekanseröz lezyonları: CIN 2, CIN 3 zamanında teşhis edip, servikal karsinomu önlemektir. Taramada servikal smear ve HPV DNA kullanılması preinvaziv lezyon bulgularının belirlenip, ikinci basamak olarak kolposkopiye zamanında yönlendirilmesini sağlıyor. Servikal smearin spesifitesi yüksek, fakat sensitivite değeri düşüktür. Her yıl servikal kanser tanısı alan hastaların yarısı smear test sonucunun yetersizliğinden erken evrede tanı alamamışlardır [1].

HPV DNA'nın serviks kanseri ile ilişkisi kanıtlanmış olup bu hastaların hemen hemen hepsinde HPV DNA varlığı gösterilmiştir. Serviks kanserinin HPV DNA negatif olduğu durumlarda 5 yıl içinde gelişme ihtimali düşüktür. Virusla bulaştan servikal kanseri oluşmasına kadar geçen süre ortalama 10 yıldır [2].

HPV DNA pozitif, sitolojisi pozitif hastalarda kolposkopi kontrolünde biyopsi rutin uygulama haline gelmiştir. HPV tarama testi pozitif, sitolojisi negatif hastalar ara grup oluşturmaktadır. Onkojenik riski düşük HPV tipleri pozitif olan gruplarda sitolojik takip, onkojenik riski yüksek HPV tiplerine (high risk HPV) ise kolposkopi önerilmektedir. Servikal lezyonların kolposkopi yardımıyla tanımlanması ve preinvazif veya invazif hastalıkla ilişkisi bu yöntemi serviks kanserinin erken evrede yakalanmasında çok önemli hale getirmiştir. Kolposkopi yönlendirmeli biyopsiler konizasyon ve invaziv cerrahilerin azaltılmasını sağlamıştır. Fakat kolposkopi hiçbir zaman ilk basamak tarama olarak kullanılmamalıdır. Sitoloji, HPV DNA taraması ve kolposkopi eşliğinde biyopsi erken evre lezyonların belirlenmesinde en uygun ve efektif yaklaşımdır.

Amaç: Çalışmamızda amaç servikal sitolojisi negatif veya ASCUS olarak yorumlanan, HPV DNA taraması pozitif olan hastaların kolposkopi sonuçlarını Reid indeksi yardımıyla yorumlayıp, elde edilen sonuçların histopatoloji ile karşılaştırılması

ve tekbaşına HPV pozitifliğinin preinvaziv veya invaziv hastalığı tanımlayıp kolposkopiye refere edilmesinin gerekliliğini araştırmaktır. Sitolojisi negatif veya ASCUS, HPV tarama testi pozitif hastalarda kolposkopik incelemenin servikal intraepitelyal neoplazileri yakalama şansımızı ne kadar artırdığını belirlemek ve tek başına HPV tayini pozitifliğinde sitoloji ve kolposkopinin ekleme koşullarını belirlemek çalışmamızın amaçlarındandır.

Gereç ve yöntem: 2015-2017 yılları arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine sitolojisi negatif veya ASCUS olan, HPV DNA sonucu pozitif olan 30-65 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Yapılmış kolposkopilerin kolpofotoğrafları ve histopatolojik biyopsi sonuçları hasta kayıt sisteminden çıkarıldı. Kolpofotoğraflar Reid indeksine göre sınıflandırılıp, histopatolojik sonuçlarla kıyaslandı. Reid İndeks skorlaması kullanılarak displazi derecesinin tahmini LGSIL, HGSIL ve invazif hastalık şeklinde sınıflandırıldı.

Bulgular: Sitolojisi normal veya ASCUS, hr-HPV DNA sonucu pozitif olan 150 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların %88.7'i sitoloji normal/HPV pozitif, %11.3'ü ASCUS/HPV pozitif. Sitolojisi normal olan grupta %59.3 oranında HPV 16,18 pozitifliği izlendi. ASCUS grubunda %5.3 oranında HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği tespit edildi. Diğer hr-HPV pozitifliği %3.3 olarak görüldü. Reid indeks skalasına göre 0-2 puan alan hasta oranı %70, 3-5 puan %20.7, 6-8 puan %8.7 olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik sonuçlara baktığımızda %82 normal, %10.7 HGSIL, %1.3 LGSIL, %1.3 servikal karsinom olarak gözlemlenmiştir.

Sonuç: Reid indeksi kullanılarak yapılan displazi tahmini ile kesin histoloji sonuçlarındaki displazi tahmini arasında uyum vardır. Kolposkopi bir sekonder tanı testi olarak sitoloji negatif veya ASCUS olan olgularda servikste en şüpheli alanı belirlemede ve lezyondaki displazi derecesini tahmin etmede yararlıdır.

Çalışmamızın retrospektif olması, bazı hr-HPV'lerin tiplerinin kayıtlı olmaması kısıtlamalarımızdır. Ayrıca kontrol grubunun olmaması nedeniyle sensitivite ve spesifite hesaplanamamıştır. Çalışmamız sonuç olarak sitoloji sonucunun normal olduğu hastalarda yüksek oranda servikal displazi, hatta kanser vakalarının HPV DNA pozitifliğiyle refere edilen bir kolposkopik biyopsi ile yakalanabildiğini göstermektedir. Ayrıca kolposkopinin belli kriterleri olan bir skorlama sistemi ile

yapıldığı takdirde histopatoloji sonuçları ile daha yüksek korelasyon gösterdiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Servikal kanser taraması, kolposkopi, Reid indeksi, histopatoloji



ABSTRACT

Introduction: Currently early diagnosis and appropriate treatment is life-saving in patients with cervical cancer due to the fact that it is the only cancer that can be eradicated. Cervical cancers were caught early and the mortality rate was reduced by 70% with the spread of screening methods. The aim of cervical screening is to diagnose early precancerous lesions - CIN 2, CIN 3 at the time, and prevent cervical carcinoma. The use of cervical smear and HPV DNA in the screening allows to detect pervasive lesion findings and forward them in colposcopy time as a second step. The specificity of cervical smear is high but sensitivity is low. Half of the patients who were diagnosed with cervical cancer each year were not diagnosed early due to the inadequacy of the smear test result [1] HPV DNA has been proved to be associated with cervical cancer and all of these patients have HPV DNA. When HPV DNA is negative, it is less likely to develop cervical cancer in next 5 years. The average time between virus transmission and cervical cancer is 10 years [2].

Colposcopy-controlled biopsy has become routine practice in HPV DNA-positive, cytology-positive patients. HPV screening test positive, and cytology negative patients create an intermediate group. Cytologic follow-up is recommended for oncogenic low-risk HPV groups and colposcopy is recommended for oncogenic high-risk HPV groups. The identification of cervical lesions by colposcopy and its relation to preinvasive or invasive disease has made this procedure very important for the early detection of cervical cancer. Colposcopy guided biopsy has reduced invasive and conization surgery. However, colposcopy should never be used as a first-line scan. Cytology, HPV DNA screening, and colposcopically assisted biopsy are the most appropriate and effective approaches to identify early stage lesions.

Aim: To analyze the colposcopy results of patients with cervical cytology negative or interpreted as ASCUS, positive HPV DNA screening with Reid index, and to compare the results obtained with histopathology and to determine the necessity of defining HPV positivity as preinvasive or invasive disease and referring colposcopy. The aim of our study is to determine how much the colposcopic examiner

has increased our chances of catching cervical intraepithelial neoplasms in cytology-negative or ASCUS, HPV screening-positive patients, and to study the conditions for insertion of cytology and colposcopy in the positive HPV assay alone.

Materials and methods: Between 2015-2017, patients aged 30-65 who had negative cytology or ASCUS and positive HPV DNA in the SBU Istanbul Education and Research Hospital were included in the study. Colpophotographs of the colposcopies and histopathological biopsy results were removed from the patient registry. Colpophotographs were classified according to Reid index and compared with histopathologic results. Estimation of dysplasia grade using Reid Index scoring was classified as LGSIL, HGSIL, and invasive disease.

Results: 150 patients with normal cytology or ASCUS, and HR-HPV DNA positive results were retrospectively screened. 88.7% of patients were cytology normal / HPV positive, 11.3% were ASCUS / HPV positive. HPV 16,18 positivity was observed in 59.3% of the patients with normal cytology. 5.3% HPV 16 and/or 18 positivity was detected in the ASCUS group. Another hr-HPV positivity was recorded at 3.3%. The percentage of patients whose score was 0-2 points according to the Reid index scale was calculated as 70%, 3-5 points 20.7% and 6-8 points 8.7%. According to histopathological results, 82% normal, 10.7% HGSIL, 1.3% LGSIL, 1.3% cervical carcinoma have been observed.

Conclusion: There is a relation between dysplasia prediction using Reid index and dysplasia in definitive histology results. Colposcopy is useful in predicting the most suspicious area in the cervix in cases with abnormal smear results as a secondary diagnostic test and predicting the extent of dysplasia in the lesion. The limitation is that certain types of hr-HPVs have not been registered. Sensitivity and specificity could not be calculated due to lack of control group. Our study suggests that cervical dysplasia, or even cancer, can be detected with HPV DNA in patients with a normal cytology result. In addition, if colposcopy is performed with a scoring system with certain criteria, a higher correlation with histopathology results has been seen.

Keywords: Cervical cancer screening, colposcopy, Reid index, histopathology

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Servikal hastalıklarla ilgili bilgiler asırlardır mevcut, fakat serviks kanseri kavramı son 150 yılda oluşmuştur [3]. Halen dünyada her yıl ortalama 530.000 yeni vaka görülmektedir [4]. Serviks kanseri tüm dünyada kadınlar arasında meme ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır [5]. Sitolojik tarama yöntemlerinin rutin kullanıma girmesinden sonra önceleri kansere bağlı ölüm sebeplerinden ikinci sırada yer alan serviks kanseri günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde insidans açısından 11. sıraya , mortalite açısından 13. sıraya gerilemiştir [1]. Globocan 2008 verilerine göre her sene ortaya çıkan ortalama 530.000 yeni vakanın 275.000 kadarı aynı sene içerisinde ölmektedir. Ölümlerin çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir [6]. Aynı şekilde Globocan verilerine göre 2008 yılında yapılan araştırmada Türkiyede servikal kanser tüm kanserler içinde 8. sırada yer almakta, insidansı 4.2/100.000, mortalitesi ortalama 1.6/100.000 olmaktadır. Türkiyede her yıl 1450 yeni vaka tespit edilmekte ve 560 ölüm görülmektedir. (<http://globocan.iarc.fr/>) Sağlık Bakanlığı 2004-2006 yılı verilerine göre ise serviks kanserinin Türkiyedeki insidansı 4.6/100.000 ve kadınlarda görülen tüm kanserler içinde jinekolojik kanserler 4. sırada yer almakta, bunların içinde de serviks kanseri 3. sırada olmaktadır. ([http://kanser.gov.tr/folders/file\(\(iL-2006-SON.pdf](http://kanser.gov.tr/folders/file((iL-2006-SON.pdf))

Yukarıda belirtilen verilerden de anlaşıldığı üzere serviks kanseri tarama yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen, hala dünyada önemli sağlık sorunu olarak kalmaya devam etmektedir. Günümüzde eradike edilebilir tek kanser olması nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi servikal kanserli hastalarda hayat kurtarıcıdır [7]. Servikal kanser progresyonu yavaş olan preinvazif lezyonlardan gelişmektedir. Preinvaziv lezyonların yavaş ilerlemesi nedeniyle latent evresi uzun süren hastalıktır [8]. Zamanında tanı konması ve doğru müdahalelerle %100 küratiftir. Fakat gecikmiş tanılarda mortalite oranı çok yüksek olabilmektedir. Preinvazif lezyonlarda 5 yıllık yaşam beklentisi %100 iken, erken lokalize lezyonlarda %92, uzak metastazda %15-den az bulunmuştur [9].

