



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

SERVİKOVAJİNAL YAYMALARDA SİTOLOJİK
TANILARIMIZIN DAĞILIMI VE
SİTO-HİSTOPATOLOJİK KORELASYON ANALİZİ
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ 15
YILLIK DENEYİMİ

Dr. Asım Burak GÖZE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin en önemli aşamalarından biri olan asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile yol gösterici olan, hoşgörü ve sabır ile asistanlık sürecini en iyi şekilde geçirmemi sağlayan, uzmanlık tezimi hazırlamamda büyük emeği geçen saygı değer hocam Prof.Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU'na, iyi bir patolog olmam konusunda desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, anlayışlı ve yardımsever tavrıyla hep yanımda olduğunu hissettiğimiz saygıdeğer hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Akgül ARICI'ya, Dr.Öğr.Üyesi Elif ÇETİN'e, Dr.Öğr.Üyesi Faik Alev DERESoy'a, Dr.Öğr.Üyesi Filiz EREN'e, uzmanlık tezimin istatistik analizlerini hesaplarken yardımlarını esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Osman DEMİR hocama, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca sürekli bir aile gibi beraber çalıştığımız, asistanlık sürecini mutlu huzurlu geçirmemi sağlayan her zaman dost olarak gördüğüm laboratuvar görevlilerimiz ve sekreteryamıza, asistanlık sürecimin her aşamasında desteklerini yanımda hissettiğim aileme ve eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

SERVİKOVAJİNAL YAYMALARDA SİTOLOJİK TANILARIMIZIN DAĞILIMI VE SİTO-HİSTOPATOLOJİK KORELASYON ANALİZİ, GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ 15 YILLIK DENEYİMİ

Uterin serviks karsinomları, preinvaziv dönemlerinin uzun olması sebebiyle erken tanınmaları oldukça önemlidir. Serviks karsinomlarında tarama amacıyla kullanılan Pap smear testi, insidans ve mortalite oranlarındaki azalmanın en önemli etkenidir. Fakat Pap (Papanicolaou) smear testi de her bilimsel metodda olduğu gibi doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır. Bu amaçla çalışmamızda merkezimizin servikovajinal sitoloji değerlendirmesindeki durumu, kalite kontrol parametreleri ve korelasyon analizleri ile ortaya konmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda 2003-2018 yılları arasında Bethesda Sistemi temelli değerlendirmiş olduğumuz 22372 testlik servikovajinal yayma serimizi tekrar irdeleyerek Bethesda sistemi temelinde yeniden gözden geçirmiş, biyopsi yapılmış olgular arşivden çıkartılıp histolojik tanılar da yeniden incelenerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Pap smear testi kalite kontrol parametreleri olan EHA (epiteliyal hücre anomalisi), ASC/SIL (atipik skuamöz hücre/skuamöz intraepiteliyal lezyon) oranları, sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ile sitoloji-histoloji korelasyon analizleri uygun istatistiksel analiz yöntemleri uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda,15 yıllık periyod içinde değerlendirilmiş 22372 servikovajinal yaymada, EHA kategorisinde değerlendirilmiş 308 olgu saptadık. EHA oranımız %1,38 idi. Yaymaların tekrar gözden geçirilmesi neticesinde ise EHA saptadığımız olgu sayısı 133'e inerken EHA oranımız %0,59 oldu. İlk analize göre olguların EHA kategorilerine dağılımı; ASC-US (atipik skuamöz hücre-önemi bilinmeyen) 218 olgu (%70,8), ASC-H (atipik skuamöz hücre-HSIL ekarte edilemeyen) 40 olgu (%13), LSIL (düşük dereceli skuamöz intraepiteliyal lezyon) 21 olgu (%6,8), HSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepiteliyal lezyon) 25 olgu (%8,1), SHK (skuamöz hücreli karsinoma) 4 olgu (%1,3) iken revizyondan sonra ASC-US 83 olgu (%62,4), ASC-H 25 olgu (%18,8), LSIL 4 olgu (%3), HSIL 16 olgu (%12) ve SHK 5 olgu (%3,8) şeklindeydi. İlk analize göre EHA tanısı almış 308 olgunun 70'inin biyopsi materyalleri arşivimizde

