

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİTOLOJİK İNCELEMEDE PATOLOJİK SERVİKAL SMEAR
SONUÇLARININ KOLPOSKOPİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Vugar BAYRAMOV

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevgi TEZCAN**

**ANKARA
2007**

ÖNSÖZ

Bu çalışma, A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 2005 – 2007 yılları arasında yapılarak, Jinekolojik Polikliniğinde patolojik smear sonuçları (ASCUS AGC, LSIL, HSIL) olan hastaların kolposkopi eşliğinde biopsi ile histopatolojik sonuçları karşılaştırılmıştır.

Pap smear ile yapılan sitolojik taramalar sayesinde prekanseröz servikal lezyonların saptanma oranını belirgin bir şekilde arttırdığını ve bu proje ile servikal smear testinde patoloji saptanan olgularda, seviksin kolposkopik olarak incelenerek anormal sitolojik bulgunun klinik önemini ortaya konmasında ve preinvaziv ve invaziv neoplazi bulunmasında yapılan çalışmalara önemli katkılar sağlayacağı düşüncesindeyim.

Bu çalışma birçok değerli insanın katkı sağladığı yoğun bir emeğin ürünü olarak ortaya çıkmıştır. Başta tez konumun seçilmesinde ve çalışmaların yapılmasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Sevgi TEZCAN'a ve emekli hocalarımdan Prof. Dr. U. Fırat ORTAÇ'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında görev yapan tüm değerli hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve hiç kuşkusuz bana her türlü tahammüllü, destek ve yardımı sağlayan eşim Dr. Sedakat Bayramova'ya teşekkür ederim.

Dr. Vugar BAYRAMOV

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Serviks Kanseri	2
2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.3 Makroskopik Görünüm.....	5
2.4 Histolojik Özellikler	6
2.5 PAP Smear	8
2.5.1 Papanicolaou Sınıflaması	11
2.5.2 2001 Bethesda Sistemi Terminolojisi.....	13
2.5.3 Örnek Yeterliliği.....	13
2.5.4 Genel Sınıflandırma	14
2.5.5 Epitelyal Hücre Anormalliği, Skuamoz	16
2.5.6. Epitelyal Hücre Anormalliği, Glandüler.....	22
2.6. Diğer	24
2.6.1 Eğitimsel notlar ve yan testler	24
2.7. Anormal Servikal Sitolojik Bulguların Yönetimi.....	25
2.8. Kolposkopi	26
2.8.1 Skuamokolumnar bileşke ve fizyolojik metaplazi.....	27
2.8.2 Transformasyon zonu	28
2.8.3 Kolposkopinin yeri	29
2.8.4 Kolposkopinin endikasyonları	31
2.9. Anormal kolposkopi bulguları.....	33
2.9.1 Anormal kolposkopi bulguları.....	35
2.9.2 Aseto-white epitel	35

2.9.3. Puntuasyon	35
2.9.4. Mozaisizm	35
2.9.5. Atipik damarlanma	35
2.9.6. Lökoplaki	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
3.1 Hasta Seçimi	38
3.2 İstatistik Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇAR	47
ÖZET	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	51

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ASCUS** : Önemi belirlenemeyen atipik yassı hücreler
- LSIL** : Düşük grade yassı hücreli intraepitelyal lezyon
- HSIL** : Yüksek grade yassı hücreli intraepitelyal lezyon
- AGC** : Atipik glandüler hücreler
- AGC-NOS** : Spesifiye edilemeyen atipik glandüler hücreler
- CİN** : Cerviko intraepitelyal neoplazi
- ASCCP** : Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
- NPD** : Negatif prediktif değer
- PPD** : Pozitif prediktif değer

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Papanicolaou Smear'leri ile Tarama Sıklığı	11
Tablo 2.	WHO'nun Histolojiye Uygun Sitolojik Tanımlama Önerisi	12
Tablo 3.	2001 Bethesda Sistemi	15
Tablo 4.	2001 Bethesda Sisteminde Terminolojide Değişiklikler	16
Tablo 5.	Biopsi Sonuçlarının Dağılımı	40
Tablo6.	Smear sonuçlarının histopatolojik sonuçlara göre değerlendirilmesi	40
Tablo 7.	Gruplar Arasında Parametreler Açısından Karşılaştırma Ve Sonuç	41
Tablo 8.	Kolposkopi Bulgularına Göre Grupların Karşılaştırılması	42
Tablo 9.	HPV Bulgularına Göre Grupların Karşılaştırılması	42
Tablo 10.	Sigara İçilip İçilmemesine Göre Grupların Karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Serviks Kanseri	3
Şekil 2.	Servikal neoplazilerin yaş dağılımı	4
Şekil 3.	Şchiller Testi	6
Şekil 4.	Transformasyon zon	6
Şekil 5.	CIN'nin Yayılma Noktası	8
Şekil 6.	Aseto-White Epitel.....	36
Şekil 7.	Punktüasyon	36
Şekil 8.	Mozaisizm	36
Şekil 9.	Atipik Damarlanma	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pap smear ile yapılan sitolojik taramalar sayesinde prekanseröz servikal lezyonların saptanma oranı belirgin bir şekilde artmıştır. İnvaziv serviks kanserine bağlı morbidite ve mortalitede izlenen düşüşler, kimsen bu preinvaziv lezyonların saptanma oranındaki artışa bağlanmıştır. Ancak, servikal kanser dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olmaya devam temektedir. Tarama programlarının olmadığı üçüncü dünya ülkelerinde servikal kanser mortalitenin önemli bir nedenidir. Servikal kanser potansiyel olarak önlenbilir olduğundan, kadınlarda sağlık hizmeti sunan jinekolog ve diğer primer sağlık hizmeti sağlayıcılarının tanısıl işlemler, özellikle premaliğn lezyonlar olmak üzere servikal kanser risk faktörleri hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir.(7)

Bethesda sisteminin 1989 yılında kullanım alanına girmesi ile birlikte, servikal patolojide yeni bir tanımlama sistemi ortaya çıkmıştır. Bu borderline tanı, “önemi belirlenemeyen atipik yassı hücreler” (ASCUS) olarak adlandırılmıştır. Bu sitolojik modifikasyonlara sahip kadınların yönetimi halen tartışılmalıdır. Bunun dışında yıllar içinde ASCUS insidansında belirgin bir artış izlenmiştir. Yaygın olarak ASCUS rutin sitolojik smearlerin %5’inde gözlenmektedir. Düşük grade yassı hücreli intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek grade yassı hücreli intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak gelen anormal sitolojik smearlerin yönetimi için belirgin algoritmeler geliştirilmiş olmakla birlikte, ASCUS tanısı alan hastaların yönetimi halen tartışılmaktadır. ASCUS vakalarında kolposkopik olarak hedeflenmiş biyopsi ile %20–30’unda LSIL, %5-15 ise HSIL saptanmaktadır.

Pap testiyle servikal kanser taraması, CİN ile erken invaziv hastalık tanısını artırarak, servikal kanser insidansını ve mortalitesini azaltmıştır. Dünyanın hiçbir yerinde, aktif bir tarayıcı program olmaksızın, servikal kanser insidansı ve ölüm oranları azalmamıştır.(2)

Servikal kanser için risk faktörleri, erken başlamış seksüel aktivite, çoğul seks partnerleri ve tütün kullanımınıdır. Tarayıcı test, her yaş grubu için

önemlidir.Ölüm oranları, 55 yaşın üstündeki kadınlarda, 55'in altındakilere kıyasla daha fazladır. A.B.D.'de tüm servikal kanser ölümlerinin %25'i bu yaşlı grupta görülür.(3)

Çalışmanın amacı servikal smear testinde atipi saptanan (ASCUS, AGC, LSIL,HSIL,) olgularda serviksin kolposkopik olarak incenerek anormal sitolojik bulgunun histopatolojik değerlendirmelerle klinik öneminin ortaya konması ve preinvaziv ve invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta grubunun belirlenebilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Serviks Kanseri

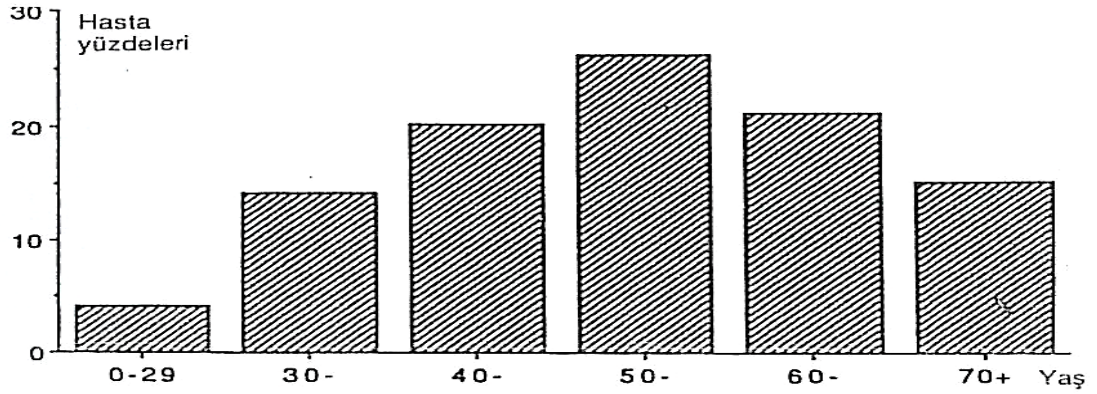
Uterus serviksin hücre ve doku analizine ve doğrudan fizik muayeneye açık oluşu, kanser tehdidinin ayrıntılı incelenmesine olanak sağlamış, servikal (**Şekil 1**) ve endometrial kanser histogenesi hakkında önemli bilgilerin edinilebilmesine yol açmıştır. Bu konuya ilişkin bilgilerin henüz tam olmamasına rağmen, bahsi geçen araştırmalar, bu tümörlerin çoğunun ani başlangıç göstermediğini, başlangıçta bu lezyonların reversibl şekillerde bulunabileceğini ve bu evrenin, bir süre yüzeyde veya “in situ“ gelişim içinde olabileceğini göstermiştir.(21)



Şekil 1. Serviks Kanseri

A.B.D’de serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserler arasındadır; elli yıl önce, bu listede birinciydi. Dünya çapında kadınlardaki kanserlerin halen birincisidir ve yılda, yaklaşık 500,000 vaka görülmektedir.(7)

Servikal neoplazilerin epidemiyolojisi iyice araştırılmıştır. Bildirilen vakaların yaş dağılımı **Şekil 2**’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Bildirilen vakaların yaş dağılımı.

Bazı çalışmalara göre, alt sosyoekonomik konumdaki kadınlarda, ilk koitusun erken yaşlarda gerçekleştiği vakalarda, hayat kadınlarında, çok partnerle koitus yapan kadınlarda ve herhalde, herpesvirus tip 2 veya insan papillomavirusu (HPV) ile enfekte kadınlarda, bu hastalığa daha sık rastlanmaktadır.(21)

2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir Buna rağmen, 2002 yılında A.B.D.'de 13000 yeni invaziv serviks kanseri ve buna bağlı yaklaşık 4100 ölüm beklenmektedir. Serviks kanseri tam olarak ortadan kaldırılmamıştır, ancak invaziv hastalığın insidansı azalmakta, daha erken tanı konmakta ve böylece daha iyi sağkalım oranları elde edilmektedir. Serviks kanserinin ortalama yaşı 52.2 dir, 35-39 yaşlar ve 60-64 yaşlar arasında 2 pik dönemi vardır.(38)

Servikal kanser için bir çok risk faktörü vardır: ilk ilişki yaşının küçük olması (<16 yaş), multipl seksüel partner, sigara içimi, ırk, yüksek parite ve düşük sosyoekonomik düzey. Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkisi literatürde tartışılmıştır. Bazı araştırmacılar oral kontraseptif kullanımının servikal glandüler anormalliklere yol

açtığı ileri sürmüşlerdir; ancak bu hipotez yoğun olarak destek görmemiştir. Bu risk faktörlerinin çoğu seksüel aktiviteye ve cinsel yolla bulaşan hastalık maruziyetine bağlıdır. Önceden herpes virüs enfeksiyonunun servikal kanseri başlatan olay olduğuna inanılıyordu. Ancak, şimdi human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonunun servikal kanser gelişiminde rolü olduğu belirlenmiştir.(38)

Servikal displazi ve karsinogenezisi başlatan olay olasılıkla HPV enfeksiyonudur. Skuamöz servikal kanserli hastaların %99'unda HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Seksenden fazla HPV tipi vardır, bunların 25'i alt genital traktusu etkiler. Onüç yüksek riskli HPV alt tipi vardır; bu yüksek riskli alt tipin ikisi, 16 ve 18 servikal kanserlerin %62'sinde tespit edilmiştir. HPV 'nin hücrel gelişim ve farklılaşmayı etkileme mekanizması, viral E6 ve E7 proteinlerinin p53 ve Rb ile etkinleşerek gen inaktivasyonuna yol açmasıdır. Human immundeficiency virüsün (HİV) servikal kanserdeki rolü immün supresyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Center for disease and prevention servikal kanseri HİV enfekte hastalarda akut immün yetmezlik sendromunu (AİDS) gösteren hastalık olarak tarif etmektedir.