HPV DNA'nın serviks kanseri ile ilişkisi kanıtlanmış olup bu hastaların %99.9 da HPV DNA varlığı gösterilmiştir [10]. Doğal seyrine bırakılırsa ortalama 21 yaşında HPV enfeksiyonuna yakalanan bir kadın 35 yaşında persiste CIN 3, 45 yaşında serviks kanseri tanısı alacaktır [11]. Bu nedenle preinvaziv lezyonların zamanında tespiti hastalar için hayat kurtarıcıdır.

Preinvaziv lezyonların taraması için çok sayıda testler kullanılmıştır. Konvansiyonel ve sıvı bazlı sitoloji, HPV DNA taraması, %3-5 asetik asit ile vizuel inspeksiyon (VİA), %3-5 asetik asitle vizuel inspeksiyonun büyütülerek bakılması (VIAM), Lügol solüsyonu ile görsel inspeksiyon (VILI) bu testler arasındadır. Servikal smear testinin kullanıma girmesi ile birlikte invaziv serviks kanseri insidansı 100.000'de 23'ten 9'a, kansere bağlı ölümler 100.000'de 15'ten 3'e düşmüştür. Fakat insitu kanser insidansı 100.000-de 1-den 29-a yükselmiştir. Tekbaşına servikal sitoloji taramasının sensitivitesi %50-den daha az, servikal intraepitelyal neoplazi ve invaziv kanseri atlama potansiyeli %35-in üzerindedir [12]. HPV testinin tarama testi olarak kullanıma girmesi, ayrıca kolposkopik muayeneler ile yüksek oranda pozitif prediktif değerler elde edilmesine ve önemli bir tanı aracı olarak devreye girmesine neden olmuştur [13]. Hans Hinselmann tarafından uygulamaya koyulan kolposkopi HPV testi pozitif olan olgularda serviksteki şüpheli alanları belirlemede ve displazi derecesini tahmin etmede yararlı bulunmuştur [14].

Tarama sonucu pozitif olan hastaların kolposkopik muayene ile değerlendirilmesi erken evre hastalığın tanısında anahtar role sahiptir [13]. Kolposkopi bulguları Reid ve Scalzi tarafından önerilen skora sistemine göre sınıflandırılıyor. Reid indeksi lezyonun rengi, margini, atipik damarlanma varlığı ve tipi, iodin tutma derecesini kapsıyor [14].

Biz de çalışmamızda smear sonucu negatif veya ASCUS (önemi belirlenemeyen atipik squamoz hücreler) , HPV DNA tarama sonucu pozitif olan hastaların kolposkopi bulgularını Reid indeksine göre sınıflandırıp elde edilen verileri histopatoloji sonuçları ile karşılaştırdık. Tekbaşına HPV pozitifliğinin ve Reid skorlaması kullanarak değerlendirilen kolposkopi bulgularının preinvaziv hastalığı tanımlamadaki rolü araştırıldı. Bu taramanın servikal intraepitelyal neoplazileri yakalama şansımızı ne kadar

artırıp artırmadığını araştırtık. Ayrıca tek başına HPV tayini pozitifliğinde sitoloji ve kolposkopinin ekleme koşullarının belirleme kriterlerini tanımlamaya çalıştık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Anatomisi ve Histolojisi

Serviks uterin istmusun kaudal kısmından başlar. Uzunluğu yaklaşık 2.5-3 cm-dir. Serviks duvarı %90 fibroz doku ve %10 düz kastan oluşur. Endoservikal kanal kolumnar epitelden oluşur. Kolumnar epitel mukus salgılayan hücreler içerir. Servikal kanalın porsiyö vajinalis adlandırılan kısmı ise skuamöz epitelle döşelidir. Eksternal servikal os skuamöz epitelden kolumnar epitele bir değişim yeri içerir. Bu değişim alanı skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılır [15]. Kadınların %70-inde orijinal skuamokolumnar bileşke eksternal osta yerleşir. Metaplaziden oluşan yeni sınır yeni skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılır. Bu sınırlar arasındaki alana da transformasyon zonu denilir. En sık karsinogenez bu alandan oluşur [16].

2.2. Servikal Premalign Lezyonlar

Servikal neoplazilere verilen önem son yüzyılda tüm dünyada artmıştır. Bunun nedeni servikal muayenenin kolaylığı, normal servikal dokudan invaziv kanserin gelişiminin yavaş olması, premalign lezyonların saptanabilirliğidir.

1949 yılında Papanicolaou tarafından ilk defa ‘displazi’ terimi tanımlanmıştır. Bu terim invaziv kansere progresyon gösterebilen lezyonları belirlemek için kullanılmıştır. Bazal hücre hiperplazisi, rezerv hücre hiperplazisi, immatür skuamöz metaplazi ve matür skuamöz metaplazi olarak tanımlanan lezyonların invazif kansere dönüşme potansiyeli olmayıp benign fizyolojik durumlardan oluşurlar [17]. Displazi hafif,orta ve ağır olarak üçe ayrılır.

Tablo1. Servikal lezyonlar

Benign	Premalign
Bazal hücre hiperplazisi	Displazi-
Rezerv hücre hiperplazisi	- Hafif
İmmatür skuamöz metaplazi	- Orta
Matür skuamöz metaplazi	- Ağır
	Karsinoma in situ

1960'lı yılların sonunda Barton ve Richart o zamanlar mevcut olan sınıflamayı modifiye etmiş ve invaziv karsinomla ilişkili lezyonları 'Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) ' olarak ortak kategoriye almışlar.

CIN 1-Hafif displazi

CIN 2- Orta displazi

CIN 3- Ağır displazi ve karsinoma insitu

Yapılan çalışmalarda karsinoma in situ ile displastik hücrelerin moleküler düzeyde aynı yapıda olduğu ve benzer kromosomal anormallikler gösterdiği belirlenmiştir. CIS olguları %50, displazi olguları da %25 oranında karsinoma progresyon gösteriyor. Displaziler karsinoma in situya dönüşmeden invaziv karsinom gelişebilir. Dolayısıyla displazik lezyonlar zararsız kabul edilmemeli, zamanında gereken müdahaleler yapılmalıdır.

Tablo 2. Servikal intraepitelyal neoplazilerde regresyon ve progresyon oranları[18]

	Regresyon %	Presistan %	Cin 3'e progresyon %	İnvaziv Kanser %
Cin 1	60	30	10	1
Cin 2	40	40	20	5
Cin 3	33	-		>12

2.3 Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Servikal intraepitelyal neoplazi iyi diferansiye neoplaziden invaziv karsinoma kadar değişen geniş spektrumu içerir. CIN derecesi sellüler atipi derecesi ve neoplastik hücrelerle yerdeğıştiren epitel oranına göre belirlenir.

Değerlendirme diferansiasyon, nükleer anormallikler ve mitotik aktivite gibi histolojik özelliklere göre yapılır. Diferansiyonda epitel oranı, diferansiasyon varlığı, nükleer anormalliklerde hiperkromazi, nükleer pleomorfizm, anizokaryozis, nükleositoplazmik oran, mitotik aktivitede mitoz sayısı, epiteldeki seviyesi, anormal konfigürasyona bakılır.

CIN I- hafif nükleer atipidir. Çok katlı yassı epitelin bazal 1/3'lük kısmında nükleer anormallikler mevcuttur, fakat hafif dereceli değişiklikleri kapsar. Epitelin 2/3'lük kısmı normal matür hücrelerden oluşur.

CIN II- Çok katlı yassı epitelin bazal 2/3'lük kısmındaki hücrelerde atipi izlenir. Epitelin üst 1/3'lük kısmında patoloji yoktur.

CIN III- Matür hücre izlenmez. Çok katlı yassı epitelin tamamına yakınında nükleer anormallikler izlenir. Çok sayıda ve sıklıkta mitozlar mevcuttur.

Bethesda Sistemi

Servikovajinal sitolojilerin yorumlanmasındaki mevcut karışıklığı ortadan kaldırmak ve standartize etmek amacıyla ilk defa Bethesda'da Milli Sağlık Enstitüsünde 1988 yılında çalıştay yapıldı[19]. Daha sonra 1991 ve 2001 yıllarında yapılan düzenlemeler sonrası servikal patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılan mevcut raporlama sistemi oluşturuldu[20]. 2001 yılındaki sınıflandırmada squamöz intraepitelyal potansiyel premalign lezyonlar dört kategoride değerlendirildi: Önemi belli olmayan atipik squamöz hücreler (ASCUS), HSIL ekarte edilemeyen hücreler (ASC-H), low grade squamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL), high grade squamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL). Önemi belli olmayan atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinoma in situ (AIS), endometriyal adenokarsinom, extrauterin adenokarsinom, orjini belirlenemeyen adenokarsinom glandüler epitelle ilgili patolojiler olarak gruplara ayrılmıştır [21].

Atipik squamöz hücreler (ASC): Bu hücre grubu 2001 yılındaki düzenleme ile iki kategoriye bölündü: önemi belirlenemeyen (ASCUS) ve high grade ekarte edilemeyen hücreler (ASC-H). Squamöz intraepitelyal lezyon kriterine yanıt vermeyen ve reaktif hücresel değişikliklerle uyumlu olan anormal hücreler önemi belirlenemeyen atipik squamöz hücreler (ASCUS) olarak adlandırılır [21]. Bu hücresel değişiklikler genellikle benign olsa da, ASCUS-un maligniteyi ekarte eden bir tanı olmadığı unutulmamalıdır [21].

Düşük ve yüksek grade squamöz intraepitelyal lezyonlar: Düşük grade squamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL) genellikle HPV'ye bağlı geçici durumdur.

Progresyon gösterme riski yüksek olan yüksek grade squamoz intraepitelyal lezyon (HGSIL) ise persistans gösterme eğilimindedir [22] [23].

Atipik glanduler hücreler (AGC): Atipik endometrial, endoservikal ve glanduler hücreler olarak sınıflandırılan atipik glanduler hücre grubunda %10-39 oranında yüksek dereceli lezyon tanısı koyulmaktadır [21] [24]. Atipik squamoz hücrelerin %5-10'unu ASC-H grubu oluşturur. Bu grupta gerçek HGSIL'ler de olduğundan mutlaka hemen ileri değerlendirme gerektirir [21]. Adenokarsinoma insitu (AIS) 1991 Bethesda sınıflandırmasında AGUS -neoplazi lehine kategorisinde yer alıyordu. Fakat 2001 yılındaki sınıflandırmada bu değiştirilerek AGC-neoplazi lehine ve endoservikal adenokarsinoma insitu (AIS) olarak iki ayrı gruba konuldu [21].

Tablo 3. BETHESDA SINIFLANDIRMA SİSTEMİ 2001

SPESMEN YETERLİLİĞİ

- Değerlendirme için yeterli (endoservikal/transformasyon zonu mevcudiyeti)
- Değerlendirme için yetersiz

GENEL GRUPLAMA

- İntraepitelyal lezyon ve malignansi için negatif
- Epitelyal hücre anormalliği
- Diğer

SONUÇ

İntraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif

1) Organizmalar

- Trikomonas vaginalis
- Kandida ile uyumlu
- Bakterial vaginosis ile uyumlu
- Aktinomiçes ile uyumlu
- Herpes simpleks ile uyumlu hücresel değişiklikler

2) Diğer Non-neoplastik Bulgular

- Reaktif hücresel değişiklikler
 - o İnflamasyon

- o Radyasyon
- o Rahim içi araç
- Histerektomi sonrası glandüler hücreler
- Atrofi

Epitelyal Hücre Anormallikleri

1. Atipik skuamöz hücreler

1. Skuamöz hücre anormallikleri
 - "of undetermined significance" (ASC-US)
 - "cannot exclude HSIL" (ASC-H)
2. Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) (CIN1)
3. Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) (CIN2 ve CIN3)
4. Skuamöz hücreli karsinom

2. Atipik glandüler hücreler (AGC)

endoservikal/endometrial veya tanımlanamayan hücreler

Glandüler Hücre Anormallikleri

1. Atipik glandüler hücreler, malignite lehine (endoservikal/tanımlanamayan hücreler)
2. Endoservikal in situ adenokarsinom(AIS)
3. Adenokarsinom

Diğer ≥40 yaş bayanlarda endometriyal hücre

2.4 Servikal kanserde risk faktörleri

Servikal intraepitelyal neoplaziden kanser gelişimi yıllar içinde gelişebiliyor. Kanser etiyojisinde Human Papilloma Virusun varlığının %99.9 oranında olduğu kabul edilmiştir [10]. HPV ile servikal kanser arasındaki ilişkinin sigara ile akciğer kanseri veya Hepatit B ile karaciğer kanseri arasındaki ilişkiden daha kuvvetli olduğu

bulunmuştur [25]. Bunun dışında aşağıda belirtilen risk faktörleri de kanser gelişimi için zemin hazırlıyor.