mevcut idi. Ayrıca histopatolojik tanısı olan ve sitolojik değerlendirmesi benign olan 41 olgu da sitoloji-histoloji korelasyon analizlerine dâhil edilerek toplamda 111 olguda sitoloji-histoloji korelasyon analizi gerçekleştirildi. Korelasyon analizine göre ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve SHK kategorilerinde uyum oranları sırasıyla %6,6, %13,4, %28,6, %100 ve %100 idi. Tüm grubun sitoloji-histoloji korelasyonu %58,6 olarak hesaplandı ($x^2=108,734$ $p<0,001$). Sitolojik değerlendirmenin revizyonundan sonra sitoloji-histoloji korelasyonu 108 olguda tekrarlandığında aynı sırayla her bir kategorideki uyum oranları %18,2, %28,6, %100, %100 ve %100 olarak hesaplandı. Revizyone analizde ortaya çıkan benign grubun uyum oranı da %100 olarak hesaplandı. Tüm grubun sitoloji-histoloji korelasyonu %87 idi ($x^2=142,325$, $p<0,001$). İlk ve ikinci sitolojik değerlendirmemizin korelasyon analizinde ise SHK ve benign kategorilerde %100 uyum görülürken HSIL, LSIL ASC-H ve ASC-US kategorilerindeki uyum oranları sırasıyla %60, %14,3, %57,5 ve %33,9 idi. Tüm grubun uyum oranı ise %45,8 olarak hesaplandı ($x^2=714,171$, $p<0,001$). Çalışmamızda ASC/SIL oranı ilk değerlendirmemize göre 5,2 iken sitolojik tanılarının revizyonundan sonra 4,3'e geriledi. ASC/SIL oranlarının yıllar içinde değişimine bakıldığında ise ilk sitolojik analiz temelinde en yüksek ASC/SIL oranı 2016 yılında 18 olarak hesaplanırken en düşük olarak 2011 yılında 0,33 olarak izlendi. Revizyone sitolojik analiz temelinde ise en yüksek 2015 yılında 20 iken en düşük 2006 yılında 0,33 değerindeydi. Çalışmamızda ilk ve revizyone değerlendirmelerimize göre Pap smear testinin sensitivitesi %100 idi. Spesifite ise ilk analize göre %47,1 iken revizyone sitolojik analizde bu oran %83,3'e yükseldi. Yine çalışmamızda Pap smear testinin PPD'i ilk analizimize göre %34,3 iken revizyone sitolojik analizde %63,2'ye yükseldi. NPD de her iki analizde %100 olarak hesaplandı.

EHA oranları dünyada özellikle kültürel ve ekonomik nedenli olmak üzere büyük değişkenlikler göstermektedir. Ülkemizde EHA oranları Avrupa, Amerika, Uzak Doğu Asya ile Afrika'ya göre belirgin derecede daha düşük kalmakta Orta Doğu coğrafyası ile yakın benzerlikler göstermektedir. Ülkemizde bölgeler arasında dahi farklılıklar söz konusudur. Bu sebeplerden dolayı EHA oranı değişken olabildiğinden ASC/SIL oranı kalite yönetimi açısından daha net bir veri sunmaktadır. Sitoloji-histoloji korelasyonu ise servikovajinal yayma değerlendirmesinin sorgulanmasında daha da büyük değere sahiptir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, literatürle uyumlu olacak şekilde, servikal skuamöz lezyonların derecesi arttıkça sitoloji-histoloji korelasyonu ve testin