2.3 Makroskopik Görünüm

Erken evrede, gelişecek olan tümörü barındıran yassı epitel, çıplak gözle bakıldığında, normal yassı epitelden ayırıcı hiçbir özellik bulunmamaktadır. Buna karşılık, Schiller iod solüsyonunun, serviks porsiyosuna uygulanması, vakaların %80'inde, CİN'in kapsadığı alanları gösterir. Schiller'in iodu, normal mukozayı, koyu kahverengiye boyar; bunun esası, iodonun normal olgun yassı epitel hücrelerinin sitoplazmasındaki glikojenle reaksiyonudur. Buna karşılık, CİN hücrelerinin glikojeni daha azdır ve bu hücreler, iod ile boyanmaz, genellikle belirgin sınırlı, çevresindeki normal epitelden kesinlikle ayırt edilen bir boyanmamış alan oluştururlar. Bu boyanmamış alana, Schiller-pozitif doku adı verilir. Serviks porsiyosundaki tüm Schiller-pozitif alanlarının neoplastik doku olmadıklarını vurgulamak önemlidir. Bunların çoğunluğu, lökoparakeratoz, erozyon veya ektropion gibi iyi huylu lezyonlardır.(17)

CİN, genellikle porsiyonun yassı epiteliyle endoserviksın silindrik mukus epitelinin birleşme bölgesinde bulunur. Serviks kanserinin en erken evresinin, yassı epitel-silindrik epitel birleşme alanında konumlanması, teorik açıdan ilginçtir ve pratik bakımdan büyük önem taşır. Buna göre, serviks yassı epitel karsinoması, genellikle bu birleşme yerindeki yassı epitelden köken alır. Histolojik yassı epitel silindrik epitel birleşme yeri, daima serviks dış os'unda değildir. Bazı CİN'li hastalarda bu birleşme alanı endoserviks eversiyonu veya os'a yakın erozyon nedeniyle sıklıkla porsiyoda bulunur.(24)



Şekil 3 Şchiller Testi



Şekil 4 Transformasyon zon

2.4 Histolojik Özellikler

Çıplak göz ve Schiller testi, tanıyı saptamada yetersiz olduklarından, CİN teşhisi tamamen mikroskopik muayeneye bağımlıdır. Teşhisi saptamada üç mikroskopik yöntem kullanılır: Biopsi ve histolojik inceleme, servikal “smear“ ile sitolojik inceleme, kolposkopik muayene.(17)

Histolojik inceleme tanıyı kesinlikle saptayan yöntemdir. Esasında, CİN, bir büyüme bozukluğudur ve hücresel değişimler, başlıca nukleuslarda gerçekleşir. Vücut dokularının çoğunda, nukleer değişimler, neoplazilerin göstergesidir.(7)

Nukleer Pleomorfizm; yassı epitelin tüm tabakalarının nukleusları, boyut ve biçim açılarından farklıdır. Nukleuslardan birçoğu irileşmiştir ve vesiküllü görünümündedir, bazıları ufaktır ve nukleus zarı, düzgün dairesel ve muntazam yüzeyli olacağına düzensizdir, buruşuktur.

Hiperkromatizm; nukleer materyel, genellikle kaba granüller yapacak şekilde kümelenir ve hücreye, daha koyu boyanma niteliğini verir. Sıklıkla nukleus piknotiktir, içinde hiçbir nukleer ayrıntı gözlenmeyen bir yoğun DNA kitlesinden ibarettir. Bu piknotik hücrelere en çok yüzey tabakalarında rastlanır.

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

Mitozlar; CİN'de normal ve anormal mitoz sayılarında artış görülür. Anormal mitozlarda üç veya dört mekik bulunabilir, fakat bunlar sıklıkla hücre sitoplazmasında düzensiz biçimde dağılmış, çoğul dev kromozomlar niteliğindedir. (8)

Yayılma biçimi; CİN yassı epitel-silindirik epitel birleşme alanında kökenlendiği noktadan epitel yüzeylerine yayılır. Bu yayılma özellikle endoservikste gerçekleşir ve ilerledikçe silindirik mukoza epitelini yıkar ve onun yerini alır. Bu ilerleme kanal iç örtüsü boyunca olur, aşağı doğru endoservikal kanallarla ilerleyip bezin mukus epitelinin de yerini alabilir.



Şekil 5 CIN'nin Yayılma Noktası

2.5 PAP Smear

Serviko-vajinal sitoloji bir eksfoliyatif sitoloji tekniğidir. Eksfoliyatif sitoloji dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanır.

Doğal spontan dökülme; fizyolojik olarak dökülen hücreler, patolojik değişiklikler ve doğal yaşlanmanın normal değişiklikleri yanısıra, organize dokulardaki bağlantılarından kopup ayrılmalarına bağlı değişimleri de içerirler. Arka fornikte göllenen serviko-vajinal hücrelerin puarlı özel bir pipet yardımıyla aspire edilmesi, bu tür dökülen hücrelerin incelenmesine olanak verir.(39)

Artifisyel dökülme; mukoza yüzeyinin kazınarak, canlı hücrelerin doğal dökülme zamanından önce travmatik olarak dökülmelerinin sağlanmasına dayanır. Bu kazıma işlemi, servikal intraepitelyal veya invazif neoplazi kuşkusu taşıyan olgularda derin bazal hücrelerin görülmesi gerektiğinden güçlü ve derin olmalıdır. Artifisyel dökülen hücreler genellikle kümeler halinde gözükürler ve spontan dökülen hücrelere göre daha küçük ve daha az matürdürler.

Papanicolaou ve ark.'nın 1930'lara dayanan çalışmaları da hormonal hücre değişimleri ile ilgiliydi. 1928'de yine Papanicolaou ve Romanyalı araştırmacı Babes birbirlerinden habersiz olarak vajinal smear'den servikal kanseri teşhis etmede yararlanılabileceğini gösterdiler. Bundan sonra peşpeşe gelen yayınlarıyla sitolojik smear yöntemi, genital sisteme ait lezyonların tanınmasında yaygın olarak

uygulamalara girdi ve bundan sonradır ki,hormonal sitoloji de geniş çapta kabul görmeğe başladı. Papanicolaou'nun servikovaginal sitolojiden servikal kanser tanısında yararlanılabileceğini göstermesinden bu yana ve özellikle son 40 yıl içinde bütün ülkelerde tarama programları geliştirilmiş, bu sayede klinik olarak invazif servikal kanser insidensinde önemli derecede azalmalar kaydedilmiştir.Bir tarama programının yayınında 1955'te riskli kadın popülasyonun 1/3'ü taranmakta iken, 1985'te %85'nin tarandığı bildirilmektedir.Uygun bir tedavi ile invaziv kansere ilerlemenin önüne geçilebilir.Şu halde tarama programlarının sonucunda serviks kanseri insidensinde ve mortalite oranlarında düşüş sağlanması beklenir.(40)

Birçok çalışma sonucu göstermiştir ki:

- a) Organize bir tarama programı ile bu olanaktan olabildiğince geniş bir popülasyonun yararlanmasını sağlamak ve
- b) Bu popülasyonda taramanın periodik olarak, belli aralıklarla tekrarlanmasına olanak hazırlamaktır.Ancak herhangi bir hastalık için yapılacak her türlü taramanın genel anlamda bazı ön koşulları vardır.Cochrane ve Holland taramalar için gerekli kriterleri şöyle belirlemişlerdir:
 1. **Kolaylık:** Testler, paramedikal ve diğer personel tarafından uygulanabilir kolaylıkta olmalıdır.
 2. **Kabul edilebilirlik:** Tarama, genellikle gönüllü olmayı ve kişilerin büyük ölçüde kooperasyonunu gerektirir, bu nedenle kişilerce kabul edilebilir olmalıdır.
 3. **Doğruluk:** Testler, araştırılan katılımcıların doğru bir ölçümünü verebilmelidir.
 4. **Maliyet:** Taramanın maliyeti, hastalığın erken tanısından doğacak yararlarla karşılanabilir düzeyde olmalıdır.
 5. **Kesinlik:** Testler, tekrarlayan uygulamalarda tutarlı sonuçlar vermelidir.

6. **Sensitivite:** Testler hastalıklı popülasyonun tüm üyelerini saptayacak nitelikte olmalıdır.

7. **Spesifite:** Testler bütün hastalısız kişileri doğru olarak belirleyebilecek nitelikte olmalıdır.

Kimler Taranmalıdır?

Serviks kanseri sık rastlanan kanserlerden biri olduğuna ve tarama sayesinde morbidite ve mortalite oranlarını düşürmenin mümkün olduğu artık bilindiğine göre, erkekler dışında kalan tüm popülasyon bu taramaya alınmalıdır. Ancak belirli bir maliyeti olan bu işlemin kapsamına bütün kadınları almak ve hepsini aynı sıklıkta taramak gerçekten gerekli midir?(40)

Bütün jineklojik hastalardan alınan yaymaların incelendiği sitoloji laboratuvarında “klinik olarak kanser kuşkusu bulunmadığı halde “ sitoloji ile kanser saptanan olguların oranı % 0.8-1 arasında değişmektedir. O zaman şu sorular akla gelmektedir.

- * Taramaya kaç yaşında başlanmalıdır?
- * Tarama ne sıklıkta yapılmalıdır?
- * Her kadında yaklaşım aynı mı olmalıdır?

Zaman içinde serviks kanseri ile ilgili gözlemler biriktikçe ve bu hastalığın bazı etyolojik ilişkiler içinde bulunduğu anlaşıldıkça, kimlerin serviks kanseri olmaya daha çok aday olduğunu söylemek mümkün oldu. Sonuç olarak halen veya geçmişte cinsel olarak aktif olan veya 18 yaşına gelen tüm kadınlar, yıllık Pap test ve pelvik muayeneden geçmelidirler. Bir kadında üç veya daha fazla sayıda birbirini izleyen normal yıllık muayene bugusu saptanmışsa Pap test daha seyrek olarak ve hekimin yönlendirdiği doğrultuda tekrarlanabilir. American Canser Society, düşük ve yüksek riskli gruplarda tarama sıklığını da farklı önermekte, yüksek riskli grupta ilk smear negatif bile olsa, yılda bir taramanın devamını uygun görmektedir.(3)

Tablo 1. Papanicolaou smear'leri ile tarama sıklığı

İlk tarama	18 yaşında veya cinsel aktivitenin başında
Yüksek risk grubunda (*)	
ilk smear (-) ise	yılda bir
Düşük risk grubunda (**)	3(-) yıllık smear'den sonra:
ilk smear (-) ise	3 yılda bir
DES çocukları	14 yaşında adetlerinin ve cinsel akt.Başlan. 6-12 ayda bir
CİN veya invaziv kanser	
tedavisini takiben.....	İlk 2 yıl:3 ayda bir
	3 yıl:6 ayda bir
	sonra: Yılda bir

2.5.1 Papanicolaou Sınıflaması

Yaklaşık 50 yıl süreyle en geniş olarak kullanılan sınıflamasıdır.Hatta servivaginal smear yerine "Papanicolaou smear'i " veya kısaca "**Pap-smear**" terimi yaygın olarak kullanılmaktadır.Bu sistem, sitolojik tabloyu 5 sınıf içinde değerlendirir:

Class I (Negatif I): Tamamen normal yayma görünümü.

Class II (Negatif II): Kesinlikle selim tipte hücreler ve tam iltihabi yayma görünümü.

Class III (Şüpheli): Anormal hücrelerin bulunuşu. Bunlar normalden sapmış oldukları ve kuşku uyandırdıkları halde habis tanımına uyacak kadar anormal değildirlir.

Class IV (Zayıf pozitif): Birkaç habis hücre.

Class V (Küvetli pozitif): Ç sayıda habis hücre

Bu sınıflamayı takiben Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sitolojik bulguların rakam ve harflerle verildiği sınıflamardan vazgeçilmesini, bunun yerine histolojideki gibi sözlerle ifade edilmesini önermiştir.(40)

Tablo 2. WHO'nun histolojiye uygun sitolojik tanımlama önerisi.

Displazi

hafif

ağır

Yassı epitelde karsinoma in situ

Karsinoma in situ ile birlikte minimal stromal invazyon

Yassı epitelde mikrokarsinom

İnvazif yassı epitel hücreli karsinom

keratinize

büyük hücreli nonkeratinize

küçük hücreli nonkeratinize

Endoserviksin adenokarsinomu

Serviksin berrak hücreli karsinomu

Adenoskuamoz karsinom

2.5.2 2001 Bethesda Sistemi Terminolojisi

Servikal ve vajinal patolojik değişikleri rapor etmek için Bethesda Sistemi (BS) 1988de oluşturulmuş, 1991de uniform terminoloji ve standart tanısal raporlar elde etmek için tekrar gözden geçirilmiştir. Bununla birlikte değerlendirme için yeterli bir örneğin raporlanmasına standart bir yaklaşım getirmiştir.(3) 2001 BS, komitenin literatür gözden geçirmesi, uzman görüşlerinin talebi ve önerilen değişikliklerin interaktif bir web sitesinde tartışılması gibi bir dizi işlemler sonrasında oluşturulmuştur (kanıt tipi C). Mayıs 2001de benimsenen 2001 BS terminolojisi, yeterlilik ifadelerindeki değişikleri, genel sınıflandırmayı, epitelyal hücre anomalilerinin açıklama ve sonuçlarını içermektedir . Amerikan kolposkopi ve servikal patoloji cemiyeti konferasında oy birliği ile servikal sitoloji anomalilerin yönetimi için yönergeler oluşturulmuştur (kanıt tipi C).

2.5.3Örnek Yeterliliği

1991 Bethesda Sistemi, servikal sitoloji preparatlarının yeterliliğini 3 grupta sınıflandırdı: yeterli, yetersiz, yeterli ama kısıtlı (SBLB). SBLB transformasyon zonunun alınmaması veya parsiyel olarak örten (örn: kan, enflamasyon) gibi faktörlerin olması olarak tanımlanmaktadır. Bu kategori kafa karıştııcıdır ve bazı klinisyenlerin acele ile gereksiz yere testi tekrarlamasına sebep olur.