Tablo 4. Servikal kanser etiolojisinde risk faktörleri [26]

- Irk (siyah ırkta daha sık).
- Çok eşlilik veya partnerin çok sayıda kadınla ilişki kurması.
- Cinsel temasın 20 yaşından önce başlaması
- İlk gebelik yaşının erken olması
- Düşük sosyoekonomik seviye
- Tip 2 HSV enfeksiyonu
- HIV enfeksiyonu
- Sifilis, clamidya, trichomonas
- Sigara kullanımı
- Oral kontraseptif kullanımı (adenokanser)
- Multiparite
- Tekstil sanayinde çalışan kadınlar
- Beta karoten eksikliği, vitamin C eksikliği
- Sperm DNA'sı
- İmmun supresyon

Kofaktörlerin varlığı HPV'yi persistan hale getiriyor. Multiparite ve estrogen serviksin transformasyon zonu ile vajenin asidik sekresyonu ve HPV ile karşılaşmasını artırıyor. Oral kontraseptifler HPV gen ekspresyonunu artırarak virusun konakçı kromozomuna entegre olmasına olanak sağlar. Sigara içen kadınların inhale ettikleri nikotin kotinine dönüşerek servikte depolanır. İmmüsupresif etkisiyle sigara bu mekanizmayla HPV persistansına neden olur. Diğer bakteriyel ve viral ajanlar inflamatuvar reaksiyon yaratarak serbest oksijen radikallerinin salınımına olanak sağlar [27].

2.5 Human Papilloma Virus (HPV)

Human Papilloma Virus Papillomaviridae ailesinden çift sarmal DNA virusudur. Türe spesifik olan bu virüsler sadece insanlarda patolojiye neden olur. 150'den fazla farklı genotipe sahip HPV tipleri vücudun farklı bölgelerine yerleşir ve kanserojenik potansiyel açısından da farklılık gösterirler. 40 farklı tipi anogenital trakta yerleşir ve bunlardan 15 tanesi servikal kanser etiolojisinde rol oynar. Bilinen 5 HPV türü vardır. Alfa 5 (HPV tip 26, 51, 69, 82), alfa 6 (HPV tip 30, 53, 56), alfa 7 (HPV tip 18, 39, 45, 59, 68, 70), alfa 9 (HPV tip 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67), alfa 10 (HPV tip 6, 11, 13, 44, 74). Alfa 7 ve alfa 9 en virulan olan türlerdir [28]. HPV 16 ve 18 en sık görülen tiplerdir [13].

HPV tipleri düşük ve yüksek dereceli servikal lezyonlar, anogenital kanser, genital benign kondilomlar, respiratuar papillomatozis, orofarinkteki mukozal siğillere neden olur.

HPV ile enfekte bireylerde CIN 3 ve sonrasında da servikal kanser gelişimi yaklaşık 15 yıl sürecinde oluşur [29]. CIN 1 ile başlayan patoloji sonrasında CIN 2-3 ve servikal kansere ilerleyebilmektedir.

Düşük dereceli lezyonlar (LGSIL) genellikle tedavisiz gerilemektedir. Fakat HPV tip 16 ve 18 içeren lezyonlarda progresyon oranı diğer tiplerden daha yüksektir. Yüksek dereceli lezyonların çoğunda HPV tip 16 ve 18 bulunmakta, ayrıca diğer hr-HPV tipleri görülmektedir. HGSIL LGSIL'den progrese olmadan da, persiste HPV sonucu gelişebilmektedir [30].

2.6 Servikal preinvazif lezyonların tanısı

Sitoloji: Dr. G. Papanicolaou 1940'lı yıllarda ilk defa servikal prekanseröz ve kanseröz hücrelerin tanınması için vajinal aspirasyon örneğini kullanıma sunmuştur. 1957 yılında ilk olarak İsveç, Norveç, Finlandiya ve İzlanda servikal kanser taramasını başlatmış ve 20 yıl içinde kanser insidansında %50 azalma saptamışlar.

Servikal kanser taramasında iki farklı Pap test kullanıma girmiştir: konvansiyonel ve sıvı bazlı Pap test. Konvansiyonel Pap testde sonuçlar preparatın uygun şekilde alınmasına, hazırlanmasına ve yorumlayan patoloğa bağlıdır. Yüksek dereceli lezyonlarda konvansiyonel Pap testin sensitivite aralığı %30-87 arasındadır

[31]. Örneğin yanlış alınmasına bağlı %15-30 gibi bir yanlış negatiflik oranı gösterilmiştir [32]. Daha iyi sonuçlar elde edilmesi yönünde yürütülen çalışmalar sonucu 1996 yılında ThinPrep Pap test (Hologic, Inc, Marlborough, MA) ortaya çıkmıştır. Bu test FDA (US Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk sıvı bazlı preparattır [32]. Daha sonrasında SurePath (Becton, Dickinson and Company, Franklin lakes, NJ) FDA onayı aldı. Konvansiyonel sitoloji ile ThinPrep Pap testin karşılaştırıldığı çalışmalarda sıvı bazlı sitolojinin düşük ve yüksek dereceli lezyonları yakalamada başarı oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [33] [34] [35]. Daha sonralar yapılan çalışmalar uygun örnek alımında testler arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur [36] [12]. Sıvı bazlı testlerden ThinPrep için kullanılan medyum aynı zamanda HPV testi için de kullanılabilir.

2.7 HPV DNA testi

Mevcut moleküler biyoloji teknikleri sayesinde günümüzde Human papilloma Virusun varlığı, tipi ve kantitatif olarak miktarının belirlenmesi mümkündür. İn-situ hibridizasyon (ISH), southern transfer hibridizasyon (STH), hybrid capture (HC), dot blot (DB), filter hibridizasyon (FH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri bu amaçla kullanılmaktadır [37]. HPV testinin sensitivitesinin sitolojiden daha yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [38] [39] [40]. Çalışmalar sonucu şüpheli servikal sitoloji sonucu olan hastaların triajında da HPV'nin kullanılabileceği saptanmıştır. Servikal intraepitelyal neoplazisi olan hastaların tedavi sonrası takibinde rezidü veya rekürensisi belirlemede önemli role sahiptir [41]. Bu avantajlarının yanı sıra yeni enfeksiyonların %90 oranında 5 yıl içinde temizlendiğini göz önünde bulundurduğumuzda HPV DNA kronik ve geçici enfeksiyonları ayırt edememesi bir dezavantaj oluşturuyor [42].

2.8 Kolposkopi

Günümüzde kullanılan kolposkop 1925 yılında Hans Hinselman tarafından tasarlanmıştır. Kolposkopi tarama olarak kullanıma uygun bir yöntem değildir. Daha çok ikinci basamak tanı testidir. Sitoloji ve hrHPV pozitifliğinde vakaların değerlendirilmesi için kullanılır. Dolayısıyla her üç yöntem birbirine rakip değil,

tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopik muayene sırasında görülen şüpheli alanlardan biyopsi alınarak patolojiye gönderilir. Sitolojik, HPV DNA testi, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte değerlendirilmesi ile hastaya en doğru yaklaşım uygulanmış olunur.

Kolposkopinin amacı ilk basamak testlerde saptanan anormal hücrelerin kaynağını, lezyonların tipini ve derecesini belirlemek ve uygun tedavi yaklaşımını tanımlamaktır.

Kolposkopi endikasyonları[43]:

- 1.Sitolojik anormallikler (hr-HPV ile birlikte ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC, AIS, servikal kanser)
- 2.Gros,palpabl servikal ülser
- 3.Servikal kitle
- 4.İnspeksiyonda kanser şüphesi
- 5.Açıklanamayan kanama
- 6.In utero DES maruziyeti
- 7.Alt genital yol kondilomu olan veya genital neoplazi şüphesi olan partner
- 8.Cerrahi sonrası takip hastaları
- 9.Vulvar veya vajinal HPV ilişkili lezyonlar

Kolposkopik muayenede serviks, vajina, vulva ve perianal bölge vizualize edilmelidir. Skuamokolumnar bileşke ve transformasyon zonu serviksin değerlendirilmesi sırasında kritik öneme sahiptir. Vizualize edilen neoplastik lezyonların büyüklüğü, şekli, konturları, lokalizasyonu ve yaygınlığına bakılmalı ve değerlendirilmelidir. Eğer muayene edilen hasta gebe değilse, endoservikal örnekleme uygulanmalıdır. Anormallik izlenen yerlerden biyopsi alınmalı, eğer gözle görülür patoloji saptanmazsa dört kadrandan biyopsi alınmalıdır. Servikal sitoloji, HPV DNA test sonucu, kolposkopi bulguları ve biyopsi sonucu karşılaştırılmalı ve sonuçlara göre uygun tedavi düzenlenmelidir.

2.9 Türkiyede servikal kanser taraması

Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi- KETEM tarafından 2008 yılından itibaren serviks, kolon ve meme kanserlerinin ulusal taraması uygulanmaktadır. Serviks kanser tarama yöntemleri invazif kanser insidansını ve mortalitesini azaltmakla etkinliği kanıtlanan az sayıdaki tarama yöntemlerindedir. Unutulmamalıdır ki, bu insidans ve mortalitedeki azalma sadece taramayla değil, uygun tedaviyle sağlanmaktadır.

Taramadaki ana amaç hedef popülasyondaki servikal patolojileri premalign veya erken evrede tespit edip, basit ve etkin yöntemlerle tedavi etmektir. Bu yolla da invazif kanser sıklığını, buna bağlı oluşsan morbidite ve mortaliteyi, pahalı ve komplike tedavileri azaltmak hedeflenmektedir.

Türkiyede hedef popülasyon 30-65 yaş aralığındaki kadınlardır. Tarama 5 yılda bir uygulanan Pap-smear ve HPV DNA testi şeklinindedir. 65yaş ve üzeri son iki ko-testi negatif olan hastalarda tarama sonlandırılır [44].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı nitelikte çalışmadır. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesine 2015-2017 yılları arasında başvuran 30-65 yaş arası sitoloji sonucu negatif ve ASCUS, HPV DNA tarama sonucu pozitif olan kadınlar dahil edildi. Avrupa birliği kılavuzuna göre 30 yaş altında primer HPV taraması başlanmaması gerektiği için bu yaş grubu çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca histerektomize ve daha önceden konizasyon geçiren hastalar da çalışmaya alınmamıştır.