sensitivitesi artmaktadır. ASC/SIL oranlarımız hem önerilen değere hem de literatür verilerine göre beligin derecede daha yüksek idi. Bunun sebebi sorgulandığında, 15 yıllık süreç içerisinde bireysel olarak servikovajinal sitoloji değerlendirmesinde deneyim farklılığı yanında farklı uzmanların bu süreç içerisinde değerlendirme yapmış olması ve her birinin de hem deneyim hem de servikovajinal yayma değerlendirmesine yaklaşım farklılıklarının bulunması önemli etkenler olarak düşünülmüştür. Yıllara göre de hem EHA hem de ASC/SIL oranlarına bakıldığında büyük farklılıkların olması bu düşünceyi destekler niteliktedir. ASC-US kategorisinin merkezimizde özellikle 2014, 2015 ve 2016 yıllarında diğer yıllara göre daha kolayca verildiği görülmektedir. Servikovajinal sitoloji değerlendirmesinde kalitenin yükselmesi ve bunun devamlılık göstermesi için kalite kontrol parametrelerinin yıllık olarak düzenli yapılması, uyumsuzlukların olgu bazında değerlendirilerek analiz edilmesi, hataların saptanması ve buna göre eğitim planlarının yapılması ve uygulanması önemlidir. Servikovajinal sitoloji değerlendirmesinin angarya olarak görülmemesi ve rutin patoloji/sitoloji pratiğinde ilgi alanına göre uzmanlaşma da kalitenin yükselmesinde önemli rol oynayacaktır.

Anahtar kelimeler; Pap smear, servikovajinal yayma, epitelial hücre anomalisi, ASC, SIL, uterin serviks.

ABSTRACT

THE DISTRIBUTION OF CYTOLOGICAL DIAGNOSES IN CERVICOVAGINAL SMEARS AND CYTO-HISTOPATHOLOGICAL CORELATION ANALYSIS, THE 15 YEARS EXPERIENCE OF GAZİOSMANPASA UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Early diagnosis of uterine cervical carcinoma is very important because of the long preinvasive periods. Pap smear test used for screening in cervical carcinomas is the most important factor in decreasing incidence and mortality rates. However, Pap (Papanicolaou) smear test also needs to be verified as with any scientific method. For this purpose, the status of our center in cervicovaginal cytology evaluation, quality control parameters and correlation analyzes were tried to be revealed through this study.

In our study, we reviewed our series of 22372 cervicovaginal smears screened on the basis of The Bethesda System between 2003-2018. The cases performed procedures of biopsy/surgical resection were selected from the archive and histological diagnoses were reviewed. The quality control parameters of Pap smear test; rate of ECA (epithelial cell abnormality), rate of ASC/SIL (atypical squamous cell/squamous intraepithelial lesion), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and cytology-histology correlation analyses were applied.

In our study, we detected that 308 cases had been evaluated in the category of ECA in 22372 cervicovaginal smears within the 15-years period. Our rate of ECA was 1,38%. After the review of smears with ECA, the number of cases with ECA and the rate of ECA were decreased to 133 and 0,59%, respectively. According to the first analysis, the distribution of 308 cases with abnormal cytology into ECA categories as follows; ASC-US (atypical squamous cell-unknown significance) 218 cases (70,8%), ASC-H (atypical squamous cell-HSIL can not be excluded) 40 cases (13%), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) 21 cases (6,8%), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) 25 cases (8,1%) and SCC (squamous cell carcinoma) 4 cases (1,3%). After the revision, distribution of 133 cases with abnormal cytology into ECA categories was follows; ASC-US 83 cases (62,9%), ASC-H 25 cases (18,9%), LSIL 4 cases (3%), HSIL 16 cases (12,1%) and SCC 5 cases (3,8%). According to the first