Kalite göstergesi olarak endoservikal hücrelerin varlığının servikal anomalileri tespit etme oranını arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte başka çalışmalarda transformasyon zonunun eksik olmasının diğer bir deyişle negatif spesimenlerde HSIL'ın eksik tespit edilme riskinin artmadığı bildirilmektedir. Endoservikal hücrelerin eksik olmasının hastalığın artmış bulunmasıyla bir ilişkinin olduğu histolojik tanıların değerlendirildiği çalışmalarda gösterilememiştir.(3)

Kısmi tıkayıcı faktörlerin de yanlış negatif sonuç oranında artmaya sebep olduğu gösterilememiştir. 2001 Bethesda sınıflamasına SBLB kategorisi alınmamıştır ve gruptakiler yeterli ve yetersiz gruplarına dağıtılmışlardır . Bugün

transformasyon zonunu içermeyen örnekler değerlendirme için yeterli olarak rapor edildiğinden klinisyen transformasyon zonu ile ilgili bilgi için raporun öykü kısmını dikkatli okumalıdır.

Tatmin etmeyen kategori, değerlendirme için yeterli hücre içermeyen örnekleri içerir. Bununla birlikte anormal hücre içeren örnekler hücre sayısına bakılmaksızın yeterli olarak yorumlanır. Bu yetersiz bir örnek neoplastik olay içermemektedir demek değildir. Tatmin etmeyen kategori genellikle bir benign durumla birlikte olsa da bu grupta bir miktar SIL ya da kanser tanısı da olabilir.

2.5.4 Genel Sınıflandırma

2001 Bethesda sınıflamasında epitelyal anomali göstermeyen servikal sitolojik örnekler 'intraepitelyal lezyon veya malignite yönünden negatif' grubunda sınıflandırılırlar. Bu grup daha önceki 'normal sınırlarda' ve 'benign hücresel değişiklikler' sınıflarına denk gelmektedir. Trikomonas vaginalis gibi organizmalar (BS 1991de enfeksiyon olarak sınıflandırılmıştır) veya candida türleri gibi fungal organizmalar bir yorum şeklinde bu 'negatif' sınıfta yer almaktadır. Opsiyonel olarak bu negatif sınıfta yer alan diğer durumlar atrofi, radyasyon ve inflamasyondur.(40)

Tablo 3 Servikal Sitolojik Tanı için 2001 Bethesda Sistemi

Servikal Sitolojik Tanı için 2001 Bethesda Sistemi
Materyalin yeterliliği <ul style="list-style-type: none">❖ Değerlendirme için yeterli❖ Değerlendirme için yetersiz
Genel sınıflandırma (opsiyonel) <p>İntaepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif Epitelyal hücre anormalliği Diğer</p>
Açıklama/sonuç <p>İntaepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif</p> <p><u>Organizmalar</u> Trichomonas vaginalis Morfolojik olarak kandida türleri ile uyumlu fungal organizmalar Bakteriyel vajinoz ile uyumlu florada kayma HSV ile uyumlu hücresel değişiklikler</p> <p><u>Diğer non-neoplastik değişiklikler (rapor edilmesi opsiyonel)</u> Reaktif hücresel değişiklikler;<ol style="list-style-type: none">1. İnflamasyona bağlı (tipik onarımı içerir)2. Radyasyon3. İntrauterin kontraseptif araçHisterektomi sonrası glandüler hücrelerin durumu Atrofi<ul style="list-style-type: none">❖ Epitelyal hücre anormalliğiSkuamoz hücreler Atipik skuamoz hücreler (ASC)<ol style="list-style-type: none">1. Önemi belirlenemeyen ASC (ASC-US)2. ASC, HSIL tanısı dışlanamayan (ASC-H)Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL) HPV, hafif displazi ve CIN 1'i kapsar Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL) Orta ve şiddetli displazi, karsinoma in situ ve CIN 2 ve 3'ü kapsar Skuamoz hücre karsinomu Glandüler hücreler Atipik glandüler hücreler (AGC)<ol style="list-style-type: none">1. Endoservikal,2. endometrial3. Glandüler hücreler- Atipik glandüler hücreler, neoplastiğe benzeyen - Endoservikal adenokarsinoma in situ (AIS) - Adenokarsinoma</p>

Tablo 4. 2001 Bethesda Sisteminde Terminolojide Değişiklikler

Atılanlar Memnun edici fakat --- nedeniyle sınırlı Benign hücresel değişiklikler (ayrı bir sınıf olarak) ASCUS, reaktife benzeyen ASCUS, neoplaziğe benzeyen AGUS, displaziye benzeyen Hormonal değerlendirme
Eklenenler 'Diğer' kategorisi, en az 40 yaşındaki kadınların endometrial hücrelerini içeren Atipik glandüler hücreler (AGC) AGC, neoplaziğe benzeyen Endoservikal adenokarsinoma in situ Önemi belirlenemeyen ASC (ASC-US) ASC, HSIL tanısı dışlanamayan (ASC-H) Otomatik gözden geçirme Yan testler
Diğer değişiklikler 'Normal sınırlarda' yerine 'intraepitelyal lezyon ya da malignite açısından negatif' terimini kullanmak Organizmalar ve diğer non-neoplastik değişiklikler 'İntraepitelyal lezyon ya da malignite açısından negatif' sınıfı altında opsiyonel

2.5.5. Epitelyal Hücre Anormalliği, Skuamoz

Bethesda sistem 2001 guidelinımına göre (ASC)atipik squamous cell kategorisi, önemi bilinmeyen veya yüksek gradeli lezyonlar gözardı edilemez olarak iki farklı şekilde sınıflanmaktadır(ASC-H). ASC lezyonlarının etkin triajında amaçlanan %5-17 oranında bu vakalarda saptanan grade 2 veya 3 CIN ve kanser olgularını tanımlamaktır.(6,12-14). Ancak ASC başlığı altında çok fazla

geliştirilebilir sınıf bulunmaktadır; ek sitolojik literatürlerin ışığında ASC negatif'e downregule veya SIL'a upgrade edilebilmektedir. Sitolojik sonuçları değerlendiren uzmanlar, ASC olarak değerlendirilen vakarların %43'ünde tanının aynı kaldığını, ancak bunların %38.5'inde tanının downregule, %16.6 sında LSIL'a upregule, %1.8'inde HSIL e veya daha ileri tanılara upregule olduğunu belirtmektedirler. Ancak ASC gözardı edilemez bir tanıdır. CIN 2-3 olduğu biopsi ile doğrulanan lezyonların büyük çoğunluğu (%38), ASC-US olarak raporlanan vakaların arasından çıkmaktadır. ALTS çalışmasında ASC-US'lar arasından çıkan grade 2-3 CIN oranı %15.4'tür.(38,39)

Atipik skuamoz hücreler. 1988 Bethesda sınıflamasından beri ASCUS kategorisi SIL için inandırıcı bir açıklaması olmayan ancak yalnızca reaktif değişikliklerden daha belirgin özellikleri olan hücreleri içermektedir. 1991 Bethesda sınıflamasında ASCUS alt grupları kullanılmamaktaydı, ancak risk tanımlaması yapılmaya çalışıldığında 'ASCUS, reaktife benzeyen' ve 'ASCUS, neoplaziğe benzeyen' gibi niteleyicilerin kullanılması gerektiği öngörüldü. Bununla birlikte hangi alt kategorinin nasıl tanımlanacağıyla ilgili bir fikir birliği elde edilmiş değildir, ve pek çok çalışma bu niteleyicilerinin kullanımının üretici olmadığını göstermiştir.

ASC-US yönetiminde tüm guidelineler fikir birliği içindedir, alternatif üç yol mevcuttur, sitoloji tekrarı, aında kolposkopi, ve HPV DNA testi(fig 1). Her yöntemin avantaj ve dezavantajları sözkonusudur.her yöntemin başarısı tanımlanan grade 2 veya 3 CIN oranı ile değerlendirilmektedir.guideline larda her üç seçeneğinde etkin ve güvenli olduğu belirtilmektedir.. Ancak sıvı bazlı sitolojinin kullanıldığı durumlarda ekstra bir vizit sayısında azalma sağlayacağından kalan sitoloji sıvısında onkojenik HPV tipleri için HPV DNA testi tercih edilen yöntem olarak sunulmaktadır.(14)

HPV DNA testi; hybrid capture 2 HPV DNA testi 13 onkojenik HPV tipini hedeflemektedir. CIN grade 3 ve üzeri lezyonlar için sensitivitesi %90-96 arasındadır. Negatif prediktif değeri ise(grade 2 veya 3 yokluğu halinde) %99.5 tur.

Bu yöntemin avantajı, %72.3 grade 3 CIN vakasının sitoloji tekrarı ve kolposkopiden daha etkin bir biçimde(%54 sensitivity), bu yöntemle tespit edilmiş olmasıdır. Ek olarak grade 3 CIN HPV DNA testi ile daha erken sonuçlanmakta ve kolposkopi ihtiyacını %50 azaltmaktadır. Bu avantaj kalan sitoloji sıvısından DNA testinin yapılamadığı durumlarda avantaj olmaktan çıkabilir.(21)

HPV DNA testi için öneriler: ASC-US vakaları, yüksek riskli HPV tipleri açısından negatif iseler tekrar sitolojilerini 12 ay sonra yaptırabilirler. Onkojenik HPV tipleri için pozitif vakalarda kolposkopi önerilmektedir. İlk kolposkopi de lezyon saptamaz ise, sitolojiyi 6. ve 12. aylarda tekrarlamak kabul gören bir yaklaşımdır. Kadının HPV pozitif ve tekrar sitolojilerinin ASC-US veya daha ileri lezyona işaret ettiği durumlarda, kolposkopi tekrarı önerilmektedir. Aynı durum için kabul gören bir başka yaklaşım da HPV DNA testinin 12 ay sonra tekrarlanması ve sebat etmesi halinde hastanın kolposkopiye yönlendirilmesi şeklindedir.

12 ay ara ile tekrarlanan HPV DNA testinin grade 2-3 CIN için sensitivitesi %92 dir ve bu tek başına sitoloji tekaranınkinden yüksektir. Negatif sonuçların yüksek güvenilirliği sebebiyle, HPV DNA testi kolposkopiye yönlendirilen hasta sayısını önemli ölçüde azaltmaktadır. Sitoloji ve HPV DNA testinin tekrarlanması grade 2-3 CIN için sensitiviteyi arttırmamakta kolposkopiye referans edilen hasta sayısını arttırmaktadır. Sonuç olarak sitolojinin 6.ve 12. aylarda tekrarı veya HPV DNA testinin 12 ayda tekrarı kabul edilebilir yöntemlerdir.(27)

Sitoloji tekrarı; bu yöntemin avantajı doktor ve hastaların yöntem alışkın olmalarıdır. Ancak ASC-us triage sınırı olarak belirlendiğinde tek sitoloji tekrarının CIN 2-3 lezyon tanımı için sensitivitesi %85.3 olmakta ve kolposkopiye yönlendirilen hasta sayısı, %58.6 olmaktadır. Yüksek grade li lezyonların ekarte edilebilmesi için tekrarlanan 2 sitoloji örneğinin negatif olması gerekmektedir.

Sitoloji tekrarı için öneriler:sitoloji 4-6 ay aralıklarla tekrarlanan 2 smearde negatif elde edilinceye kadar tekrarlanmalıdır. Sonrasında kadınlar rutin taramaya alınabilir. Ancak tekrarlanan sitolojilerde ASC-us veya üzeri lezyon saptanması halinde hastaya kolposkopi önerilmelidir.

Ek olarak, pek çok çalışma ASCUS tanısının görmezden gelinemeyeceğini göstermiştir. 4143 ASCUS tanısı almış hastanın dahil olduğu bir çalışmada ileri takiplerde hastaların % 63'ünde SIL ya da malignansi tespit edilmiştir. 560 kadında ASCUS saptanan bir çalışmada ileri inceleme ile hastaların % 17'sinde HSIL ve % 19'unda LSIL saptanmıştır.

46000'den fazla rutin servikal sitolojik tarama yapılan kadını içeren bir çalışmaya göre HSIL veya daha ileri bir teşhisten önce en çok saptanan sitolojik sonuç ASCUS'tur (tüm HSIL ve kanser tanılarının % 39u).

2.5.5. i. ASC-H

ASC-US a göre daha seyrek rastlanan bir tanı olmasına karşın CIN2-3 lezyonun varlığı daha olası(11) olduğundan kolposkopi tercih edilmelidir. Biopsi ile CIN varlığının gösterildiği durumlarda yönetim grade göre düzenlenmelidir . Kolposkopide herhangi bir lezyon göstermezse, kolposkopik, histolojik ve sitolojik tetkiklerin gözden geçirilmesi önerilmektedir. Gözden geçirme sonrasında tanı aynı ise 6 ay ara ile sitoloji tekrarı veya 12 ay sonra HPV DNA testi yapılabilir. Tanı değişirse kabul edilen guidelinelar doğrultusunda takibe devam edilmelidir.

Her ne kadar ASCUS araştırmacılar arasında problem yaratan bir tanı olsa da ASCUS'un yüksek dereceli servikal hastalıklara büyük oranda katılımı olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak, 2001 Bethesta Sınıflamasında şüpheli bir kategori olarak sürmesi desteklenmektedir. ASCUS tanısının tamamen elimine edilmesi bazı histolojik olarak yüksek dereceli lezyonların normal olarak sınıflandırılmasına sebep olabilir.

2001 Bethesda sınıflamasında yer alan yeni sınıf ASC, smearları negatif ve bir SIL barındıran olmak üzere bölmek suretiyle risk durumunu belirlemenin önemini vurgulamaktadır. ASC'ki alt kategoriye ayrılmıştır: ASC-US ve ASC-H. 2001 Bethesta sınıflamasında ASCUS, reaktife benzeyen sınıfı elimine edilmiştir ve bu sınıftaki örneklerin çoğu negatif şeklinde düşük olarak derecelendirilmiştir.