Sitolojik tarama sıvı bazlı ve konvansiyonel sitoloji ile yapılmıştı. HPV DNA taraması KETEM ve Aile Sağlığı Merkezleri tarafından uygulanmıştı. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesi HPV DNA pozitif olan hastalar için kolposkopik muayenede referans hastane olma özelliği taşıdığından tarama sonucu pozitif olan hastalar tarafımıza yönlendirilmişti. Kolposkopiler Leisegang marka kolposkopa yapılmıştır. Bütün patoloji sonuçları hastanemiz Patoloji kliniğinde yorumlanmıştır. İstatiksel analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Hastanemiz HBYS sistemi ve kolpofotoğraflar taranarak uygun özelliğe sahip 150 hasta toplandı. Kolpofotoğraflar taranarak yapılan histolojik tahmin kolposkopik Reid İndeksi kullanılarak yapıldı. Kolposkopik histoloji tahmini negatif, LSIL (low grade servikal intraepitelyal neoplazi), HSIL (high grade servikal intraepitelyal neoplazi) ve invazif kanser şeklinde sınıflandırıldı. (Tablo 5). Histolojik sonuçlar da yine aynı şekilde sınıflandırıldı. Buradaki düşük gradeli lezyonlar CIN 1, yüksek gradeli lezyonlar CIN 2,3'e karşılık gelmektedir.

Reid İndeksi kullanılarak yapılan kolposkopik histoloji tahmini ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldı. Bu şekilde kolposkopinin sitolojisi negatif ve ASCUS, HPV DNA tarama testi pozitif olan hastalardaki histoloji sonucunu tahmin edebilmedeki etkinliği, ayrıca kolposkopik tahmin ile nihai histolojik tanı arasındaki korelasyon araştırıldı. Ayrıca lezyonda spesifik bulgular ile artmış Reid indeks derecesi ve şiddetli displazi ya da invazif kanser arasındaki ilişki araştırıldı.

Tekbaşına HPV pozitifliğinin ve Reid skorlaması kullanarak değerlendirilen kolposkopi bulgularının preinvaziv hastalığı tanımlamadaki rolü araştırıldı. Sitolojisi negatif veya ASCUS, HPV tarama testi pozitif hastalarda kolposkopik incelemenin servikal intraepitelyal neoplazileri yakalama şansımızı ne kadar artırdığını, ayrıca tek başına HPV tayini pozitifliğinde sitoloji ve kolposkopinin ekleme koşullarını belirlemeye çalıştık. Elde edilen verileri Reid indeksine göre sınıflandırılıp sonuçları histopatoloji verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

Tablo 5. Reid İndeks skalası

Özellik	0 puan	1 puan	2 puan
Asetowhite alanın rengi	Düşük boyanma Transparan görünüm	Parlak yüzeyli Gri -beyaz	Donuk İnci beyazı
Lezyon marjini ve yüzey konfigürasyonu	Çentikli, pürüzlü, annuler lezyonlar Belirsiz sınırları olan flat lezyonlar lezyon	Konturları düzgün olan lezyonlar demarkasyon hattı olan	Yuvarlak, internal
Damarlar	Uniform düzgün damarlar Kötü şekillenmiş ince mozaizm ya da punktuasyon ya da mikropailler ve mikrokondilom	Damar görülmemesi Kaba mozaik ya da punktuasyon	İyi tanımlanan
İodin ile boyanma	Pozitif iodin alınımı	Kısmi iodin alınımı	Negatif

Skor 0-2: CIN 1

Skor 3-4: Overlap CIN 1-2

Skor 5-8: CIN 2-3

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmada sitoloji sonucu negatif veya ASCUS, HPV DNA tarama sonucu pozitif 150 hasta retrospektif olarak hastanemiz HBYS sistemi ve kolpofotoğraflar incelenerek taranmıştır. Hastaların yaş ortalaması Tablo 6’da gösterildiği gibi $42,9 \pm 8,5$ ’tu. Medeni durumuna bakıldığında %76,7 evli, %23,3 bekarı. Öğrenim durumu incelendiğinde %1,3 okuryazar değil, %87,3 ilköğretim, %8,7 lise, %2,7 yükseköğretim mezunu idi.

Tablo 6. Yaş, medeni durum ve öğrenim durumuna göre hastaların dağılımı.

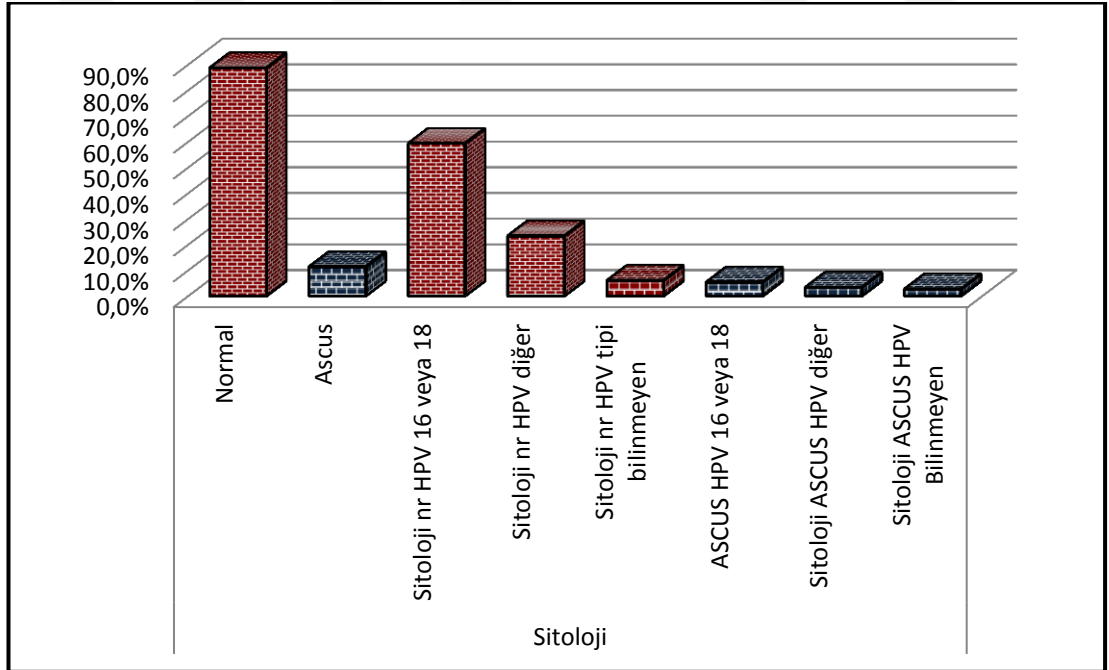
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	30,0 - 62,0	42,0	42,9 ± 8,5
Medeni durum			
Evli			115 76,7%
Bekar			35 23,3%
Öğrenim Durumu			
Okuryazar değil			2 1,3%
İlköğretim			131 87,3%
Lise			13 8,7%
Yükseköğretim			4 2,7%

Tablo 7’de görüldüğü gibi sitoloji sonuçlarının %88,7’si negatif, %11,3’ü ASCUS olarak sonuçlanmıştı. Sitolojisi normal olan hastaların %59,3’ü HPV 16/18; %23,3’ü diğer hr-HPV; %6’sı HPV DNA tarama sonucu pozitif, fakat tipi belli

olmayan olarak raporlandı. Sitoloji sonucu ASCUS olan hastaların %5,3'ü HPV 16/18; %3,3'ü diğer hr-HPV; %2,7'si tipi belli olmayan HPV pozitif olarak sonuçlandı.

Tablo 7. Sitoloji ve HPV sonuçlarının dağılımı.

		n	%
Sitoloji	Normal	133	88,7%
	Ascus	17	11,3%
Sitoloji			
Sitoloji nr HPV 16 veya 18		89	59,3%
Sitoloji nr HPV diğer		35	23,3%
Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		9	6,0%
ASCUS HPV 16 veya 18		8	5,3%
Sitoloji ASCUS HPV diğer		5	3,3%
Sitoloji ASCUS HPV Bilinmeyen		4	2,7%

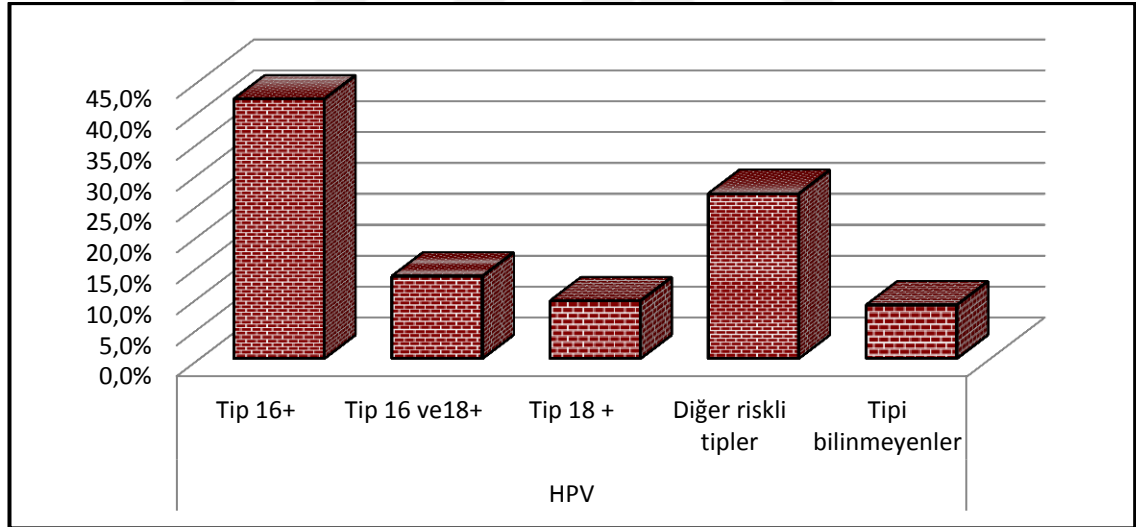


Şekil 1. Sitoloji ve HPV sonuçlarının dağılımı.

İstatistik sonuçlarına göre hastaların tablo 8’de gösterildiği gibi %42’si tip 16, %9,3’ü tip 18, %13,3’ü tip 16 ve 18, %26,7 diğer hr-HPV tipleri, %8,7’si tipi bilinmeyen HPV pozitif olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8. HPV tiplerinin dağılımı.

	n	%
HPV		
Tip 16+	63	42,0%
Tip 16 ve18+	20	13,3%
Tip 18 +	14	9,3%
Diğer riskli tipler	40	26,7%
Tipi bilinmeyenler	13	8,7%



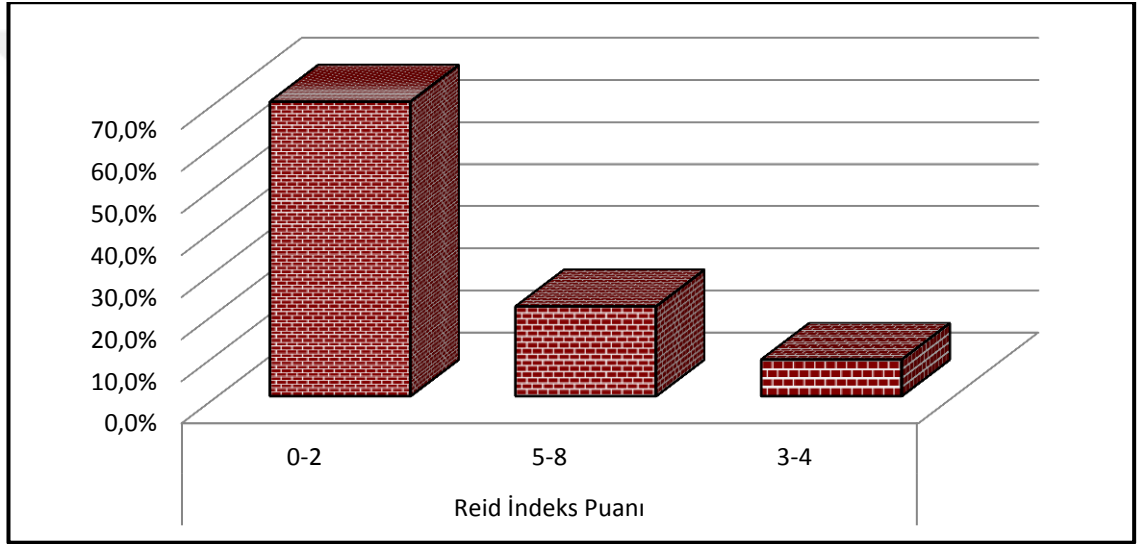
ŞEKİL 2. HPV tiplerinin dağılımı.