analysis, biopsy/resection materials of 70 of 308 patients with ECA were available in the archive. In addition, 41 cases with benign cytology and histology were included in cytology-histology correlation analysis. The cytology-histology correlation analyses were performed in 111 cases. According to the correlation analysis, compliance rates in the ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL and SCC categories were 6,6%, 13,4%, 28,6%, 100% and 100%, respectively. Cytology-histology correlation of the whole group was calculated as 58,6% ($\chi^2=108,734$ $p<0,001$). When correlation analyses were repeated in 108 patients after the revision, the compliance rates in each category in the same order were calculated as 18,2%, 28,6%, 100%, 100% and 100%. The compliance rate of the benign group in the revised analysis was calculated as 100%. Cytology-histology correlation of the whole group was 87% ($\chi^2=142,325$, $p<0,001$). In the correlation analyses of our first and second cytological evaluations, there was 100% agreement (repeatability) in SCC and benign categories, while the compliance (repeatability) rates in HSIL, LSIL ASC-H and ASC-US categories were 60%, 14,3%, 57,5% and 33,9%, respectively. The compliance rate of the whole group was calculated as 45,8% ($\chi^2=714,171$, $p<0,001$). In our study, the ASC/SIL ratio was 5,2 according to our initial evaluation and this rate decreased to 4,3 after revision of cytological evaluation. When the change in ASC/SIL ratios over the years is considered, the highest ASC/SIL ratio was calculated as 18 in 2016 on the basis of the first cytological analysis and the lowest in 2011 was 0,33. On the basis of revised cytological analysis, the highest rate was 20 in 2015 while the lowest rate was 0,33 in 2006. In our study, the sensitivity of the Pap smear test was 100% according to both of the analyses. Specificity was 47,1% in the first analysis, whereas this rate increased to 83,3% in revised cytological analysis. In our study, the PPV of Pap smear test increased from 34,3% to 63,2% after the revision. The NPV according to the both analyses were 100%.

ECA rates vary widely around the world, especially for cultural and economic reasons. In our country, ECA rates are significantly lower than those in Europe, America, Far East Asia and Africa and show close similarities with the Middle East geography. In our country, there are differences even between regions. Because of these reasons, ECA rates can be variable. ASC/SIL ratio provides a clearer data for quality management. Cytology-histology correlation has an even greater value in questioning cervicovaginal smear assesment. According to the results of our study, as the degree of cervical squamous lesions increases, cytology-histology correlation and

sensitivity of the test increase in accordance with the literature. Our ASC/SIL ratios were significantly higher than both the recommended value and the literature data. When the reason for this was questioned, it was considered as an important factor that different experts with different experience and approach had made cervicovaginal smear assessment in the 15-year period. Considering both ECA and ASC/SIL ratios over the years, there were great differences that support this idea. It was seen that ASC-US category was given more easily in our center especially in 2014, 2015 and 2016 compared to other years. In order to improve the quality and to ensure the continuity, it is important that the quality control parameters are regularly made annually, the discrepancies are evaluated on a case-by-case basis, errors are detected and training plans are made accordingly. Pap smear assessment should not be seen as an undesirable working and specialization in the field of pathology/cytology will also play an important role in quality improvement.

Key words; Pap smear, cervicovaginal smear, epithelial cell abnormality, ASC, SIL, uterine cervix.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. UTERİN SERVİKS ANATOMİSİ.....	3
2.2. UTERİN SERVİKS EMBRİYOLOJİ.....	4
2.3. UTERİN SERVİKS HİSTOLOJİSİ.....	4
2.4. UTERİN SERVİKS PATOLOJİLERİ.....	8
2.5. SERVİKAL PREMALİGN-MALİGN LEZYONLARIN PATOGENEZİ.....	25
2.6. SERVİKAL PREMALİGN VE MALİGN NEOPLASTİK LEZYONLARIN TANISI.....	32
2.7. SERVİKAL NEOPLAZİLERE KLİNİK YAKLAŞIM.....	50
3. MATERYAL VE METOD.....	63
4. BULGULAR.....	65
5. TARTIŞMA.....	103
6. SONUÇLAR.....	126
7. ELEŞTİRİ VE ÖNERİLER.....	129
11. KAYNAKLAR.....	131