2001 Bethesda sınıflamasında ASCUS rakamsal olarak daha çok göze çarpan niteleyicidir ve tüm ASC'lerin % 90-95'ini oluşturmaktadır. 'Önemi belirlenemeyen' niteleyicisini kullanmak spesifik bir tanının konulamayacağını ve ileri bir seçmeye ihtiyaç olduğunu vurgular. ASC-US tanısı, daha önce ASCUS-NOS ya da ASCUS, SIL'e benzeyen tanıları da içerir. ASC-H, HSIL'ı düşündüren ancak tam olarak açıklayamayan değişiklikler için kullanılan açıklamadır. Tüm ASC vakalarının en az karşılaşılan niteleyicisi ASC-H'ye % 5-10 rastlanır ama bu grupta altta yatan yüksek dereceli bir lezyon riski ASC-us'a göre daha fazladır. ASC-H grubunda HSIL için pozitif prediktif değer ASC-US göre daha yüksektir ancak HSIL'a göre daha düşüktür.

2.5.5.ii. HSIL

HSIL vakalarının %98.9 unda onkojenik HPV tipleri pozitif olarak saptanmaktadır. Gebe olmayan ve biopsi ile grade 2-3 CIN saptanan HSIL vakalarının %75 i serviks kanseri olasılığını düşürmek amacıyla edaviyi tercih etmektedir. HSIL vakalarının %3 ünde invaziv kanser gelişeceğinden, bu vakalar için önerilen yönetim kolposkopi ve endoservikal değerlendirmedir.

Bu vakalarda sitoloji tekrarı veya HPV DNA testi tercih edilmemelidir. Koloskopi başarılı ise ve grade 2-3 CIN kofirme edilebilirse tedavi tavsiye edilmektedir(19) kolposkopide herhangi bir lezyon saptanmaz veya sadece grade 1 CIN saptanırsa tanıyı doğrulamak amacıyla diagnostik eksizyonel biopsi önerilmektedir. Kolposkopinin başarısız olduğu veya herhangi bir lezyonun saptanmadığı durumlarda tanının gözden geçirilmesi önerilmektedir. Tanının gözden geçirilmesi mümkün değilse, veya HSIL tanısı konfirme edilirse veya sadece grade I CIN saptanırsa diagnostik eksizyonel biopsi yapılmalıdır.

Bu önerinin dayanağı ise HSIL ve grade I CIN vakalarında grade 2-3 CIN gelişme olasılığı %35 dir. Kolposkopinin başarısız olduğu durumlarda invazyon ekarte edilemediğinden ablasyon tercih edilmemelidir.

HSIL saptanan biopsi ile doğrulanmamış CIN 2-3 tanısı olmayan Adölesanlarda konservatif yaklaşım kabul edilebilir. Ancak lezyonun progresyonu veya HSIL in devamlılığı halinde diagnostik eksizyon yapılmalıdır (BIII recommendation).

HSIL satanan gebelerde grade 2-3 veya invasivlik açısından şüpheli lezyonlardankolposkopi eşliğinde biopsi alınmalı, düşük grade açısından şüpheli lezyonlarda ise biopsi alınabilir(BIII recommendation). Gebelik sırasında invazyon olmayan vakalarda CIN tedavisi önerilmemektedir.

Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon. HSIL sınıfı BS 2001de değişmiştir ve artık orta-şiddetli displazi, karsinoma in situ ve CIN 2,3'ü içermektedir.

2.5.5.iii. LSIL

Klinik olarak LSIL ve onkojenik HPV ile birlikte ASC-US varlığı eşittir. ALTS çalışmasının Consensus Guideline önerilerini takip eden 2 yıllık takip sonuçları LSIL ve HPV pozitif ASC-US vakalarda grade 2-3 CIN görülme olasılığı benzerdir(%18) ve kolposkopi lezyonları başarılı biçimde ortaya koyabilmektedir. LSIL olan vakaların çoğunda kolposkopi sonucu negatif veya CIN I olarak raporlanmaktadır. Ancak takip eden 2 yıl içinde grade 2-3 CIN gelişme olasılığı %12 dir dolayısıyla bu vakalar yakından takip edilmelidir.(39)

LSIL tanısı ASC-US ile karşılaştırıldığında daha net bir tanıdır ve ASC-US a göre biopsi le grade 2-3 CIN saptanma olasılığı daha yüksektir. LSIL vakaların %83 ü oncojenik HPV tipleri açısından pozitif olduğundan HPV testinin klinikte kullanımı sınırlıdır. LSIL vakalarında sitoloji tekrarı ve kolposkopiye yönelimin CIN 2-3 sonuç açısından sensitivitesi %93 tür ve yönelim oranı %68'dir. ASC-us sınır tanı olarak kabul edilip sitoloji tekrarı yapmak daha sensitif olacaktır ancak tek sitoloji tekrarı ile bile kolposkopiye refere edilen hasta oranı %80 olacaktır. Toplumsal takipte seri testlere hasta uyumu açısından endişe verici bir yönetim olmaktadır.(39)

LSIL vakalarını direkt olarak kolposkopiye yönlendiren yönetim şekli, diğer yönetimlerde hasta kompliansı düşebileceğinden ve grade 2-3 CIN vakaları atlanabileceğinden önerilen ilk yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. endoservikal örnekleme ise kolposkopinin başarısına ve kolposkopide lezyon varlığına göre önerilmektedir. Fark edilebilen lezyonlar guideline lara göre yönetilmelidir.(19). Kolposkopide LSIL vakalarının %50 sinde grade I CIN, %16 sında grade 2 veya 3 CIN saptanmaktadır. Kolposkopik lezyon saptanmayan vakalar 2 seri sitoloji veya 1 HPV DNA testi ile takip edilebilir.

Postmenopozal kadınlarda LSIL saptandığında intravajinal estrogen tedavisi sonrasında sitoloji tekrarı veya HPV DNA testi kabul edilebilir yaklaşımlardır. Adolesan vakalar ise ASC-US için önerilen her üç yöntemden biri ile takip edilebilir.

Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal neoplazi. Bu kategori 2001 BS'nde değişmiştir ve artık HPV, hafif displazi ve CIN 1 tanıları içermektedir. Daha önceki çelişki LSIL ve HSIL arasındaki sınır CIN 1 ve CIN 2 arasındaki fark ile konulmak suretiyle aşılmıştır. Bu karar eski terminolojideki LSIL ve HSIL iki sıralı yaklaşımını tekrar doğrulamıştır.(39) LSIL için HSIL'a göre daha az çoğaltılabilirlik olduğu gösterilmiştir ve LSIL oranı HSIL'a göre daha çok değişkenlik göstermektedir. LSIL açıklamasının doğruluk oranı yaklaşık olarak % 80dir. Sınıflandırılmayan % 20nin ise üçte biri aslında daha yüksek dereceli bir lezyondur.

2.5.6. Epitelyal Hücre Anormalliği, Glandüler

1988 Bethesta Sınıflaması, AGUS terimini invaziv adenokarsinoma özelliklerini göstermeyen ancak reaktif ve onarımsal değişikliklerin ötesinde endometrial ve endoservikal değişiklikleri tarif etmek için kullanılır. Reaktif benzeyen veya neoplastiğe benzeyen gibi niteleyicilerin kullanılması önerilmiştir. AGUS onarımsal değişiklikler olan benign durumlardan adenokarsinoma in situya kadar uzanan bir spektrumdur.

Atipik glanduler hücreler(AGC), 2 ayrı ategoriye ayrılmaktadır; (AGC-NOS) ‘not otherwise specified) veya (AIS) adenokarsinoma in situ. (3). AGC sık olmayan bir tanı olmasına rağmen bu vakaların %54 ünde SIL,(29), %8 inde AIS (30), %9 unda invasiv squamoz veya adenokarsinoma saptanacaktır. (31). Glandular lezyonlarda sitolojinin sensitivitesi düşüktür(32) ve HPV testinin değeri bilinmemektedir(CIII recommendation). Bu yüzden AGC olarak tanımlanan tüm vakalarda endoservikal örneklemenin dahil olduğu kolposkopi önerilmektedir(AII recommendation, (11) 35 yaşından büyük kadınlarda ve açıklanamayan kanaması olan daha genç kadınlarda aynı seansta endometrial örnekleme de yapılmalıdır(AII recommendation).

AGC veya AIS olan vakalarda sitoloji tekrarı önerilmeyen bir yaklaşımdır(EII recommendation). Neoplazi olabilecek AGC veya invasiv lezyon saptanmayan AIS vakalarına diagnostik eksizyonel prosedür uygulanmalıdır(AII recommendation) ve tercih edilecek yöntem, termal artefaktı engellemek amacıyla LEEP yerine cold- knife konizasyon olmalıdır.(BII recommendation)(34). AGC_NOS ve biopsi ile teyid edilen CIN vakalarında guidelinelar takip edilmelidir(19). Kolposkopide negatif sonuç elde edilemezse 4 negatif sonuç gelinceye kadar sitoloji tekrarı önerilmektedir(BIII recommendation).(35). Takipte sitolojide ASC veya LSIL gelmesi halinde kolposkopi yapılmalıdır. Tekrar sitolojilerinde HSIL veya AGC saptanması halinde diagnostik eksizyonel bir prosedüre geçilmesi önerilmektedir(BIII recommendation).

AGUS teriminin kullanılması pek çok probleme yol açmıştır. Klinisyenler AGUS ve ASCUS ayırımında zorlanmışlardır ve AGUS tanısı alan ve benign gibi düşünülen ama daha problematik olan hastaların bir kısmına yetersiz müdahale edilmiştir. Bir çalışma AGUS teriminin bir yanlış adlandırma olduğunu göstermiştir-belirsiz bir sitolojik sınıf yerine aslında belirgin glandüler ve skuamoz patolojilerin belirtecidir. AGUS tanısı konmuş hastaların takiplerinde % 44’e kadar skuamoz lezyonlar tespit edilmiştir. Bir önceki çalışmada reaktif benzeyen AGUS sınıfına göre skuamoz anormallikle birlikte AGUS tanısı alan hastalarda 9,7 kat CIN 3 olduğu gösterilmiştir.

Bir başka çalışmada, glandüler anormalliği olan bir servikal sitolojik örneğin pozitif prediktif değeri, belirgin glandüler ve skuamoz patoloji için % 73 ve sadece glandüler patoloji için % 56 dır. Adenokarsinoma ve preinvaziv glandüler lezyonlar için servikal sitolojinin sensitivitesi % 45-76dır. Bir çalışma bilinen servikal adenokarsinoması olanlarda % 42 yanlış negatiflik tespit edilmiştir.

2001 Bethesta Sınıflaması, AGUS terimi yerine AGC kullanılmasını ve reaktife benzeyen niteleyicisinin de atılmasını önermiştir. Laboratuar AGCnin kaynağını endoservikal, endometrial veya sınıflandırılmamış olarak belirtecektir. Ek olarak adenokarsinoma in situ (2001 Bethesta Sisteminde yeni bir sınıf) ve AGC, neoplastiğe benzeyen ayrı kategoriler olarak belirtilmiştir.

2.6. Diğer

2001 Bethesta Sınıflamasında 40 ve üzeri yaştaki kadınlarda normal ve anormal endometrial hücreleri tarif etmek için bir 'diğer' kategorisi oluşturulmuştur. 45 yaş üstü kadınlarda servikal sitolojide benign görünümlü endometrial hücrelere rastlanması durumu benign endometriuma göre endometrial adenokarsinoma veya endometrial hiperplaziyle daha çok ilişkilidir. Bununla birlikte 2001 Bethesta Sınıflamasına göre servikal sitoloji esas olarak skuamoz epitelyal lezyonlar için bir tarama testidir. Endometrial lezyonların tespiti için güvenilemez ve şüpheli endometrial patolojiyi değerlendirmek için kullanılamaz.

2.6.1. Eğitimsel notlar ve yan testler

1988 Bethesta Sınıflamasında Papanicolaou testi sitopatolog ve klinisyen arasında bir konsültasyon olarak görülmüştür böylece yönetim konusunda önerileri içermesi yönünde teşvik edici olmuştur. Bununla birlikte bu eğitici yorumlar genellikle yanıltıcı olmuştur çünkü kanıta dayalı tıp tedavi yönergeleri yoktur ve sitopatolog hastanın klinik hikayesini bilmemektedir. Bu nedenle klinisyenler notta yazılan önerilere uymak konusunda zorlandıklarına dair kararsızdılar. 2001 Bethesta

Sınıflaması ise yazılı ek yorumların klinisyeni aydınlatıcı ve bilgi verici olmasını önermektedir. Bununla birlikte konular tartışılırken mümkün olduğunda ‘servikal sitolojik anormalliği olan kadınların yönetiminde 2001 konsensus yönergeleri’ kullanılmalıdır.

2001 Bethesda Sınıflamasına uygunsa, tercihen sitolojik sonuçla birlikte, HPV DNA sonucu eklenebilir. Eğer slide’ı taramak için otomatik bilgisayar sistemi kullanıldıysa sistemin çeşidi ve sonucu rapor edilmelidir.

2.7. Anormal Servikal Sitolojik Bulguların Yönetimi

1994(1) yılında anormal servikal sitoloji yönetimi ile ilgili guideline yayınlanış, sonrasında PV, HPV DNA testi, ve sıvı bazlı sitoloji hakkında yeni verilerin ortaya çıkması ile yeni önerilerin yayınlanması ihtiyacı doğmuştur. The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, (ASCCP), tarafından 2001 yılında anormal servikal sitoloji yönetimi ile ilgili bir consensusta ve American Academy of Family Physicians ve ASCCP tarafından desteklenmiştir. Oluşturulan guideline Bethesda 2001 terminolojisini, ve kadınları kolposkopi veya sitoloji veya HPV DNA testine randomize eden ASCUS ve LSIL triage çalışması(ALTS)verilerini içermektedir. Anormal servikal sitoloji triajı ve tedavisine yönelik olarak minimal riske sahip hastaların yüksek riske sahip servikal hastalık riski taşıyanlardan ayrılarak guideline oluşturulmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalar önerileri desteklemektedir. Guideline’lar gereksiz klinik değerlendirmeleri azaltarak, tekrarlayan vizit sayısını kolposkopi ve HPV DNA testini kullanarak azaltmaktadır.