Tablo 9’da kolposkopik Reid indeksine göre hastaların dağılımı gösterilmiştir. Kolpofotoğrafların değerlendirmesi sonucu olguların %70’i 0-2 puan, %8,7’si 3-4 puan, %21,3’ü 5-8 puan almışlar.

Tablo 9. Reid indeks puanına göre dağılım.

<i>Reid indeks puanı</i>	n	%
0-2	105	70,0%
5-8	32	21,3%
3-4	13	8,7%

Skor 0-2: CIN 1 Skor 3-4: Overlap CIN 1-2 Skor 5-8: CIN 2-3

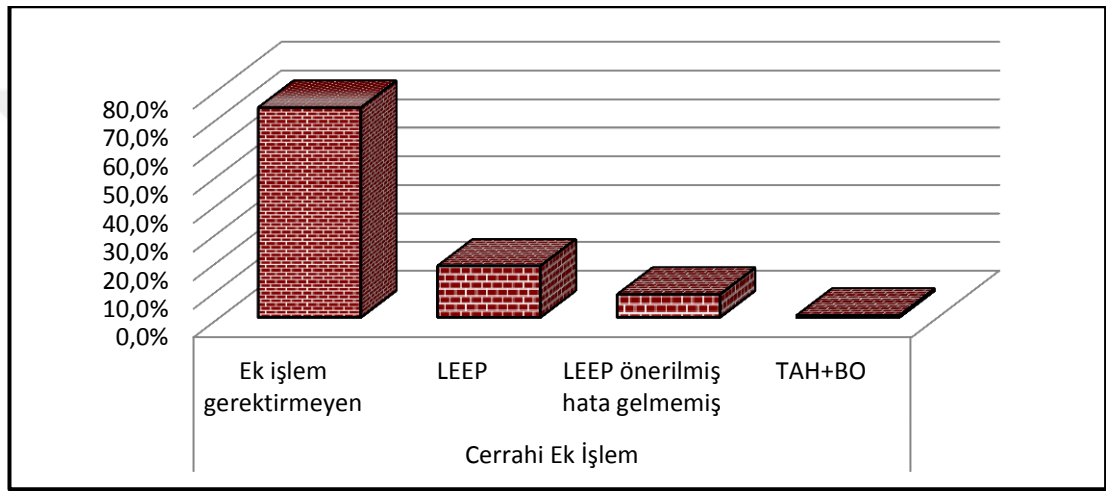


Şekil 3. Reid indeks puanına göre dağılım.

Tablo 10’da görüldüğü gibi kolposkopik biyopsi sonuçlarına göre cerrahi işlem gerektirmeyen hastalar %73,3; LEEP yapılan hastalar %18; LEEP yapılması gereken fakat farklı nedenlerle (tekrar tarafımıza başvurmamış, LEEP önerildiği halde işlem için gelmemiş) hastalar %8 oranındadır. Hastalardan 1’ine TAH+BSO yapılmıştır ki, bu da toplam hastaların %0,7’sini oluşturmaktadır.

Tablo 10.Cerrahi müdahale.

	N	%
Cerrahi Ek İşlem		
Cerrahi işlem gerektirmeyenler	110	73,3%
LEEP	27	18,0%
LEEP önerilmiş hasta gelmemiş	12	8,0%
TAH+BO	1	0,7%

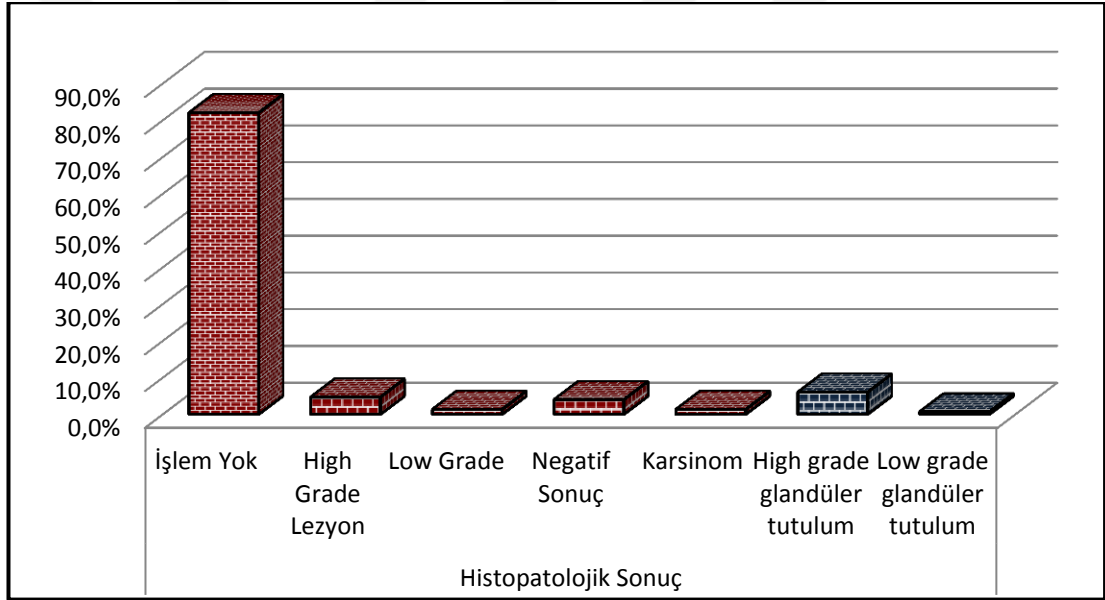


Şekil 4. Cerrahi müdahale.

Tablo 11’da gösterildiği gibi olguların %82’sinin kolposkopi sırasında alınan biyopsi sonuçları normal olduğu için ek cerrahi işlem yapılmamıştır. Toplamda 27 hastaya (%18) cerrahi müdahale uygulanmış, bunlardan %4,7 high grade lezyon, %1,3 low grade lezyon, %1,3 karsinom, %6 high grade glanduler tutulum, %0.7 low grade glanduler tutulum ve %1,3 negatif sonuç olarak sonuçlanmıştır.

Tablo 11. Histopatolojik sonuçların dağılımı.

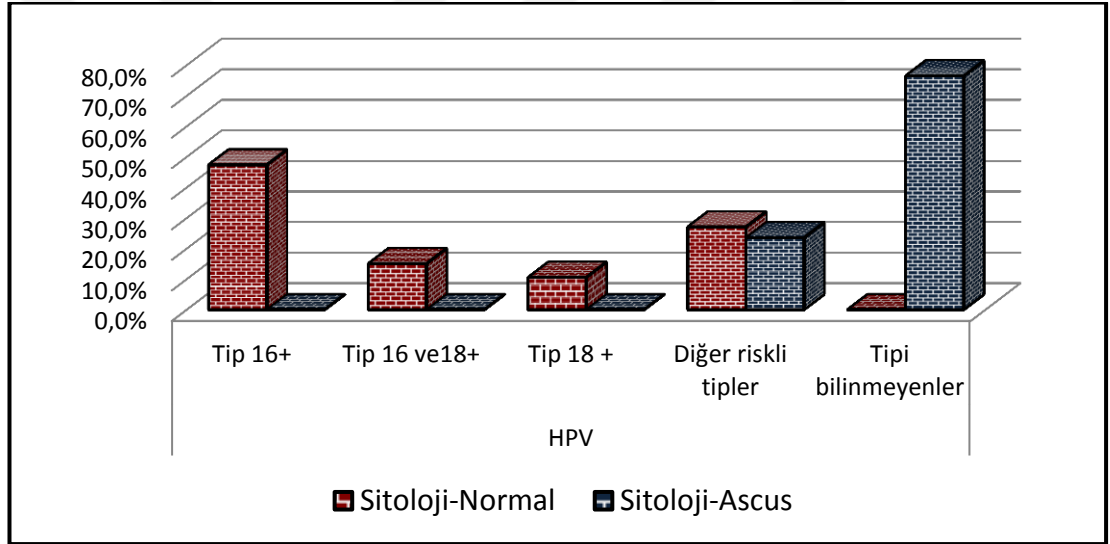
Histopatolojik Sonuç	n	%
İşlem yok	123	82,0%
High Grade Lezyon	7	4,7%
Low Grade lezyon	2	1,3%
Negatif Sonuç	6	4,0%
Karsinom	2	1,3%
High grade glandüler tutulum	9	6,0%
Low grade glandüler tutulum	1	0,7%



Şekil 5. Histopatolojik sonuçların dağılımı.

Sitoloji normal ve ASCUS olan grupta hastaların yaşları, medeni durum dağılımı, eğitim durum dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12) Normal sitoloji grubunda HPV tip 16+/tip 18+ oranı ASCUS sitoloji grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Sitoloji normal ve ASCUS olan grupta HPV diğer risk tipleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. ASCUS sitoloji grubunda HPV tip bilinmeyen oranı normal sitoloji grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 12) Sitoloji normal ve ASCUS olan grupta kronik servisit oranı, CİNII ve CİNIII (high grade lezyon) oranı, CIN I (low grade lezyon)

oranı, high grade glandüler tutulum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12) Sitoloji normal ve ASCUS olan grupta cerrahi ek işlem yapılmama oranı, LEEP oranı, LEEP önerilip hasta gelmeme oranı, TAH+BO oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12) Sitoloji normal ve ASCUS olan grupta histopatolojik sonuçta işlem olmama oranı, high grade lezyon oranı, low grade lezyon oranı, negatif sonuç oranı, karsinom oranı, high grade glandüler tutulum oranı, low grade glandüler tutulum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)



Şekil 6. Sitoloji normal ve ASCUS karşılaştırılması.

Tablo 12. Sitoloji normal ve ASCUS karşılaştırılması

		Sitoloji-Normal		Sitoloji-Ascus		p	
		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%			
Yaş		42,7	± 8,4%	44,8	± 9,3	0,416	^m
Medeni durum	Evli	102	76,7%	13	76,5%	0,984	^{X²}
	Bekar	31	23,3%	4	23,5%		
Öğrenim Durumu							
Okuryazar değil		1	0,8%	1	5,9%	0,246	^{X²}
İlköğretim		115	86,5%	16	94,1%		
Lise		13	9,8%	0	0,0%		
Yükeköğretim		4	3,0%	0	0,0%		
HPV							
Tip 16+		63	47,4%	0	0,0%	0,000	^{X²}
Tip 16 ve18+		20	15,0%	0	0,0%		
Tip 18 +		14	10,5%	0	0,0%		
Diğer riskli tipler		36	27,1%	4	23,5%	0,984	^{X²}
Tipi bilinmeyenler		0	0,0%	13	76,5%	0,000	^{X²}
Reid İndeks Puanı							
0-2		94	70,7%	11	64,7%	0,831	^{X²}
5-8		28	21,1%	3	17,6%	0,993	^{X²}
3-4		10	7,5%	3	17,6%	0,347	^{X²}
Skor 0-2: CIN 1 Skor 3-4: Overlap CIN 1-2 Skor 5-8: CIN 2-3							^{X²}
Cerrahi Ek İşlem							
Cerrahi İşlem Gerekmeyen		97	72,9%	13	76,5%	0,984	^{X²}
LEEP		24	18,0%	3	17,6%	0,768	^{X²}
LEEP önerilmiş hasta gelmemiş		11	8,3%	1	5,9%	0,894	^{X²}
TAH+BO		1	0,8%	0	0,0%	1,000	^{X²}
Histopatolojik Sonuç							
İşlem Yok		109	82,0%	14	82,4%	0,768	^{X²}
High Grade Lezyon		5	3,8%	2	11,8%	0,388	^{X²}
Low Grade Lezyon		2	1,5%	0	0,0%	1,000	^{X²}
Negatif Sonuç		5	3,8%	1	5,9%	0,520	^{X²}
Karsinom		2	1,5%	0	0,0%	1,000	^{X²}
High grade glandüler tutulum		9	6,8%	0	0,0%	0,572	^{X²}
Low grade glandüler tutulum		1	0,8%	0	0,0%	1,000	^{X²}
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)							