KISALTMALAR

PAP	:Papanicolaou
HPV	:Human Papilloma Virüs
ESK	:Endoservikal Küretaj
ASC-US	:Önemi Belirlenmeyen Atipik Skuamöz Hücre
ASC-H	:Atipik Skuamöz Hücre-Yüksek Dereceli Skuamöz Lezyon Dışlanamaz
LSIL	:Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
HSIL	:Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
AGH	:Atipik Glandüler Hücre
AGUS	:Önemi Belirlenemeyen Atipik Glandüler Hücre
AIS	:Adenokarsinoma in-situ
SHK	:Skuamöz Hücreli Karsinoma
CIN	:Servikal İntraepitelyal Neoplazi
SKB	:Skuamo-kolumnar bileşke
TZ	:Transformasyon Zonu
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
ACS	:Amerikan Kanser Derneği
ACOG	:Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
IARC	:Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
NCI	:Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
ÇKSE	:Çok Katlı Skuamöz Epitel
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
PMNL	:Polimorfnüveli Lökosit
İMSE	:İmmatür Metaplastik Skuamöz Epitel
MSE	:Metaplastik Skuamöz Epitel
EKE	:Endoservikal Kolumnar Epitel
LEEP	:Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
CIS	:Karsinoma İn-Situ
EHA	:Epiteliyal Hücre Anomalisi
PPD	:Pozitif Prediktif Değer
NPD	:Negatif Prediktif Değer
GLOBOCAN	:Global Kanser Gözlem Ajansı

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1	70
Tablo 2	71
Tablo 3	71
Tablo 4	72
Tablo 5	73
Tablo 6	74
Tablo 7	74
Tablo 8	75
Tablo 9	75
Tablo 10	76
Tablo 11	76
Tablo 12	77
Tablo 13	77
Tablo 14	78

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 1.....	79
Grafik 2.....	79
Grafik 3.....	80
Grafik 4.....	80
Grafik 5.....	81
Grafik 6.....	81
Grafik 7.....	82
Grafik 8.....	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.....	4
Şekil 2.....	26
Şekil 3.....	29
Şekil 4.....	31

..



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1.....	6
Resim 2.....	8
Resim 3.....	17
Resim 4.....	17
Resim 5.....	18
Resim 6.....	20
Resim 7.....	23
Resim 8.....	24
Resim 9.....	34
Resim 10.....	42
Resim 11.....	44
Resim 12.....	44
Resim 13.....	45
Resim 14.....	45
Resim 15.....	46
Resim 16.....	47
Resim 17.....	48
Resim 18.....	48
Resim 19.....	49
Resim 20.....	50
Resim 21.....	83

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 22.....	83
Resim 23.....	84
Resim 24.....	84
Resim 25.....	85
Resim 26.....	85
Resim 27.....	86
Resim 28.....	86
Resim 29.....	87
Resim 30.....	87
Resim 31.....	88
Resim 32.....	88
Resim 33.....	89
Resim 34.....	89
Resim 35.....	90
Resim 36.....	90
Resim 37.....	91
Resim 38.....	91
Resim 39.....	92
Resim 40.....	92
Resim 41.....	93
Resim 42.....	93

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 43.....	94
Resim 44.....	94
Resim 45.....	95
Resim 46.....	95
Resim 47.....	96
Resim 48.....	96
Resim 49.....	97
Resim 50.....	97
Resim 51.....	98
Resim 52.....	98
Resim 53.....	99
Resim 54.....	99
Resim 55.....	100
Resim 56.....	100
Resim 57.....	101
Resim 58.....	101
Resim 59.....	102
Resim 60.....	102