Guidelinelar, US preventive Services Task Force tarafından da kullanılan 2 bölümlü değerlendirme sistemine benzer biçimde değerlendirilmiştir. Önerilerin yer aldığı algoritmalar, ve terminolojiye ait açıklamalar ASCCP tarafından oluşturulmuştur.

2.8. Kolposkopi

Serviksin histolojisi

Ektoserviks, çok katlı keratinize olmayan yassı epitelle örtülüdür.

1. Süperfisial tabaka
2. İntermedier tabaka
3. Parabasal tabaka
4. Basal tabaka

Süperfisial tabaka: Beş ile sekiz kattan oluşan yassı küçük nükleuslu sitoplazması glikojenle dolu hücreler içeren en olgun tabakadır. Hücreler arasında desmosom-tonoflaman bağı olmadığından rahatça dökülür, ayrıca antimitotik epidermal chalone enzimi atipik mitozu engeller.

İntermedier tabaka: Dört ile altı tabaka geniş sitoplazmalı glikojen içeren polihedral hücrelerden oluşur, intermedier ve süperfisial tabakanın glikojenizasyonu skuamoz epitelyumun normal maturasyonunun ve gelişiminin göstergesidir.

Parabasal tabaka: İki ile dört sıradan oluşan normal mitoz aktivitesi gösteren daha geniş koyu boyanan nukleusa sahip mavi-yeşil bazofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur.

Basal tabaka: Epitelin devamlı yenilenmesinden sorumludur. Mitotik faaliyet görülür. Bu hücreler tonoflaman- desmosom kompleksleriyle birbirlerine bağlanmışlardır. Skuamoz epitelin maturasyonu ve glikojenizasyonu östrojen hormonuna bağlıdır. Menapozdan sonra parabasal tabakanın üzerindeki tabakalar oluşmayıp, çok katlı hücre tabakası oluşturamamaktadır.

Kolumnar epitel

Silindrik epitel, servikal kanalın mukus salgılayan tek katlı, basalde yerleşmiş koyu renkli çekirdeği ve müsinoz damlacıklar içeren sitoplazması olan hücrelerdir. Glikojenizasyon ve mitoz görülmez. Ektoservikte kadının yaşına üreme fonksiyonuna hormonal ve menopozal durumuna göre değişik büyüklükte yer kaplar. Kolumnar epitelin servikal kanala bakan yüzeyi düzgün olmayıp, çok sayıda lümene uzanan papiller projeksiyonlar içerir, stromaya doğrudan uzanan endoservikal kript dediğimiz invajinasyonlar görülür. Bu kriptlere endoservikal gland da denebilir.

2.8.1 Skuamokolumnar bileşke ve fizyolojik metaplazi

Skuamokolumnar bileşke, skuamöz ve kolumnar epitelin birleşim yeridir. Genelde ektoserviks yerleşimli olup yeri, yaş, hormonal durum, doğum, oral kontraseptif kullanımı, gebelik gibi fizyolojik durumlara bağlı olarak değişkendir. Çocuklukta ve perimenarş döneminde ya eksternal osta yerleşimli ya da osa oldukça yakın yerleşimlidir. Puberteyle birlikte ve reproduktif dönemde östrojenin etkisiyle genital organlar büyür ve genişler, endoservikal kanal uzar. Bu da kanalın alt kısmındaki kolumnar epitelin ektoservikse eversiyonuna yol açar. Buna ektopion veya ektopi denir. Yine doğum sonrası, oral kontraseptif kullanımında portio dilatasyonları, serviks yırtıklarında da pasif olarak silindrik epitelyum ektoservikte ortaya çıkar. Bu olay ön dudakta arkaya göre daha fazladır.

Ektopiondaki kolumnar hücrelerin vajinal asiditenin etkisiyle harab olması sonucunda subkolumnar rezerv hücreleri oluşur. Bu hücrelerin özelliği ortamın asiditesine göre; skuamöz ve ya kolumnar hücrelere dönüşebilmesidir. Sonuçta asiditeye bağlı subkolumnar rezerv hücreleri skuamöz epitele dönüşerek skuamöz metaplazi oluşur. İmmatür metoplastik hücrelerin büyük nükleusları glikojen içermeyen küçük sitoplazmaları vardır. Metaplazik alan, basal ve parabasal tabakadan oluşmakta olup orijinal çok katlı yassı epitelden daha az yüksekliktedir. İyi vaskülerize olmasına bağlı kırmızı renkte görülür. Metaplazi, özellikle adolesan

çağlarda ve ilk gebelik yıllarında pik yapar.Bu dönemdeki rezerv hücrelerin onkojenik viruslara oldukça duyarlıdır. O yüzden genç yaşlardaki seksüel aktivite serviks kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.Süperfisiyal ve intermedier tabaka olmadığından travma ve enfeksiyona yatkındır.Skuamöz metaplazi, transformasyon zonunun bir kısmını kapsar.Silendrik epitelde bulunan derin kriptlerin tamamında sumöz metaplazi gelişemediğinden mukus salgılayan kriptlerin üstleri kapandığından ve tıkanıdığından nabothi kistleri ortaya çıkar. Kirli sarı renkte olup,vaskülarizasyondan zengin, retansiyon kistleridir.

Skuamoz metaplazi, reproduktif dönemden perimenopozal döneme kadar orijinal skuamokolumnar bileşkedeki başlayıp eksternal oza doğru ilerleyerek devam eder.Postmenopozal dönemde serviksin küçülmesiyle, yeni skuamokolumnar bileşke endoservikal kanal içinde yerleşimli olur.

2.8.2. Transformasyon zonu

Orijinal skuamokolumnar bileşke, metaplazik epitel matür skuamoz epitel arasındaki hattır.Yeni skuamokolumnar bileşkeise metaplazik epitel kolumnar epitel arasındaki hattır.Transformasyon zonu, servikte orijinal skuamokolumnar bileşke ile yeni skuamokolumnar bileşke arasındaki skuamöz metaplazinin görüldüğü alandır.Premenopozal kadınlarda transformasyon zonunun tamamı ektoservikte olup, postmenopozal dönemde östrojenin de seviyesinin düşmesiyle serviksin hacmi küçülür ve transformasyon zonu servikal kanalın içinde yerleşimli olur.

Eğer transformasyon zonunda displazik değişiklikler tespit edilirse o zaman atipik veya anormal transformasyon zonu olarak adlandırılır.

2.8.3. Kolposkopinin yeri

Kolposkop Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edildi. Hinselman basit palpasyon ve doğrudan bakarak serviks kanserinin tanısının zor olduğunu fark edip kuvvetli bir ışık kaynağı ve görüntüyü büyüten optik gereçlerle serviksteki ufak değişikliklerin bile görülebileceğini düşündü ve Alman literatürüne geçen yazılarında ileriki tarihlerde prekanseröz ve kanseröz lezyonların klasik bulguları olarak kabul edilecek görünümlerden söz etti.

Serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerin bir kısmında üreme çağındali kadınların en önemli nedenidir. Gelişmiş ülkelerde pap smear gibi tarama testlerinin etkin şekilde kullanımı ile serviks kanseri insidansı ve mortalitesi belirgin şekilde azalmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 50 milyon kişi pap smear testi yaptırmaktadır. Yaklaşık 3,5 milyon kişide (% 7) servikal sitolojik anomali tespit edilmektedir.

2001 yılında National Cancer İnstitute, bugünkü pap smear klasifikasyonunda kullandığımız Bethesda sistemini geliştirdi.

Pap smear, servikal intraepitelyal neoplazilerin erken tanısında kullanılan tarama yöntemidir. Kolposkopi ise anormal servikal sitolojik smear sonucu olan ve anormal görünümlü serviksi olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılan diagnostik bir testtir.

Tek başına sitolojinin CİN ve karsinomayı tespit etme oranı %84.5 iken buna kolposkopinin eklenmesiyle bu oran %96.4'e çıkmaktadır.

Kolposkopi ile biyopsi, servikal prekanserinin tanısında gold standart yöntemidir. 1998 yılında yapılan metaanalizinde kolposkopinin servikal neoplazi tanısındaki sensitivitesi %64 ile 99 arasında değişirken, spesifitenin %30-93 arasında olduğu, 2825 kadın üzerinde yapılan bir başka çalışma da ise sensitivitesinin %89, spesifitesinin %52 olduğu saptanmıştır.

Kolposkopik değerlendirmenin etkinliği; inceleme sırasında hastanın kanamasının olmamasına, servikal mukusun uzaklaştırılmasına, transformasyon

zonunun ve skuamokolumnar bileşkenin tamamının iyi görülebilmesine, deneyimli bir kolposkopist tarafından yapılmasına bağlıdır.

Deneyimli kolposkopistler servikal lezyon varlığında hemen tanı koyabilseler de kolposkopi her zaman bulunabilir bir ekipman değildir. Her üç yönetim karşılaştırıldığında ALTS çalışmasının kolposkopi kolunda eski veya yeni ortaya çıkan olup olmadığı ayrılmaksızın grade 3 CIN için kolposkopi sensitivitesi %53 tür. Toplumsal pratikte kolposkopi sensitivitesini daha yüksek rapor eden yayınlar mevcuttur.

Kolposkopi için öneriler: kolposkopinin CIN 1 tanımladığı vakalara yaklaşım için guidelinelar bulunmaktadır. Kolposkopide herhangi bir lezyon saptanamaz ise, hastanın HPV durumuna göre, tercih edilebilecek 2 alternatif yöntem mevcuttur;HPV DNA testi veya sitoloji tekrarı.

Önceki kolposkopi sonuçları negatif olan ve 12 ay sonunda HPV pozitifliği devam eden hastalarda kolposkopi tekrarlanmalıdır. HPV pozitif kadınlarda 6. ay ve 12. ayda sitoloji tekrarı da önerilen bir yöntemdir.Kolposkopisi negatif olan vakalarda HPV negatifse veya HPV durumu bilinmiyorsa 12 ay sonra sitoloji tekrarı tercih edilebilir.

Özel durumlar biopsi ile CIN olduğu gösterilmemiş ve ASC tanısı olan vakalarda diagnostik servikal biopsi yapılmamalıdır. ASCUS saptanan gebelerin yönetimi normal vakalar ile aynıdır. HIV pozitif olan veya immunosuprese hastalarda HPV DNA testi veya seri sitolojik tetkikler yerine kolposkopi tercih edilecek yöntem olmalıdır. Postmenopozal ASCUS vakalarında ise intravajinal Estrojen tedavisi ve tedavi bitiminden 1 hafta sonra sitoloji tekrarı yapılabilir. İleriki triaj sonuçlar doğrultusunda düzenlenmelidir.

2.8.4. Kolposkopinin endikasyonları

2.8.4.i.Pap smear sonucu ASCUS veya tekrarlayan ASCUS ise

Smear sonucu L-SIL gelen 1572 ve ASCUS gelen 3488 kadın üzerinde 1996-1998 yılları arasında National Cancer Institute tarafından yürütülen 2001 'de sonuçlanan çok merkezli randomize ALTS (ASCUS and LSIL Triage Study) çalışması yapılmıştır.

ALTS çalışmasında ASCUS vakalarının izleminde kolposkopi sitoloji takibi HPV DNA testi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.ASCUS vakalarında tekrarlayan sitoloji sonucunda ASCUS gelirse takiplerde HPV-DNA testi pozitif olursa hemen kolposkopi yapılmalıdır.

American Society for Colposcopy and Cervikal Pathology (ASCCP) tarafından 2001 yılında yayınlanan raporda HPV-DNA testi likid bazlı sitoloji sistemine dayalı yapılıyorsa önerilmektedir.HPV-DNA testi pozitif ise, sitolojik takiplerde ASCUS tekrarlarsa veya direkt pap smear sonucu ASCUS gelenlerde ilk tercihkolposkopi önerilmektedir.

Postmenopozal kadınlarda intravajinal östrojen tedavisi sonrası tekrarlanan smear sonucu ASCUS ise kolposkopi yapılmalıdır.Gebelerdeki prosedür gebe olmayanlarla aynıdır.

2.8.4.ii.Pap smear sonucu ASC-H ise

İlk tercih kolposkopidir.

2.8.4.iii.Pap smear sonucu; L-SIL ise

ALTS çalışması sonucunda LSIL olgularında ilk seçenek kolposkopi yapılması gerektiği önerilmiştir. Kolposkopinin CİN 3 için sensitivitesi %55.9

dur.LSIL sitolojisi olanların %83'de yüksek riskli HPV saptanmıştır.Fakat HPV-DNA testinin CİN 2,3 için spesifitesi LSIL vakalarında ASC vakalarına göre daha düşüktür.

2001 ASCCP raporlarında da LSIL vakalarında ilk tercih kolposkopi önerilmektedir.

2.8.4.iv. Pap smear sonucu; H-SIL ise

HSIL vakalarında belirgin derecede CİN 2-3,invaziv kanser gelişme riski artmıştır.Kolposkopi ile birlikte endoservikal örnekleme yapılması en iyi yaklaşımdır.

Gebelerde de ilk seçenek kolposkopidir.Endoservikal küretaj kontrendikedir.

2.8.4.v. Pap smear sonucu AGC ise

AGC'nin her tipinde endoservikal örnekleme ile birlikte kolposkopi önerilir.35 yaşından yaşlı kadınlarda genç tanı konulmamış vajinal kanamada mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Gebelerde endoservikal glandüler hücrelerde hiperplazi nedeniyle AGC'nin tespiti güçtür.Gebelerde ilk yaklaşım kolposkopidir, sitobrush ile endoservikal kanal değerlendirilir.