Tablo 13. Hastaların yaş, medeni durum, öğrenim durumuna göre karşılaştırılması

		Sitoloji nrHPV 16 veya 18		Sitoloji nr HPV diğer		Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		Askus HPV 16 veya 18		Sitoloji Askus HPV diğer		Sitoloji Askus HPV Bilinmeyen	
		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%	
Yaş													
Medeni durum	Evli	69	77,5 %	23	65,7%	7	77,8%	8	100,0 %	5	100,0 %	3	75,0%
	Bekar	20	22,5 %	12	34,3%	2	22,2%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
Öğrenim Durmu													
Okuryazar değil		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	12,5%	1	20,0%	0	0,0%
İlköğretim		81	91,0 %	27	77,1%	9	100,0%	6	75,0%	4	80,0%	4	100,0%
Lise		5	5,6%	7	20,0%	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%
Yükeköğretim		3	3,4%	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Tablo 13'te evli hastalardan 69'u sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 23'ü sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 7'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 8'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif; 5'de sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitifliği; 3'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Bekar hastaların 20'de sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 12'de sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 2'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 1'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Okuryazar olmayan 1 hasta ASCUS HPV 16 veya 18, 1'i de Sitoloji ASCUS HPV diğer tip pozitifliğine sahipti. İlköğretim mezunlarından 81 hasta sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 27'i sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 9'da sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 6'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif; 4'de sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitifliği; 4'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Lise mezunlarından 5 hasta sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 7'de sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 1'de sitoloji

ASCUS, HPV 16/18 pozitif idi. Yükseköğretim mezunu olan 3 hasta sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 1'i sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif idi.

Tablo 14'te gösterildiği gibi sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif olan grubun %62,9'da HPV 16 pozitif, %21,3'de 16 ve 18'in birlikte pozitifliği, %15,7'de HPV 18 pozitifliği mevcuttu. Sitoloji normal olup diğer hr-HPV pozitifliği olan grup 35 hastadan ibaretti. Sitoloji normal olup tipi bilinmeyen HPV pozitifliği 9 hastada mevcuttu. Sitolojisi ASCUS, HPV 16/18 pozitif olan grubun %87,5'de HPV 16 pozitif, %12,5'de 16 ve 18 birlikte pozitif olarak izlendi. Sitolojisi ASCUS, diğer hr-HPV pozitifliği olan hasta sayısı 5'ti. 4 hastada da sitoloji ASCUS, HPV tipi belli değildi.

Tablo 14. HPV tipleri ile sitolojinin karşılaştırılması.

	Sitoloji nrHPV 16 veya 18		Sitoloji nr HPV diğer		Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		Askus HPV 16 veya 18		Sitoloji Askus HPV diğer		Sitoloji Askus HPV Bilinmeyen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV												
Tip 16+	56	62,9%	0	0,0%	0	0,0%	7	87,5%	0	0,0%	0	0,0%
Tip 16 ve18+	19	21,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%
Tip 18 +	14	15,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Diğer riskli tipler	0	0,0%	35	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	100,0%	0	0,0%
Tipi bilinmeyenler	0	0,0%	0	0,0%	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tablo 15'te gösterildiği gibi Reid indeksine göre 0-2 puan alan hastalardan 62'si sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 29'nun sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 5'nin sitolojisi normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 3'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif; 3'de sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitifliği; 3'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Reid indeksine göre 3-4 puan alan hastalardan 6'sı sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 3'de sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 1'nin sitolojisi normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 2'de sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitifliği; 1'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Reid indeksine göre 5-8 puan alan hastalardan 21'i sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 3'nun sitolojisi

normal, diğ er hr HPV pozitif; 3'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliğ i; 4'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif idi.

Tablo 15. Reid indeks puanı ile sitoloji ve HPV'nin karşılaştırılması.

Tablo 15. Reid indeks puanı ile sitoloji ve HPV'nin karşılaştırılma

<i>Reid İndeks Puanı</i>	Sitoloji nr HPV 16 veya 18		Sitoloji nr HPV diğ er		Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		ASCUS HPV 16 veya 18		Sitoloji ASCUS HPV diğ er		Sitoloji ASCUS HPV Bilinmeye n	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	0-2	62	69,7%	29	82,9%	5	55,6%	3	37,5%	3	60,0%	3
5-8	21	23,6%	3	8,6%	3	33,3%	4	50,0%	0	0,0%	0	0,0%
3-4	6	6,7%	3	8,6%	1	11,1%	0	0,0%	2	40,0%	1	25,0%

Skor 0-2: CIN 1 Skor 3-4: Overlap CIN 1-2 Skor 5-8: CIN 2-3

Tablo 16'da cerrahi müdahale gereç i olmayan hastalardan 63'ü sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif; 30'nun sitolojisi normal, diğ er hr HPV pozitif; 6'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliğ i; 4'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif; 3'de sitoloji ASCUS, diğ er hr HPV pozitifliğ i; 4'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. LEEP yapılan hastalardan 17'si sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif; 4'nun sitolojisi normal, diğ er hr HPV pozitif; 2'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliğ i; 2'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif; 2'de sitoloji ASCUS, diğ er hr HPV pozitifliğ i. LEEP gereç i olup müracaat etmeyen hastaların 8'i sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif; 1'nun sitolojisi normal, diğ er hr HPV pozitif; 1'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliğ i; 2'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitifliğ i. TAH+BSO yapılan hastanın sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitifliğ i.

Tablo 16. Cerrahi işleme göre sitoloji ve HPV tiplerinin karşılaştırılması

	Sitoloji nrHPV 16 veya 18		Sitoloji nr HPV diğer		Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		Askus HPV 16 veya 18		Sitoloji Askus HPV diğer		Sitoloji Askus HPV Bilinmeyen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Cerrahi Ek İşlem</i>												
Ek işlem yapılmamış	63	70,8%	30	85,7%	6	66,7%	4	50,0%	3	60,0%	4	100,0%
LEEP	17	19,1%	4	11,4%	2	22,2%	2	25,0%	2	40,0%	0	0,0%
LEEP önerilmiş hasta gelmemiş	8	9,0%	1	2,9%	1	11,1%	2	25,0%	0	0,0%	0	0,0%
TAH+BO	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Tablo 17’de gösterildiği gibi histopatolojik sonucu kronik servisit olup ek cerrahi müdahale gerekmeyen hastalardan 72’si sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif; 31’nun sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 7’nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 6’de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif; 3’de sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitifliği; 4’de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Histopatolojik sonucu high grade lezyon olan hastalardan 4’ü sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif; 1’nun sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 2’nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitif. Low grade lezyonlardan 11 sitoloji normal, diğer hr HPV pozitif, 1’i sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif. High grade glanduler tutulumu olan hastalardan 8’de sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif; 1’de sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif. Low grade glanduler tutulumu olan hastanın smeari normal, HPV 16/18 pozitif. Malignensi negatif olan 3 hastanın sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif; 1’nin sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif. Patoloji sonucu karsinom olan hastalardan 1’nin hastanın sitoloji normal, HPV 16/18 pozitif, 1’nin sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitif olarak raporlanmıştı.

Tablo 17. Histopatolojik sonuçlara göre sitoloji ve HPV karşılaştırılması.

	Sitoloji nr HPV 16 veya 18		Sitoloji nr HPV diğer		Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		ASCUS HPV 16 veya 18		Sitoloji ASCUS HPV diğer		Sitoloji ASCUS HPV Bilinmeyen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Histopatolojik Sonuç</i>												
İşlem Yok	72	80,9%	31	88,6%	7	77,8%	6	75,0%	3	60,0%	4	100,0%
High Grade Lezyon	4	4,5%	1	2,9%	2	22,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Low Grade lezyon	0	0,0%	1	2,9%	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%
Negatif Sonuç	3	3,4%	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	2	40,0%	0	0,0%
Karsinom	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%
High grade glandüler tutulum	8	9,0%	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Low grade glandüler tutulum	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

5. TARTIŞMA

Servikal kanser etiolojisi belli olan ve uzun prekanseröz döneme sahip olan nadir malignitelerdendir. Bu yönleri ile erken tanı ve tedavi şansının yüksek olmasından dolayı araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Fakat hala tekbaşına yüksek doğruluk oranına sahip bir tarama testi ortaya konmamıştır.

Pap testin 1941 yılından itibaren kullanıma girmesi ile servikal kanserin insidansında ve mortalitesinde anlamlı düşüş izlenmiştir. Uzun yıllar servikal Pap-testi ile tarama uygulanmış, fakat tekbaşına smear testinin sensitivitesi %50'den daha az, servikal intraepitelyal neoplazi ve invaziv kanseri atlama potansiyeli %35'in üzerinde tespit edilmiştir [12]. Human Papilloma Virusun etiolojide rolü tespit edildikten sonra taramada kullanılmaya başlandı. Bu tarama sonuçlarında HPV DNA testinin sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu belirlendi (13).

Servikal lezyonların kolposkopi yardımıyla tanımlanması ve preinvazif veya invazif hastalıkla ilişkisi bu yöntemi serviks kanserinin erken evrede yakalanmasında çok önemli hale getirmiştir. Kolposkopi yönlendirmeli biyopsiler konizasyon ve invaziv cerrahilerin azaltılmasını sağlamıştır. Fakat kolposkopi hiçbir zaman ilk basamak tarama olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca farklı kolposkopistlerin muayeneleri farklı sonuçlar verebilir. Kolposkopide çözümü zor olan durumlar, yetersiz kolposkopik muayene, ya da normal bir kolposkopik muayenede bile histolojik değerlendirmeyi gerektirecek durumlarla karşılaşılıyor [45]. Kolposkopik muayenedeki en büyük problem değerlendirmenin hangi kriterlerle yapılacağını belirten ortak konsensusun halen olmamasıdır. Reid ve Scalzi tarafından önerilen skorlama sistemi kolposkopistlere preinvazif hastalığın derecesini tahmin etmede yardımcı oluyor. Fakat literatürde de belirtildiği gibi lezyonun şiddeti, kolposkopi yapan jinekoloğun deneyimi doğru sonuca varmak açısından büyük öneme sahiptir [46].

Türkiyede yapılan bir çalışmada servikal smear sonucu premalign lezyon olan hastaların kolposkopik, klinik ve histopatolojik ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla 41 hastanın sonuçları prospektif olarak değerlendirilmiştir. Sitoloji sonucu anormal olan hastaların tamamına kolposkopi yapılmış, bu hastaların 12 tanesinde patolojik

bulguya rastlanmamıştır. 29 hastada ise bir veya daha fazla patolojik kolposkopi bulgusu saptanmıştır. Hastaların 2/3'de asetowhite epitel izlenmiş, yaklaşık yarısında punktuasyon ve anormal damarlanma saptanmıştır. Bu çalışma servikal smear ve kolposkopinin birlikte kullanılmasının oluşabilecek kanserleri erken evrede tespit etmede faydalı olduğunu göstermiştir [47].

Kolposkopinin preinvazif ya da invazif lezyonu öngörmedeki sensitivitesi Mitchell ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde % 95, spesifitesi % 45, pozitif prediktif değer % 82, negatif prediktif değer % 79 olarak bulundu. Yine onlar tarafından kolposkopinin LGSİL'i HGSİL'den ayırmada % 79 sensitivite, % 67 spesifite, % 57 pozitif prediktif değer ve % 85 negatif prediktif değer gösterdiği belirlendi [48].