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde malign neoplaziler kardiyovasküler sistem hastalıklardan sonra ikinci en sık ölüm sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır(1). Kanser hepimiz için korkutucu bir hastalık olmaya devam etmektedir. Modern tıbbın gelişmesi ve ilerlemesi, kanserlerin sebeplerinin anlaşılmasına ve gelişmiş tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Hepsinden de önce kanserlerin daha erkenden ve daha yüksek bir doğrulukla tanınmasını sağlamıştır. Şüphesiz ki önümüzdeki dönemde daha da erken evrelerde ve çok daha yüksek bir isabet oranı ile kanserler hatta kanser öncüsü lezyonlar tanınacaktır. Modern tıbbın bu gücü 1940'lerden itibaren uterin serviksiz kanserlerinde yoğun olarak deneyimlenmiş ve artan bilgi birikimi ile gelişen teknolojiler sayesinde bu sefer de kanser öncüsü lezyonlarında yoğun olarak deneyimlenmeye giderek artan bir yoğunlukta devam etmektedir. Tüm organ malign neoplazmlarında en önemli sorun tümörlerin en erken aşamada saptanması sorunudur. Tedaviler ne kadar ilerlese de değişmeyen hedef kanserin erken evrede hatta daha kanser olmadan önceki aşamalarda saptanması ve kür şansının kaçırılmamasıdır. Uterin serviksiz preneoplastik lezyonları bu durumun en güzel örneğini teşkil etmekte ve tıp alanındaki tüm sağlık çalışanlarının gözleri önünde devamlı olarak yaşanmakta ve tecrübe edilmeye devam etmektedir. Tıp öğrencileri ve araştırma görevlileri için bu alan hem teorik hem de uygulama ile yaşanarak tecrübe edilmektedir. Uterin serviksiz diğer organlara göre biyopsi alınması için kolay ulaşılabilir olması ve prekanseröz lezyonlarının uzun bir zaman periyodunda kansere ilerlemeden intraepitelyal neoplazi (displazi) aşamasında seyretmesi erken tanı açısından paha biçilemez bir avantajdır(2). Bu avantajın iyi kullanılması hem toplumun ve bireyin eğitimi hem de ilgili alanda çalışan hekimler ile sağlık çalışanlarının yüksek tecrübede olmalarını sağlayacak ciddi bir genel tıp ve tıpta uzmanlık eğitimi ile mümkündür.

Burada tez çalışmamızda 2003-2018 yılları arasında merkezimizin kuruluşundan bu yana Bethesda Sistemi temelli olarak değerlendirmiş olduğumuz servikovajinal yaymalardaki sitolojik bulgularımızı tekrar gözden geçirerek, biyopsi sonuçları ile uyumlarını analiz ederek ve kalite kontrol parametrelerini uygulayarak merkezimizin servikovajinal sitoloji değerlendirmesindeki durumunu analiz etmiş bulunuyoruz. Sonuçlarımızdan durumumuzun ne olduğunu görmeyi, eksiklerimizi saptamayı, kalite kontrol parametrelerini bundan sonra düzenli olarak ölçerek eksik ve

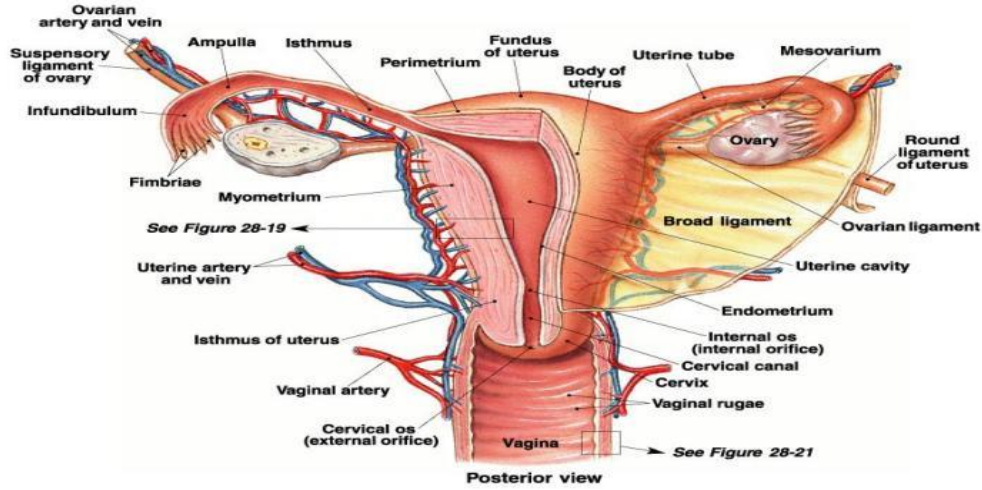
hatalı olduğumuz konularda hızla düzeltici ve önleyici tedbirler alarak merkezimizin servikovajinal sitolojide daha iyi duruma getirmeyi hedefliyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERİN SERVİKS ANATOMİSİ