2.8.4.vi. Pap smear sonucu adenokarsinoma insitu ise

Endoservikal örnekleme ile kolposkopi yapılmalı

- ❖ Pap smear sonucu tekrarlayan açıklanamayan inflamasyon ise
- ❖ Anormal görünümlü serviks ise sitoloji ne olursa olsun
- ❖ Hastanın DES'e maruziyet hikayesi varsa
- ❖ Açıklanamayan servikovajinal lokore
- ❖ Açıklanamayan alt genital sistem kanamaları
- ❖ Alt genital sistem neoplazi hikayesi olanlarda
- ❖ Tedavi sonrası kontrol amacıyla

2.9 Kolposkopi Terminolojisi

Uluslar arası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu, 2002 yılındaki 11.dünya kongresinde en son kolposkopi terminolojisini yayınladı.

- ❖ Normal kolposkopi bulguları
 1. Orijinal skuamöz epitel
 2. Kolumnar epitel
 3. Transformasyon zonu
- ❖ Anormal kolposkopi bulguları
 1. Dens asetowhite epitel
 2. Düzgün asetowhite epitel
 3. İnce punktuasyon
 4. Kaba punktuasyon

5. İnce mozaisizm
 6. Kaba mozaisizm
 7. Atipik damarlar
 8. İyot negatif alan
 9. İyot pozitif alan
- ❖ Kolposkopik şüpheli invaziv karsinom
 - ❖ Yetersiz kolposkopi
 1. Skuamokolumnar bileşke görülüyorsa
 2. Ciddi inflamasyon, atrofi, travma
 3. Serviks görülüyorsa
 - ❖ Çeşitli bulgular
 1. Erozyon
 2. İnflamasyon
 3. Polip

Reid kolposkopik indeks

Bilinen en iyi kolposkopik değerlendirme sistemlerden biri olan Reid Kolposkopik İndeks 1985 yılında yayınlanmıştır. Premalign lezyonun derecesini belirleyerek biyopsi alınacak yerin tespitine yardımcı objektif bir sistemdir. Reid ve Scalzi bu sistemin histolojik anomalileri %97 oranında doğru tahmin ettiğini savunmuşlardır. Lezyonun sınırları rengi damarlanması iyotla boyanma özelliklerine göre oluşturulan skorlama sistemidir. 0-2 puan arası normal, 3-5 puan arası CİN 1-2, 6-8 puan arası CİN 2-3'e karşılık gelmektedir. 3-5 arasında puan alanlarda HSIL gelişme oranı %65 ile %93 arasında değişmektedir.

2.9.1 Anormal kolposkopi bulguları

2.9.2 Aseto-white epitel

Genellikle tek başına görülmeyip, lökoplaki, mozaikizm punktuasyonla birlikte görülür (**Şekil 6**).

2.9.3. Punktuasyon

Yüzeyde nokta kümeler şeklinde görülen küçük dilate damar sonlanmalarıdır. Bu damarlar asetto-white alan içerisinde bulunuyorsa, önemli olup CİN başta olmak üzere anormal epitelini işaret eder. Punktua damarlar, metaplastik epitelin kolumnar villilere migrasyonu ile ortaya çıkar. Çoğunlukta lökoplakiler kaldırıldığı zaman altından çıkar. İltihabi durumlarda kanla dolu kapiller yapılar yüzeysel kırmızı nokta veya burhu şeklinde görülebilir. Fakat gerçek punktuasyonların keskin sınırı asetik asit ve lugol uygulamasından sonra ortaya çıkar (**Şekil 7**).

2.9.4. Mozaikizm

Terminal kapillerlerin düzensiz halkalar şeklinde asetto-white epitel kümesini çevrelemesi mozaik görünüme yol açar. Çok sayıda punktua damar sonlanmalarından meydana gelir. Mozaikizm, daha çok yüksek gradeli lezyonlarla ilişkilidir. Asetik asit uygulamasından sonra belirginleşir (**Şekil 8**).

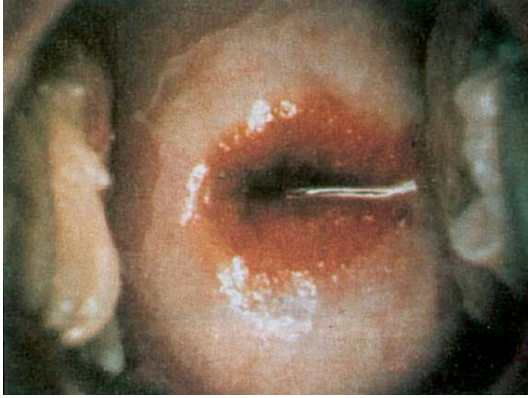
2.9.5. Atipik damarlanma

Fizyolojik vaskülarizasyon; Normalde orijinal çok katlı yassı epitelde kolposkopi altında vaskülarizasyon tespit edilemez. Servikste görülen

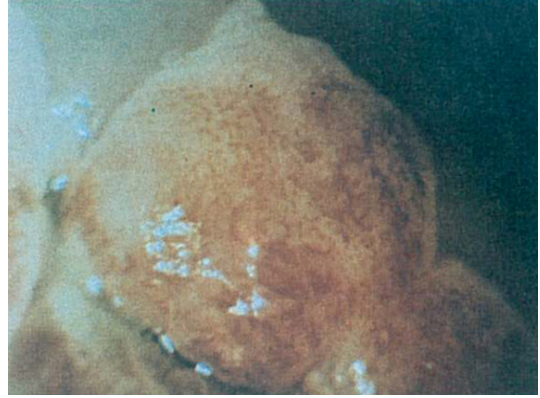
Vaskülarizasyonlar genelde regüler seyirlidir.Ağ,ağaç dalları gibi saç tokası, u harfi,yonca yaprağı şeklinde ortaya çıkabilir.

Atipik vaskülarizasyon;Daha dilate damarlar, yün topağı,kuş yuvası,örümçek,karmaşık ağ tarzında görülebilir.Asetik asit uygulamasından sonra beyazlaşma görülür (Şekil 9).

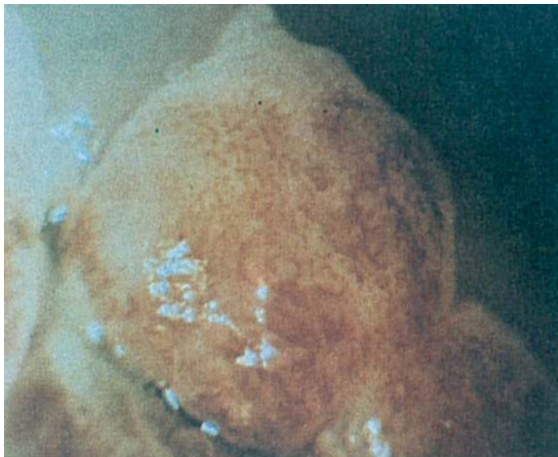
Fizyolojik ve atipik vaskülarizasyonun net ayırımı çok iyi kolposkopistler tarafından bile yapılamamaktadır.Kesin teşhis koymak için mutlaka multiple biyopsiler alınmalıdır.Atipik damarlaşmalar,invaziv kanser tanısında çok önemlidir.



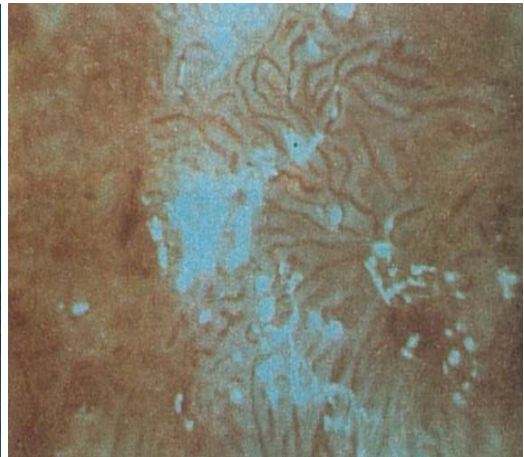
Şekil 6. Aseto-White Epitel



Şekil 7. Puntuasyon



Şekil 8. Mozaisizm



Şekil 9. Atipik Damarlanma

2.9.6. Lökoplaki

Lökoplaki; beyaz renkte oldukça iyi sınırlı plaktır.Asetik asit uygulamasından önce de görülebilir.Fakat asetik asit uygulamasından sonra sınırları daha belirgin hale gelir.Transformasyon zonu içinde olabilir veya olmayabilir.Papiller yapı şeklinde de görülebilir.Keratinize epitel tabakasıdır.Keratinizasyon beyaz renge neden olur.Glikojen içermediğinden iyot negetif olup,schiller testi pozitifdir.Servikovajinal mukozada keratin üretimi anormaldir.Keratinizasyon;HPV enfeksiyonu,keratinize CİN keratinize karsinoma,kronik travma,radyoterapide görülebilir.

Lökoplaki genellikle idiyopatik olmakla birlikte yabancı cisim irritasyonuna, HPV enfeksiyonuna,skuamoz metaplaziye bağlı olabilir.Keratinize karsinomayı ekarte etmek için mutlaka bu alanlardan biyopsi alınmalıdır.Lökoplaki kaldırıldığı zaman altındaki epitelin değerlendirilmesi önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya 2005 – 2007 yılları arasında A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının Jinekolojik Polikliniğinde muayene olan ve smear sonuçları ASCUS, AGC, LSIL ve HSIL, olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 86 hastanın yaş, gravida, parite, ilk koitus yaşı, sigara,partner sayısı, HPV, kolposkopi bulguları incelenmiştir. **Tablo 7**

3.2 İstatistik Analiz

Verilerin analizi SPSS 13 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm std. sapma, kategorik değişkenler için % olarak verilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalaması, gravida, parite, partner sayısı ve koitus yaşı yönünden karşılaştırmalar farkın anlamlılığı Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile incelenmiştir. Parametreler arasında ortalamaları belirlemek amacıyla Tukey Çoklu Karşılaştırma testi kullanılmıştır. HPV, sigara ve kolposkopi bulguları kategorik değişkenler olarak % olarak verilmiştir. Kategorik karşılaştırmalar için Khi – Kare veya Fisherin Kesin testi kullanılmıştır. Yaş, gravida, parite, partner sayısı ve koitus yaşı Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya servikal smear sonucu ASCUS, AGC, HSIL, LSIL ve olan 86 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 86 hastadan 55'i (% 63.9) ASCUS, 3'ü (%3.4) AGC, 19'u (% 23) LSIL ve 9'u (%10.4) HSIL tanısı almıştır. **Tablo 5**

Biopsi sonuçlarına bakıldığında AGC grubunda 1 hastada (%33.3) CİN II, 2 hastada (%66.6) kronik servisit bulguları, HSIL grubunda 3 hastada (%33.3) CİN I, 2 hastada (%22.2) CİN II, 2 hastada (%22.2) CİN III, 1 hastada (%11.1) kronik servisit bulguları ve 1 (%11.1) hastada mikroinvaziv yassı hücreli karsinoma olarak değerlendirilmiştir. ASCUS grubunda 36 hastada (%65.45) kronik servisit, 11 hastada (%20) CİN I, 5 hastada (%9) CİN II, 2 (%3.6) hastada CİN III bulguları ve 1 hastada (%1.8) mikroinvaziv yassı hücreli karsinoma, LSIL grubunda 14 hastada (%73.6) CİN I, 5 hastada (%26.3) kronik servisit bulguları olarak rapor edilmiştir.

Tablo 5

Smear sonuçları biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında ASCUS grubu için sensitivite % 65.2 ve spesifisite % 42.8, HSIL grubu için sensitivite % 35.7 ve spesifisite % 94.4, LSIL grubu için sensitivite % 26.3 ve spesifisite % 79.1 ve AGC grubu için sensitivite % 0 ve spesifisite % 96.5 olarak bulunmuştur. **Tablo 6**

Gruplar arasında yaş ortalaması, gravida, parite, HPV bulguları, sigara içip içmemesi ve partner sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Patolojik kolposkopi bulguları açısından (bir veya iki bulgu) ve koitus yaşında anlamlı fark saptandı. H-SIL ve ASCUS grupları arasında patolojik kolposkopi bulguları yönünden istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). HSIL grubunda daha fazla patolojik kolposkopik bulgular (puntuasyon, mozaizim, atipik damarlanma, lökoplaki, transformasyon zon) %90 olarak izlendi. Koitus yaşı açısından ASCUS / L-SIL arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı – ASCUS grubunda en düşük yaş ortalaması 14 olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$).

Tablo 5. Biopsi sonuçlarının Dağılımı

Hasta sayısı n=86	ASCUS n=55	AGC n=3	LSIL n=19	HSIL n=9
Kronik servisit	36 hasta (%65.45)	2 hasta (%66.6)	14 hasta (%73.6)	1 hasta (%11.1)
CİN I	11 hasta (%20)	-	5 hasta (%26.3)	3 hasta (%33.3)
CİN II	5 hasta (%9)	1 hasta (%33.3)	-	2 hasta(%22.2)
CİN III	2 (%3.6) hasta	-	-	2 hasta (%22.2)
Kanser	1 hasta (%1.8)	-	-	1 (%11.1) hasta

Tablo 6. Smear sonuçlarının histopatolojik sonuçlara göre değerlendirilmesi

Hasta sayısı n=86	ASCUS n=55	AGC n=3	LSIL n=19	HSIL n=9
Sensitivite(%)	65.2	0	26.3	35.7
Spesifisite(%)	42.8	96.5	79.1	94.4
PPD(%)	85.45	0	26.3	55.5
NPD(%)	19.35	100	79.1	88.3
Yalancı pozitiflik(%)	57.2	3.5	20.9	5.6
Yalancı negatiflik(%)	34.8	100	73.7	64.3

Tablo 7. Gruplar Arasında Parametreler Açısından Karşılaştırma Ve Sonuç

	AGC (n=3)		H-SIL (n=9)		ASCUS (n=55)		L-SIL (n=19)		p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Yaş (yıl)	36	± 13.4	36	± 7.3	37	± 9.2	33	± 8.8	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
G	0	± 0.5	2	± 0.3	2	± 1.6	1	± 1.1	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
P	0.3	± 0.5	1.5	± 0.8	1	± 1.3	1	± 1.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Partner sayısı	1	± 0.5	1	± 0.0	1	± 1.3	1	± 0.3	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Koitus yaşı	23	± 2.5	23	± 5.6	23	± 3.4	25	± 4.4	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01*
Kolposkopi (patolojik) (%)	67		90		40		58		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05*	>0.05	>0.05
HPV (%)	33		33		11		5		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Sigara (%)	33		33		33		37		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Veriler SD (Standart Deviasyon) ve % olarak verilmiştir.