Kolposkopinin Reid indeksi ve genel kolposkopik bulgulara göre değerlendirmesini amaçlayan İran'da yapılan bir çalışmada 344 hasta Reid indeksine göre, 353 hasta ise genel kolposkopik görüntüye göre değerlendirildi. Anormal sitoloji, persistan vaginal akıntı, anormal görünen servikal lezyonlar, postkoital kanama, anormal uterin kanaması olan olgular kolposkopik olarak değerlendirildi. Kolposkopi sırasında lezyon izlendiği takdirde biyopsi alındı, lezyon izlenmediğinde de dört kadran biyopsisi uygulandı. Genel kolposkopik bulgulara göre değerlendirilen grupta sensitivite % 63.8, spesifite % 88.8 idi. Reid indeksine göre ise sensitivite % 74, spesifite % 90.7, pozitif prediktif değer % 92, negatif prediktif değer %70.5 idi. Kolposkopik muayenenin Reid indeksine göre sınıflandırılmış sonuçlarına bakıldığında çalışma Reid indeksi ile histoloji arasında iyi bir korelasyon olduğunu gösterdi [49].

Kolposkopinin tarama ve tanı testi olarak doğruluğunun karşılaştırıldığı 1850 olguluk bir seri MD Anderson kanser merkezinde yapılmıştı. Bu seride önceki sitoloji sonucu anormal olan tüm olgulara kolposkopi uygulanmış, normal ve anormal görünümlü bütün alanlardan biyopsi alınmıştır. Tarama grubunda % 2.2, tanı grubunda HGSİL ve kanser oranı % 29 idi. Tanı grubunda kolposkopinin sensitivitesi % 98, spesifitesi %45 bulunmuş; tarama grubunda ise bu oranlar sırasıyla % 19 ile % 96 olarak bulundu. Eşik değer olarak LGSİL alındığında tanı

grubunda sensitivite ve spesifite sırasıyla %71 ile % 81 olarak bulunmuş iken tarama grubunda bu oranlar sırasıyla % 28 ila % 87 olarak bulunmuştu.

Çalışmanın yazarları kolposkopinin servikal preinvaziv ve invazif hastalıklarda tanı aracı olarak yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir [50].

Görüldüğü gibi kolposkopinin ilk basamak taramada kullanılması yapılan çalışmalarla desteklenmemektedir. Servikal sitoloji taramasının alınma koşullarının her zaman doğru sağlanamaması, etkinliğinin laboratuvar şartlarından etkilenmesi, materyali inceleyecek yeterli sayıda deneyimli patoloğun azlığı yeni alternatif tarama yöntemlerinin ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır. Bu anlamda son yıllarda da HPV DNA bazlı tarama araştırmaları daha yoğun olarak yürütülmektedir.

2017 yılında yayınlanan Morisada ve ark. tarafından yapılan CITRUS çalışmasında 2 yıllık süre içinde düzenli servikal taramaya katılan 30-64 yaş arası 18471 olgu seçildi. Onlar kontrol (9145) ve çalışma (9257) gurubuna ayrıldı. Kontrol gurubuna sıvı bazlı sitoloji taraması, çalışma grubuna sıvı bazlı sitoloji + HPV DNA testi uygulandı.Kontrol grubunda olguların %97.9'u normal ve %2.06'ı ASCUS veya ASCUS+ olarak sonuçlandı. Çalışma grubundaki olguların %87.13'ü sitoloji normal/HPV negatif, %0.72'i ASCUS/HPV negatif, %10.34 sitoloji normal/HPV pozitif, %0.69'u ASCUS/HPV pozitif, %0.90'ı ASCUS+ ve/veya HPV pozitif olarak sonuçlandı. Bu çalışmanın amacı primer servikal kanser taramasında sıvı bazlı sitoloji ve HPV testlerinin karşılaştırılıp, gelecekteki taramanın HPV DNA testinin efektifliyi yönünden değerlendirilmesidir.

2012 yılında Jovanovic ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada düşük ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyonların değerlendirilmesinde HPV ile sitoloji, kolposkopi, biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi karşılaştırılmıştır. Data 10 yıllık sürede 1927 hasta olarak toplanmıştır. Bu olguların 635'de (%32.95) anormal sitolojik bulgular olmuş ve onlardan 272'i (%42.83) hr-HPV pozitif olmuştur. Çalışmanın sonucunda HGSİL lezyonlarda yüksek oranda HPV tip 16 ve 18 pozitifliği bulunmuş, ayrıca istatistiksel olarak anlamlı LGSİL lezyonlarda HPV tip 16 diğer hr-HPV'lere oranla yüksek bulunmuştur. Çalışmada LGSİL ve HGSİL olan grupların her ikisinde de anormal sitoloji ile HPV tip 16 varlığı arasında

istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ayrıca LGSİL lezyonu olan olguların %93.30'da anormal kolposkopi bulguları saptanmıştır [51].

The ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer (ALTS) çalışmasında ASCUS tanısı almış 3488 hasta 3 farklı gruba randomize edilmiştir, birinci grubun hepsine kolposkopi uygulanmış, ikinci grupta HPV pozitifliği veya sitolojide HSİL saptanan hastalara kolposkopi yapılmış, üçüncü gruba sitolojinin HSİL geldiği takdirde kolposkopi planlanmıştır. Bütün hastalar 6 aylık aralıklarla takibe alınmıştır. Çalışma sonunda bütün hastalara kolposkopi yapılmıştır. İki yılın sonunda bütün hastalarda %8-9 oranında CİN 3 saptanmıştır. Kolposkopi grubunda CİN tanısı için sensitivite %53, HPV grubunda sensitivite %72, konservatif grupta ise %54 olarak gösterilmiştir. Sonuç HPV testinin CİN tanısı için kolposkopi grubu kadar sensitif olduğu ve kadınların %50'sini kolposkopiye referans ettiğini göstermiştir. Cut off olarak ASCUS alındığında sitoloji tekrarının sensitif olduğu ancak hastanın çok sayıda kontrole gelmesi ve HPV grubuna göre kolposkopi ihtiyacının fazla olduğu sonucuna varılmıştır [52].

Biz de çalışmamızda servikal sitoloji sonucu negatif veya ASCUS, HPV DNA tarama sonucu pozitif olan 150 hastanın kolpofotoğraflarını retrospektif olarak taradık. Kolpofotoğraflar kolposkopik Reid indeksine göre sınıflandırıldı. Reid indeks puanları ile histopatolojik sonuçlar karşılaştırılmalı olarak değerlendirmeye alındı. Bütün sonuçlarla paralel olarak bizim için en kaydadeğer sonuç sitoloji sonucu negatif, HPV pozitif olan hastalardan 2 kişide karsinom tespit edilmesi oldu. Bunun dışında 9 olguda endoservikal yüksek dereceli tutulum, 7 olguda HGSİL tespit edildi. Kolposkopi yapılan hastaların değerlendirilmesi Reid indeksine göre yapıldı. Sonuçlar histopatoloji sonuçları ile uyumlu izlendi. Bu da kolposkopi yaparken belli bir skorlama sisteminin uygulanmasının iyi sınıflanmamış bulgulara göre daha anlamlı olabileceğini gösteriyor. Lezyonun karakteristik özellikleri kolposkopik incelemede preinvazif ve invazif hastalığın derecesini tahmin etmede önemli görünüyor. Lezyonun sınırlarının keskinliği, asetik asitle boyanma derecesi displazinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Yapılan kolposkopilerden 6 puan alan 12 hasta, 7 puan 8 hasta, 8 puan alan 6 hastada sonuçlar HGSİL olarak raporlanarak Reid indeksi ile histopatoloji sonuçları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. 3

puan olarak değerlendirilen 2 hasta ve 4 puan alan 1 hastanın da patoloji sonucu HGSIL olarak yorumlanmıştır. Bu hastalara LEEP yapılmış ve nihayi histopatoloji sonucu da kolposkopik biyopsi sonucunu desteklemiştir. .

Servikal kanser günümüzde eradike edilebilir tek kanser olma özelliği ile araştırmacıların ilgisini çekmektedir [44]. Günümüzde sitoloji, HPV DNA taraması ve seçilmiş hastalarda kolposkopik uygulamalar hastalara en doğru yaklaşım olarak görülüyor. Servikal kanser taraması invaziv kanser insidansını azaltmıştır [53]. Buna rağmen serviks kanseri kadınlar arasında dünyada dördüncü en sık kanser olarak kalıyor [54]. Son yıllarda HPV testinin CIN belirlemedeki sensitivitesinin sitolojiye oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir [55] [56]. Ama taramada sensitivitenin artması spontan regresyona uğrayan lezyonlar nedeniyle yalancı pozitiflik oranını da artırmış oluyor. Avrupada yapılan dört büyük randomize kontrollü çalışmanın toplanması serviks kanserine karşı sitoloji bazlı taramaya göre HPV bazlı taramanın %60-70 oranında daha yüksek sonuç verdiğini gösterdi [57].

Tarama sonucunda hr-HPV saptanan hastalar servikal preinvazif ve invazif hastalığın tanımlanmasında sekonder bir tanı aracı olarak kolposkopiye refere edilmektedir. Kolposkopi taramda serviksteki patolojik alanı tahmin etmede önemli yere sahiptir. Fakat asla histolojik değerlendirmenin yerini alacak tanısal değere sahip değildir [58]. Reid indeksinin kullanımı kolposkopinin kalitesini artırıyor olarak gözükmektedir. Fakat pratikte biyopsinin alınması gereken alanın tespit edilmesi için daha hızlı ve objektif kriterlere ihtiyaç devam ediyor [59].

6. SONUÇ

Sitolojisi normal veya ASCUS, HPV DNA tarama sonucu pozitif olan 150 hastayı hastanemiz HBYS sistemi ve kolpofotoğraflar üzerinden retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların kolposkopilerinin Reid indeksine göre sınıflanması hem histopatolojik sonuçla uyum açısından, hem kolposkopi değerlendirilmesinde ortak dil kullanımı açısından anlamlıdır. Reid indeks puanları kolposkopi sırasında alınan biyopsi sonuçları ve nihayi histopatoloji sonuçları ile korele görünüyor.