AGC: Atipik Glanduler Hücreler

H-SIL: Yüksek Grade Servikointaepitelyal Lezyon

ASCUS: Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamoz Hücreler

L-SIL: Düşük Grade Servikoşntraepitelyal Hücreler

HPV: Human Papilloma Virüs

P¹: AGC ve H-SIL gruplarının karşılaştırılması

P²: AGC ve ASCUS gruplarının karşılaştırılması

P³: AGC ve L-SIL gruplarının karşılaştırılması

P⁴: H-SIL ve ASCUS gruplarının karşılaştırılması

P⁵: H-SIL ve L-SIL gruplarının karşılaştırılması

P⁶: ASCUS ve L-SIL gruplarının karşılaştırılması

Yaş, G, P, partner sayısı ve koitus yaşı kruskal wallis ve mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Patolojik kolposkopi bulguları, HPV, sigara Fisher's ki kare exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. Kolposkopi bulgularına göre grupların karşılaştırılması

	(95% CI)			P
ASCUS / LSIL	0.71	-	5.94	>0.05
ASCUS / AGC	0.25	-	35.14	>0.05
ASCUS / HSIL	1.4	-	102.84	<0.05
AGC / HSIL	0.01	-	5.98	>0.05*
AGC / LSIL	0.11	-	18.96	>0.05
H-SIL / L-SIL	0.6	-	56.32	>0.05

CI: confidence interval=güvenirlilik aralığı*: anlamlı

-Sonuç: H-SIL ve ASCUS grupları arasında patolojik kolposkopi bulguları (puntuasyon, mozaisizm, atipik damarlanma, lökoplaki, transformasyon zon) yönünden istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). HSIL grubunda ASCUS grubuna göre daha fazla patolojik kolposkopik bulgular izlendi.

Tablo 9. HPV Bulgularına Göre Grupların Karşılaştırılması

	(95% CI)			P
ASCUS / L-SIL	0.17	-	5.22	>0.05
ASCUS / AGC	0.01	-	3.12	>0.05
ASCUS / HSIL	0.04	-	1.24	>0.05
AGC / LSIL	0.01	-	3.92	>0.05
AGC / HSIL	0.06	-	15.99	>0.05
H-SIL / L-SIL	0.17	-	5.22	>0.05

CI: confidence interval=güvenirlilik aralığı

-Sonuç: HPV pozitifliğinin olup olmamasına göre tüm gruplar arasında istatistiki olarak bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Sigara içilip içilmemesine göre grupların karşılaştırılması

	(95% CI)			P
ASCUS / L-SIL	0.40	-	3.56	>0.05
ASCUS / AGC	0.08	-	11.46	>0.05
ASCUS / HSIL	0.21	-	4.34	>0.05
AGC / LSIL	0.08		15.33	>0.05
AGC / HSIL	0.06		15.99	>0.05
H-SIL / L-SIL	0.21	-	6.20	>0.05

confidence interval=güvenirlilik aralığı

-Sonuç: Sigara içilmesine göre tüm gruplar arasında istatistiki olarak bir fark saptanmadı.

-Sonuç: Koitus Yaşı

ASCUS / L-SIL arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı. Koitus yaşı açısından ASCUS / L-SIL arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı – ASCUS grubunda en düşük yaş ortalaması 14 olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$).

-Sonuç: Diğer parametreler (yaş, G, P, partner sayısı) açısından gruplar arasında istatistiki bir fark saptanmadı ($p>0.05$) **Tablo 7**

5. TARTIŞMA

Patel ve ark. 19.215 smear içerisinde Bethesda sistemine göre anormal sonuçları değerlendirdikleri çalışmada ASCUS saptanan vakaların %38'de CIN olarak anormal histoloji saptanmıştır. Bizim çalışmada ise ASCUS saptanan hastaların ancak %27'sinde CIN saptanmıştır.

Ciotti ve ark. yaptığı çalışmada anormal Pap smear olan hastalar çeşitli ileri tetkik yöntemleriyle: konvasiyonel yöntemler (pap smear, kolposkopi,punch biopsi), düşük ve yüksek riskli HPV taraması: tekrar değerlendirmiş ve yöntemlerin sensitivitesini ortaya koymuştur. Pap test sonuçlarına göre smear tekrarında en sık rastlanan anormallik ASCUS'ken (%37), 2. sırada LSIL (%26) ve 3. sırada HSIL %4.9'dır. Bizim yaptığımız çalışmada Pap test sonuçlarına göre smear sonucu olarak en sık rastlanan anormallik ASCUS'ken (%63.9), 2. sırada LSIL (%22.1) ve 3. sırada HSIL %10.4'dır. Punch biopsi sonuçlarına göre ise %49 kadında CIN I,%5.6 kadında CIN II, % 17 kadında CIN III saptanırken bizim çalışmamızda bu oran %32 kadında CIN I, %9 kadında CIN II, % 4 kadında CIN III olarak bulunmuştur. HPV pozitifliği saptanan %28 kadının yaşlarının 35'in altında olması dikkat çekmiştir (p=0.025). Yüksek gradeli kolposkopi sonuçları smearde HSIL ve HPV pozitifliği ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. CIN III'ü ön görmede en etkin tanımlar Pap teste HSIL, HPV pozitifliği ve yüksek gradeli kolposkopi olarak tanımlanmıştır.Pap testin cut off değeri ASCUS'dan HSIL'a yükseldiğinde testin spesifitesi % 96'ya çıkarken, sensitivitesinde % 87'den % 43'e düşüş olmaktadır. Pap testin cut off'u HSIL'a yükseldiğinde HPV testinin sensitivitesi Pap teste göre artmaktadır, ancak Pap testin spesifitesi yine de yüksek bulunmaktadır. Bizim yaptığımız araştırmanın sonunda ASCUS için sensitivite % 65.2, spesifisite % 42.8, HSIL için sensitivite % 35.7, spesifisite % 94.4, LSIL için sensitivite % 26.3, spesifisite % 79.1 olarak bulunmuştur.

ALTS grup çalışmasında 3488 ASCUS tanısı almış hasta 3 farklı tanı koluna randomize edilmiştir: bunlardan ilkinde hastaların tamamına kolposkopi yapılmış, ikincisinde HPV pozitifliği veya sitolojide HSIL saptanan hastalara kolposkopi yapılmış, üçüncü gruba konservatif davranılarak sitolojinin HSIL gelmesi halinde kolposkopi planlanmıştır.Tüm kollardaki hastalara altı aylık aralılarla takip edilmiş ve

çalışma sonunda tüm hastalara kolposkopi yapılmıştır. İki yıllık takip sonunda tüm kollarda %8-9 oranında grade 3 CIN saptanmıştır. Kolposkopi kolunda CIN tanısı için sensitivite % 53, HPV kolunda sensitivite % 72, konservatif grupta ise % 54 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak HPV testi CIN tanısı koymada en az kolposkopi kolu kadar sensitivdir ve kadınların % 50'sini kolposkopiye refere etmektedir. Sitoloji tekrarı ise cut off olarak ASCUS alındığında sensitivdir ancak hastanın iki kez daha kontrole gelmesi ve HPV koluna göre daha fazla kolposkopi ihtiacı olduğu görülmüştür.

Daha önce yapılan ALTS çalışmasının önerilerine göre 2 yıllık takip sonucunda LSIL ve HPV pozitif ASCUS vakalarında Grade II-III CIN görülme olasılığı benzer olarak bulunmuştur, ancak bu veriler ışığında çalışma sonuçlarına bakıldığında Pap smear testinin LSIL tanısı için sensitivitesi % 26.3, spesifiteisi % 79.1 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda LSIL'ın CIN II-III tanılarını yakalamadaki sensitivite yüksek oranı (% 93) eş zamanlı kolposkopi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak sensitivitenin bu kadar düşük olmasına rağmen taramada yanlış pozitif olarak değerlendirilen 14 hastanın hiçbiri CIN II-III olarak gelmemiş, hepsinin tanısı kronik servisit olarak gelmiştir.

Sitolojik sonuçları değerlendiren uzmanlar, ASC olarak değerlendirilen vakaların %43'ünde tanının aynı kaldığını, ancak bunların %38.5'inde tanının downregule, %16.6 sında LSIL'a upregule, %1.8'inde HSIL e veya daha ileri tanılara upregule olduğunu belirtmektedirler. Ancak ASC gözardı edilemez bir tanıdır. CIN 2-3 olduğu biopsi ile doğrulanan lezyonların büyük çoğunluğu (%38), ASCUS olarak raporlanan vakaların arasından çıkmaktadır. ALTS çalışmasında ASC-US'lar arasından çıkan grade 2-3 CIN oranı %15.4'tür. Bizim çalışmamızın sonucunda da ASCUS'lar arasından çıkan grade II-III CIN ve kanser oranı toplam % 14,2'dir. Ayrıca sitolojide ASCUS olarak yorumlanan vakaların % 20'si nihai patoloji sonucunda LSIL'a upregüle olmaktadır ve ASCUS olarak değerlendirilenlerin % 65.5'inde tanı aynı kalmıştır.

Yeng ve arkadaşlarının çalışmasında 49 AGC li hastadan 29'unun sonuçları yeniden AGC gelirken bunların biopsi sonuçlarının inflamasyonla uyumlu geldiği ve herhangi bir premalign lezyon saptanmadığı görülmüştür, geriye kalan 20 hastanın

sonuçları ise AGC dışı şeklinde yorumlanmıştır. Sitolojik tetkikler sonrasında 7 hastada inflamasyon, 2 hastada ASCUS, 10 hastada CIN ve 1 hastada adenokarsinom saptanmıştır. Histolojik verilere göre ise 8 hastada normal doku, 2 hastada CIN I, 8 hastada high grade CIN ve 1 hastada mikroinvaziv skuamöz hücreli ve 1 hastada adenokarsinom saptanmıştır.(37) İlk sitolojik incelemede % 20 AGC tanısı konulurken, tecrübeli patologlar tarafından değerlendirilen AGC dışı örnekler %50 oranında AGC tanısı konmuştur. Jinekolojik sitopatolojist tarafından değerlendirildiği takdirde histolojik diagnostik prosedürlerde %60'a varan azalma sağlanabilmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada AGC grubunda hasta sayısı yeterli sayıda bulunmamasıyla birlikte hasta dağılımının %3.4 oluşturmaktadır. Bu hastaların biopsi sonuçlarına bakıldığında 2 hastada (%66.6) inflamasyon ve 1 hastada (%33.3) CIN II saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda smear testinin ASCUS tanısındaki sensitivitesi % 65.2 ve spesifisitesi % 42.8 olarak bulunmuştur. Bu grup için smear testinin PPD'i % 85,45 ve NPĐ'i % 19,35'tir (yalancı pozitiflik % 57.2, yalancı negatiflik % 34.8). Bu sonuçlara bakıldığında smear testinin ASCUS tanısı için pozitif prediktif değerinin yüksek olması ASCUS yönetiminde Pap smear'in güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Bu yaklaşım HSIL grubu için ise geçerli değildir. Daha önce bildirilen çalışmalarda biyopsi sonucu grade II-III CIN saptanan HSIL vakalarının % 75'i serviks kanserine neden olmaktadır. Bunun dışında HSIL vakalarında grade II-III CIN gelişme olasılığı % 35'tir. Bizim çalışmamızda ise bu oran % 44.4 bulunmuştur. Bu sonuçla çalışmamızın HSIL grubu için sensitivite ve spesifisitesine baktığımızda bu oran %35.7 ve % 94.4'tür. Yani, yanlış negatiflik oranı % 64.3'e kadar çıkmaktadır. Buradan yola çıkarak smear sonucu HSIL olan hastaların yönetiminde kolposkopi ve HPV-DNA gibi daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada gruplar arasında diğer parametrelerden gravida, parite, sigara, yaş ve partner sayısı açısından homojen ve anlamlı fark saptanmasada, patolojik kolposkopik bulgular ve erken koitus yaşı açısından sonuçlar literatürdeki sonuçlarla benzerdir ve anlamlıdır (p<0.01). Özellikle HSIL saptama oranında sensitivitesi yüksek olan HPV (%33) ve patolojik kolposkopi bulguları (%90) bizim çalışmamızda da diğer vakalarla orantılı olarak görülmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Bizim çalışmamızda servikal örneklerinde anormal sonucu olan 86 hasta dahil edilmiştir. 55 hasta AS-CUS (%63.9), 19 hasta LSIL (%22.1), 9 hasta HSIL (%10.4) ve 3 (% 3.4) hasta AGC tanısıyla incelenmeye alınmıştır.
- 2- Hastalar kolposkopik olarak incelenmiş ve kaydı yapılarak biopsi yapılmıştır. Punch biopsi sonuçlarına göre ise %32 kadında CIN I,%9 kadında CIN II, % 4 kadında CIN III olarak saptanmıştır. Hastaların sadece %2'sinde erken evre mikroinvaziv adenokarsinom ve % 53'ünde kronik servisit bulguları saptanmıştır.
- 3- Smear test sonuçları patoloji sonuçlarıyla karşılaştırıldığında ASCUS için sensitivite % 65.2, spesifisite % 42.8, HSIL için sensitivite % 35.7, spesifisite % 94.4, LSIL için sensitivite % 26.3, spesifisite % 79.1 olarak bulunmuştur. Bu veriler literatürdeki veriler ile uyumludur. AGC grubu için hasta sayısı yeterli olmadığından nihai sonuç optimal değerlendirilememiştir.
- 4- Tüm gruplar kendi aralarında sürekli (yaş,gravida, parite, partner sayısı, koitus yaşı) ve kategorik değişkenlerle (HPV, kolposkopi, sigara) karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler Standart Deviasyonla, kategorik değişkenler % olarak hesaplanmıştır.
- 5- Her grubun içinde sayı ve yüzde oranlarla kronik servisit, serviko-intraepitelyal neoplazi ve kanser sınıflaması yapılmıştır.
- 6- Sınıflama açısından 86 hastanın punch biopsi sonuçlarına göre hastaların %32'sinde CIN I,%9'unda CIN II, % 4'ünde CIN III saptanmıştır. 1 hasta ASCUS ve 1 hasta HSIL grubundan punch biopsi sonucu erken evre mikroinvaziv adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir.