HPV DNA tarama sonucu pozitif hastalara uygulanan kolposkopi ve biyopsi sonuçlarında 150 kişilik istatistiksel olarak küçük grupta bile 2 tane karsinom vakası, çok sayıda HGSIL vakasının yakalanması gelecekte de taramanın HPV bazlı yürütülmesi açısından anlamlı gözükmetedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı retrospektif yapılması ve olgu sayısının istatistiksel olarak az olması oldu. Olguları retrospektif olarak tararken kolpofotoğrafların yüksek kalitede ve değerlendirmeye maksimum uygun olmasını dikkate alarak seçtik. Bu da sayının az olmasına neden oldu. Ayrıca kontrol grubu olmaması nedeniyle sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değer hesaplanması istatistiksel olarak mümkün olmadı

HPV bazlı taramanın etkinliğinin belirlenmesi, kolposkopik Reid indeksinin histopatoloji sonuçları ile korelasyonu ve spesifik kolposkopik bulguların displazi şiddeti ile ilişkisinin kanıtlanması için prospektif daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] H. C. Kitchener, P. E. Castle, and J. T. Cox, "Achievements and limitations of cervical cytology screening.," *Vaccine*, vol. 24 Suppl 3, p. S3/63-70, 2006.
- [2] M. Schiffman, P. E. Castle, J. Jeronimo, A. C. Rodriguez, and S. Wacholder, "Human papillomavirus and cervical cancer," *Lancet*, 2007.
- [3] J. Scotto and J. C. Bailar, "Rigoni-Stern and medical statistics. A nineteenth-century approach to cancer research," *J. Hist. Med. Allied Sci.*, vol. 24, no. 1, pp. 65–75, 1969.
- [4] L. Bruni *et al.*, "ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in [Botswana]," *Summary Report*, 2014. .
- [5] T. S. B. T. K. K. Programı, "6 TÜRKİYE KANSER KONTROL PLANI 2013 - 2018," 2015.
- [6] D. M. P. J. Ferlay, HR. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN 2008.," *Int J Cancer.* ;, vol. 127: pp. 2893–2917, 2010.
- [7] J. Jordan *et al.*, "European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1," *Cytopathology*, vol. 19, no. 6. pp. 342–354, 2008.
- [8] "ACOG practice bulletin No. 99: Management of abnormal cervical cytology and histology," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 112, no. 6. pp. 1419–1444, 2008.
- [9] T. C. Wright, L. S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E. J. Wilkinson, and D. Solomon, "2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests," in *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2007, vol. 11, no. 4, pp. 201–222.
- [10] H. zur Hausen, "Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, no. 5, pp. 342–350, 2002.
- [11] J. R. Carter, Z. Ding, and B. R. Rose, "HPV infection and cervical disease: A review," *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*,

- vol. 51, no. 2. pp. 103–108, 2011.
- [12] E. Davey *et al.*, “Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review,” *Lancet*, vol. 367, no. 9505. pp. 122–132, 2006.
- [13] D. R. Lowy, D. Solomon, A. Hildesheim, J. T. Schiller, and M. Schiffman, “Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer,” *Cancer*, vol. 113, no. 7 Suppl, pp. 1980–1993, 2008.
- [14] Burghardt E., *Histopathologic basis of colposcopy. In: Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas*, 2nd ed. New York, NY: : Georg Thieme Verlag, 1991.
- [15] C. G. Hoffman B., Schorge J.O., Schaffer J., Halvorson L., Bradshaw K., *Williams GYNECOLOGY, Second Edition*, 2nd editio. New York, NY, 2015.
- [16] Berek JS., *Novak’s Gynecology Twelfth ed.* 1996.
- [17] M. H. Schiffman *et al.*, “Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia.,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 85, no. 12, pp. 958–964, 1993.
- [18] A. G. Ostor, “Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review,” *Int J Gynecol Pathol*, vol. 12, no. 2, pp. 186–192, 1993.
- [19] JAMA, “The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop.,” *JAMA*, vol. 262(7), pp. 931–4, 1989.
- [20] A. Simsir, O. Ioffe, P. Sun, P. Elgert, J. Cangiarella, and P. H. Levine, “Effect of Bethesda 2001 on reporting of atypical squamous cells (ASC) with special emphasis on atypical squamous cells-cannot rule out high grade (ASC-H),” *Diagn. Cytopathol.*, vol. 34, no. 1, pp. 62–66, 2006.
- [21] D. Solomon *et al.*, “The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology.,” *Jama*, vol. 287, no. 16, pp. 2114–9, 2002.
- [22] T. W. Park, R. M. Richart, X. W. Sun, and T. C. Wright, “Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions.,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 88, no. 6, pp. 355–8, 1996.

- [23] H. z. Hausen, "Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 92, no. 9, pp. 690–698, 2000.
- [24] G. L. Eddy, K. B. Strumpf, M. A. Wojtowycz, P. S. Piraino, and M. T. Mazur, "Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system," in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997, vol. 177, no. 5, pp. 1188–1195.
- [25] F. E.L. and H. D.M., "Vaccination against human papillomavirus infection: A new paradigm in cervical cancer control," *Vaccine*, vol. 23, no. 17–18. pp. 2388–2394, 2005.
- [26] Burghardt E., *Genital organların mikroyvasif karsinomu*, 2.nd. Logos Kitabevi, 1999.
- [27] H. Trottier and E. L. Franco, "The epidemiology of genital human papillomavirus infection," *Vaccine*, vol. 24, no. SUPPL. 1. 2006.
- [28] E. M. De Villiers, C. Fauquet, T. R. Broker, H. U. Bernard, and H. Zur Hausen, "Classification of papillomaviruses," *Virology*, vol. 324, no. 1. pp. 17–27, 2004.
- [29] Y. Collins *et al.*, "Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: A preview for gynecologic oncologists," *Gynecologic Oncology*, vol. 102, no. 3. pp. 552–562, 2006.
- [30] M. Safaeian, D. Solomon, and P. E. Castle, "Cervical cancer prevention - Cervical screening: Science in evolution," *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, vol. 34, no. 4, p. 739–+, 2007.
- [31] ACOG, "ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 112, no. 6, pp. 1419–44, 2008.
- [32] R. K. Gibb and M. G. Martens, "The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer.," *Rev. Obstet. Gynecol.*, vol. 4, no. Suppl 1, pp. S2–S11, 2011.
- [33] K. R. Lee, R. Ashfaq, G. G. Birdsong, M. E. Corkill, K. M. McIntosh, and S. L. Inhorn, "Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-

- based, thin-layer system for cervical cancer screening.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 90, no. 97, pp. 278–284, 1997.
- [34] L. A. Díaz-Rosario and S. E. Kabawat, "Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in new England," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 123, no. 9, pp. 817–821, 1999.
- [35] K. D. Hatch, E. Sheets, A. Kennedy, D. G. Ferris, T. Darragh, and L. Twigg, "Multicenter direct to vial evaluation of a liquid-based Pap test," *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 8, no. 4, pp. 308–312, 2004.
- [36] M. Arbyn, C. Bergeron, P. Klinkhamer, P. Martin-Hirsch, A. G. Siebers, and J. Bulten, "Liquid compared with conventional cervical cytology: A systematic review and meta-analysis," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 111, no. 1, pp. 167–177, 2008.
- [37] A. T. Lorincz, "Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection," *Obs. Gynecol Clin North Am*, vol. 23, no. 3, pp. 707–730, 1996.
- [38] C. Ferreccio *et al.*, "A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 12, no. 9, pp. 815–823, 2003.
- [39] S. Kjaer *et al.*, "The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period," *Cancer Res.*, vol. 66, no. 21, pp. 10630–10636, 2006.
- [40] N. Bulkman *et al.*, "Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial," *Lancet*, vol. 370, no. 9601, pp. 1764–1772, 2007.
- [41] E. Paraskevidis *et al.*, "The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: A systematic review of the literature," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 30, no. 2, pp. 205–211, 2004.
- [42] G. Y. Ho, R. Bierman, L. Beardsley, C. J. Chang, and R. D. Burk, "Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women," *N Engl J*

- Med*, vol. 338, no. 7, pp. 423–428, 1998.
- [43] T. C. J. Mayeaux E.J., *Kolposkopi endikasyonları*, Üçüncü bas. 2014.
- [44] Gültekin Murat, “Serviks kanseri tarama programı ulusal standartları.”
- [45] M. Kyrgiou *et al.*, “The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach,” *Cancer Treatment Reviews*. 2006.
- [46] M. Spitzer, B. S. Apgar, G. L. Brotzman, and B. a Krumholz, “Residency training in colposcopy: a survey of program directors in obstetrics and gynecology and family practice.,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001.
- [47] A. Ç. [3] Asker Zeki Özsoy [1] , Meral Çetin [2], “Vajinal Smear İncelemesinde Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Saptanan Olguların Kolposkopik Klinik ve Histopatolojik Bulgularının İlişkisinin İncelenmesi,” *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fak. Derg.*, no. 3, pp. 208–217, 2015.
- [48] M. F. Mitchell, D. Schottenfeld, G. Tortolero-Luna, S. B. Cantor, and R. Richards-Kortum, “Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis,” *Obstet. Gynecol.*, 1998.
- [49] A. S. Mousavi, F. Fakour, M. M. Gilani, N. Behtash, F. Ghaemmaghami, and M. K. Zarchi, “A prospective study to evaluate the correlation between reid colposcopic index impression and biopsy histology,” *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 2007.
- [50] C. D. Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, “Accurary of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting,” *Obs. Gynecol*, vol. 111, pp. 7–14, 2008.
- [51] J. V Jovanovic AM, Dikic SD., “Correlation of human papilloma virus infection with cytology, colposcopy and histopathological examination of the bioptic tissue in low- and high-grade intraepithelial lesions,” *Eur J Gynaecol Oncol.*, vol. 33(5), pp. 512–6, 2012.
- [52] D. Solomon, M. Schiffman, and R. Tarone, “Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial.,” *J. Natl.*

Cancer Inst., 2001.

- [53] M. Quinn, P. Babb, J. Jones, and E. Allen, "Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics.," *BMJ*, 1999.
- [54] J. Ferlay *et al.*, "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012," *Int. J. Cancer*, 2015.
- [55] T. C. Wright *et al.*, "Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening.," *Obstetrics and gynecology*. 2004.
- [56] M.-H. Mayrand *et al.*, "Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer," *N. Engl. J. Med.*, 2007.
- [57] G. Ronco *et al.*, "Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials," *Lancet*, 2014.
- [58] M. Arbyn *et al.*, "Re: Have we resolved how to triage equivocal cervical cytology (multiple letters) [1]," *Journal of the National Cancer Institute*. 2004.
- [59] C. Scheungraber, K. Glutig, B. Fechtel, R. Kuehne-Heid, M. Duerst, and A. Schneider, "Inner border-A specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3)," *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 2009.

8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Roya Karimova

Doğum yeri ve tarihi: Baku/ 14.07.1990

Uyruğu: Azerbaycanlı

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: royakerimova@gmail.com

Yabancı dili: ingilizce, rusça, almanca

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2006-2012 Azerbaycan Tıp Üniversitesi

2005-2006 A. Vahit adına okul (Bakü)

2002-2005 Ş.Efendizade adına 13 Numaralı okul (Bakü)

1997-2002 Bülbül adına okul (Bakü)

1996-1997 H.Suphi adına ilköğretim okulu (Ankara)

III- Mesleki Deneyimi

2013-2018 SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

IV- Stajlar

Temmuz 2011 İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Haziran 2010 İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

V- Bilimsel Etkinlikleri

Nisan 2018 6. Acıbadem Kadın Doğum Günleri

Nisan 2018 Oral Kontraseptiflere Güncel Yaklaşım

Şubat 2018 Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi

Ekim 2017 Üreme Çağı Sonrası Sağlığı

Nisan 2017 5.Acıbadem Kadın Doğum Günleri

VI- Mesleki Eğitimler/Kuslar

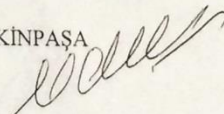
Nisan 2018 Histeroskopi kursu

Nisan 2017 Obstetrik ultrason kursu

Nisan 2016 Ovulasyon indüksiyon Kursu

9. EKLER

Yerel Etik Kurulu Onayı:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Servikal Sitolojik Taraması Negatif veya Önemi Belirlenemeyen Atipik Squamoz Hücre, Human Papilloma Virus tarama testi Pozitif Hastaların Reid İndeksi Kullanılarak Sınıflandırılmış Kolposkopik Bulgularının Hiztopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması"			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.			
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)			
	FAKS	0 (212) 459 62 30			
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Op.Dr.Güler ATEŞER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz:Retrospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİĞORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİY. MAT. TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA İmza:					
					
Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Servikal Sitolojik Taraması Negatif veya Önemi Belirlenemeyen Atipik Squamoz Hücre, Human Papilloma Virus tarama testi Pozitif Hastaların Reid İndeksi Kullanılarak Sıfıflandırılmış Kolposkopik Bulgularının Hiztopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması"	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
KARAR BİLGİLERİ	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
Karar No: 1153		Tarih: 29/12/2017	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Uz. Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Dr. Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Verda TUNALIGİL	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh. Merve COŞKUN	Biyomedikal	İstanbul İli Fatih Bölgesi Genel Sekr.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.