- 7- Sonuçlara bakıldığında sürekli değişkenlerden yaşı, gravida, parite, partner sayısı, açısından homojen olarak değerlendirilmiştir ($p>0.05$). Sadece koitus yaşı gruplar arasında ASCUS / L-SIL arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı. Tüm gruplar içinde en düşük koitus yaşına ASCUS grubunda saptandı ($p<0.01$).
- 8- Kategorik değişkenlerden patolojik kolposkopi bulguları, sigara içilip içilmemesi ve HPV bulguları gruplar arasında karşılaştırılmış ve % olarak gösterilmiştir.  parametreden sadece patolojik kolposkopi bulgularında sonuç H-SIL ve ASCUS grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). HSIL grubunda daha fazla patolojik kolposkopik bulgular izlendi.
- 9- ALTS grubunun çalışmasından belli olduğu gibi tek başına sitolojinin CİN ve karsinomayı tespit etme oranı %84.5 iken buna kolposkopinin eklenmesiyle bu oran %96.4'e çıkmaktadır. Bizim alışmamızda kolposkopi ve sitoloji veya kolposkopi ve HPV DNA kombinasyonunun sensitivitesi değerlendirilmese de, tek başına kolposkopinin patolojik bulgu saptamada – zellikle HSIL vakalarında daha anlamlı olarak izlenmiştir.
- 10-Bu veriler ışığında ASCUS ve LSIL grubu yönetimi için patolojik kolposkopik bulgusu yok ise maligniteye yönelim düşük olduğundan iki seri sitoloji tekrarıyla takibi uygun görülmektedir. HSIL grubunun yönetiminde ise çalışma sonuçlarını ve literatür verilerini göz önünde bulundurarak Pap-smear testinin bu tanının optimal değerlendirmesinde yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır. İleri tetkiklerden kolposkopi ve HPV-DNA hastalığın tanımlanmasında güncelliğini korumaktadır.

ÖZET

Sitolojik İncelemede Patolojik Servikal Smear Sonuçlarının Kolposkopi İle Değerlendirilmesi Ve Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması

Çalışmanın amacı anormal Pap smear test sonucu olan hastaları (ASCUS, AGC, LSIL ve HSIL) kolposkopi eşliğinde değerlendirilerek biopsi alınması ve sonuçları sitoloji ile karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 2005 – 2007 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniğinde muayene olan ve anormal Pap smear sonucu olan 86 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tümüne kolposkopi eşliğinde biopsi yapılmış ve ayrılan dört grubun tüm parametreleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu parametreler standart ve değişken olmakla iki kolda karşılaştırılmıştır. Standart parametreler yaş, gravida, parite, partner sayısı ve koitus yaşı, değişken parametreler HPV, sigara ve patolojik kolposkopi bulguları olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 13 paket programında hesaplanmıştır. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılıp anlamlı fark olup olmamasına göre rapor edilmiştir.

Hastaların %46'sında CIN saptanırken, %2'sinde erken evre serviks kanseri rapor edilmiştir. Tüm gruplar saydığımız parametrelerle karşılaştırıldığında sadece koitus yaşı ve patolojik kolposkopi bulguları açısından anlamlı fark ortaya çıkmıştır. ASCUS grubunda en erken koitus yaşı saptanırken ($p<0.01$), patolojik kolposkopi bulguları en çok HSIL grubunda izlenmiştir ($p<0.05$). Ortalama yaş 35 olarak saptanmıştır. Anormal smear sonuçlarının sıralaması ve kolposkopi eşliğinde biopsi ile malignite taramasındaki veriler literatürdeki verilerle benzerdir. En sık smear sonucu olarak ASCUS (%63) değerlendirilmiş, patolojik kolposkopi bulguları en sık HSIL grubunda (%90) saptanmıştır; bu veriler literatürle benzerlik göstermektedir.(38)

Sonuç olarak çalışmada değişken parametrelerin servikal neoplazi etiolojisinde ne kadar önemli olduğu ve aynı zamanda serviks kanseri tanısının sensitivite ve spesifitesinin arttırılabilmesi için tanı yöntemlerinin tek tek yerine kombine olarak uygulanması gerekliliği ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: serviko-intraepitelyal neoplazi, Human Papilloma Virüs, serviks kanseri, kolposkopi.

SUMMARY

Evaluation of cytologically pathologic cervical smear results with colposcopy and comparison with histopathologic results.

The goal of this study is evaluation of patients with pathological pap smear results(ASCUS, AGC, LSIL and HSIL,) by colposcopy, making biopsy in need and compare the results with cytology.

86 patients admitted to Gynecology Clinic, Obstetrics and Gynecology Department, Ankara University were included who applied for routine examination and had abnormal pap smear results between 2005-2007. All patients were evaluated with colposcopy and all the parameters of the 4 subgroups were evaluated statistically. The parameters are evaluated in two groups; standart and variable. Standart parameters are age, gravida, parity, number of the partners, and age of first coitus. Variable parameters are HPV, smoking and pathologic colposcopy. Statistical analysis is done by SPSS 13. The results of the groups are compared and reported.

%46 of the patients were diagnosed as CIN, %2 were as early stage cervical cancer. When all groups were compared on the basis of the mentioned parameters, only the first age of coitus and pathological coplposcopy results differed statistically. The earliest first coitus age was in ASCUS group($p<0.01$) while, pathological colposcopy results were most common in HSIL group($p<0.05$). Mean age of the patients was 35 years-old. Arrangement of abnormal smear results and data from colposcopic malignancy screening are similar with the literature. The most frequent pathological smear result was ASCUS(%63) while the most common pathological colposcopy results were seen in HSIL group, as mentioned in literature.

In conclusion, this study showed that; variable compared parameters are quite important in cervical cancer etiology, and to increase the sensitivity and spesificity of the diagnosis the alternative methods should not be used one by one but in combination.

Key words: cervico-intraepihelial neoplasia, Human Papilloma Virus, cervix cancer, colposcopy

KAYNAKLAR

- 1- Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:672–81.
- 2.- Jones HW. The Bethesda System. *Cancer* 1995;76 (suppl):1914–18.
- 3.- Solomon D, Davey DD, Moriarty A, et al. Bethesda 2001: Terminology for reporting the results of cervical cytology. *JAMA* 2002;285.
- 4.- Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605–10.
- 5.- Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. 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;93:293–9.
- 6.- Wright TC, Jr., Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:962–6.
- 7.- Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities and cervical cancer precursors: Part I: Cytological abnormalities. *JAMA* 2002;284.
- 8.- Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1994;18:421.

- 9.- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32:851
- 10.- USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999;48 (No.RR-10):1–26.
- 11.- Wright TC, Ferenczy AF, Kurman RJ. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994:229–78.
- 12.- Robb JA. The “ASCUS” swamp. *Diagn Cytopathol*. 1994;11:319–20.
- 13.- Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz AT, Manos MM, Scott DR, Kuman RJ, et al. Toward objective quality assurance in cervical cytopathology. Correlation of cytopathologic diagnoses with detection of high-risk human papillomavirus types. *Am J Clin Pathol* 1994;102:182–7.
- 14.- Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285:1500–5.
- 15.- Slawson DC, Bennett JH, Simon LJ, Herman JM. Should all women with cervical atypia be referred for colposcopy: A HARNET study. *J Fam Pract* 1994;38:387–92.
- 16.- Slawson DC, Bennett JH, Simon LJ, Herman JM. Should all women with cervical atypia be referred for colposcopy: A HARNET study. *J Fam Pract* 1994;38:387–92.
- 17.- Kobelin MH, Kobelin CG, Burke L, Lavin P, Niloff JM, Kim YB. Incidence and predictors of cervical dysplasia in patients with minimally abnormal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1998;92:356–9.

- 18.- Eskridge. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:560–6.
- 19- Crum CP, Genest DR, Krane JF, Hogan C, Sun D, Bellerose B, et al. Subclassifying atypical squamous cells in Thin-Prep cervical cytology correlates with detection of highrisk human papillomavirus DNA. *Am J Clin Pathol* 1999;112: 384–90.
- 20- Schoolland M, Sterrett GF, Knowles SA, Mitchell KM, Kurinczuk JJ. The “Inconclusive-possible high grade epithelial abnormality” category in Papanicolaou smear reporting. *Cancer* 1998;84:208–17.
- 21- Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells: Reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer* 2001;93:16–22.
- 22- C, Begneaud WP, Landwehr C. Cervicography combined with repeat Papanicolaou test as triage for low grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1998;92:351–5.19
- 23- Morrow CP, Curtin JP, Tumors of the cervix. In Morrow CP, ‘Synopsis of gynecologic oncology’ 4th ed. New York : Churchill Livingstone : 1993. p. 1134 - 1135
- 24- Raab SS, Geisinger KR, Silverman JF, Thomas PA, Interobserver variability of a Papanicolaou smear diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 653-659
- 25- Poyner EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57:158-164

- 26- Kim TJ, Kim HS, Park IS, Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. *Gynecol Oncol* 1999;73: 348-353
- 27- Pisharodi LR, Ramirez N, The spectrum and significance of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) on Papanicolaou smears. *Acta Cytol* 1994: 38:794-795
- 28- Goff BA, Atanonasoff P, Rice LW, Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992: 79: 101-104
- 29- Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD, Henry MR, Atypical cervical cytology, Colposcopic follow-up using the Bethesda system. *J Reprod Med* 1993: 38:443-447
- 30- Korn AP, Judson PL, Zaloudek CJ. Importance of atypical glandular cells of uncertain significance in cervical cytologic smears. *J Reprod Med* 1998: 43:774-778
- 31- Currie MM, Cason Z, Baliga M, Lemos LB. The significance of atypical glandular cells on Papanicolaou smears: an 8-year follow-up study. *Acta Cytol* 1994;38: 810
- 32- Costa MJ, Kenny MB, Naib ZM, Cervicovaginal cytology in uterine adenocarcinoma and adenocarcinoma: comparison of cytologic and histologic findings. *Acta Cytol* 1991;35:127-134
- 33- Bishop JW, Chevront DA, Elston RJ. Utility of residual AutoCyt cervical cytology samples for image analysis. *Acta Cytol* 1999;43:39-46
- 34- Angel C, DuBeshter B, Lin JY. Clinical presentation and management of stage I cervical adenocarcinoma: a 25 year experience. *Gynecol Oncol* 1992: 44:71-78

- 35- Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, Kasamutsu T, Ohmi K, Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 1985;56:167-172
- 36- Nasu I, Meurer W, Fu YS, Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: a correlation of cytology and histology. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:208-218
- 37- Yeng CA, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics* 1999;103:539-545
- 38- Marie-Helene Maryand , Eliane Duarte – Franco, Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer . *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE* 2007;18:357
- 39- L. Stewart Massad , Yvonne C. Collins , Biopsy Correlates of Abnormal Cervical Cytology Classified Using the Bethesda System , *Gynecologic Oncology* 2001;82:16-522
- 40- Thomas C. Wright, J. Thomas Cox , L. Stewart Massad , 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA* , April 24, 2002 – Vol 287, No. 16

Ek 1.

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAY FORMU

Sayın .

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Jinekolojik Polikliniğinde rutin uygulanan muayeneyi takiben hastalardan rahim ağzı kanser taranması amacıyla örnek alınmaktadır. Sizlere bu bilgileri aktarmakla dünya pratiğinde rahim ağzı kanserinin yaygın bir şekil aldığını belirtmek isterim. Bu kanseri önlemek, zamanında tanısını koymak ve tedavi başarısını arttırmak amacıyla poliklinik şartlarında rutin kontrol zamanı Pap smear – rahim ağzı örneği alınmaktadır. Dünya tıbbında olduğu gibi normal sonuçlarla değerlendirilen hastalar yıllık kontrollerle takip edilmektedir. Fakat şüpheli rahim ağzı görüntüsü veya örneklerde bu alanlardan parça alınıp kolposkopi (kamera sistemi) ile rahim ağzını daha büyütülmüş görüntüsünün incelenmesi yapılmaktadır. Bu yöntemle takip olunursanız ortaya çıkabilecek tüm anormal sonuçları zamanında değerlendirip uygun tedavi yöntemi seçilebilir.

Araştırmaya katıldığınız takdirde size hiçbir zarar verilmeyeceğini, araştırmaya gönüllü katılma hakkına sahip olduğunuzu ve araştırma başladıktan sonra devam etmek istemediğinizde araştırmadan ayrılma hakkına sahip olduğunuzu belirtmek isterim. Muhtemel zarar durumunda siz veya yakınınız bilgi için Dr. Vugar BAYRAMOV'la irtibata geçebilirsiniz. Tel. 05056814358

Çalışma rutin kontrol amaçlı olduğundan yapılacak testler güvencenizi sağlayacak kurum tarafından ödenecektir.

Ben .

Yukarıda adı geçen klinik çalışma ile bilgiler bana sözlü olarak anlatıldı. Sorularım aklımda şüphe bırakılmadan tatmin edici bir şekilde tanıtıldı. Bu çalışmaya hasta olarak kendi arzum ve isteğim dahilinde katılmak istiyorum.

Hastanın Adı Soyadı Tarih İmza

Doktor Adı Soyadı Tarih İmza

Veli Adı Soyadı Tarih İmza