Uterin serviks uterusun dar, silindirik, fibrömskuler yapıdaki segmentidir. Latince’de boyun anlamına gelen serviks, uterusun en alt bölümü olup 2-3 cm uzunluğunda uterusu vajenle birleştiren dar bir kanal şeklindeki yapıdır. Vajinanın içine doğru çıkıntı yapan kısmına *porsiyö vajinalis*, vajinanın üstünde kalan kısmına ise *porsiyö supravajinalis* denir. Uterus ve serviksin birleşim noktası *isthmus* olarak bilinir. Bu alanda lümen hafif daralır. Uterin serviks önde mesaneden yağ dokusu ile ayrılmıştır. Uterin serviks yanlarda broad ligamanı ve parametrium ile pelvik tabana bağlanır. Vajinal kavite içinde uterin serviksi çevreleyen boşluğa *vajinal forniks* adı verilir. Porsiyö vajinalis ile lateral vajinal duvarlar arasındaki kısımlar *lateral forniksler*, porsiyö vajinalis ile ön ve arka vajinal duvarlar arasındaki boşluklara ise sırasıyla *anterior ve posterior forniksler* denir. Uterin serviks vajinal boşluğa *eksternal os* aracılığı ile açılır. Servikal kanal anatomik eksternal ostan internal osa uzanarak uterin kaviteye bağlanır. Histolojik *internal os* ise endoservikal kanaldan endometrial kanala geçişin olduğu yerdir. Serviksin kanlanması, *A.hypogastrica* ’nın bir dalı olan, *A.uterina* ’nın servikal ve vajinal dallarından olur (Şekil 1). Uterin serviks ağrı duyusu lifleri ve parasempatik liflerini *sakral plexustan (S2-S4)* alır. Endoserviks sempatik ve parasempatik lifler açısından daha zengindir. Servikal lenfatik drenaj primer ve sekonder grup lenf düğümlerine olur. *Primer grup lenf düğümleri*; parametrial, paraservikal (üretral), obturator, hipogastrik, eksternal iliyak ve sakral lenf düğümlerinden, *sekonder grup lenf düğümleri*; inguinal, periaortik ve ortak iliyak lenf düğümlerinden oluşur. Lenfatik drenaj yolu serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde önemlidir(2,3).



Şekil 1: Uterin Serviks Anatomisi (2).

2.2. UTERİN SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ

Kadın genital kanalı iki embriyolojik yapıdan gelişir. Birincisi sölomik mezoderm kökenli *Müllerian duktus* (*paramezonefrik kanal*) diğeri ise *ürogenital sinüstür* (4). Müllerian duktuslar kaudal kısımlarında füzyona uğrayarak *uterovajinal taslağı* meydana getirirler. Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst 1/3'ü bu taslaktan gelişir. Porsiyö vajinalis, çok katlı skuamöz epitelle döşeli olup temelde vajen epiteli ile özdeşdir. Gestasyonun 21. haftasında uterus ve vajen tam olarak oluşmuştur. Yirmisekizinci haftadan doğuma kadar olan süreçte uterusun hacmi iki katına çıkar. Ancak prenatal serviksi yetişkin serviksinin aksine orantısız olarak büyür ve organın uzun ekseninin 2/3'den fazlasını oluşturur. Bu dönemdeki serviks/korpus orantısızlığı çocukluk döneminde de devam eder (4).

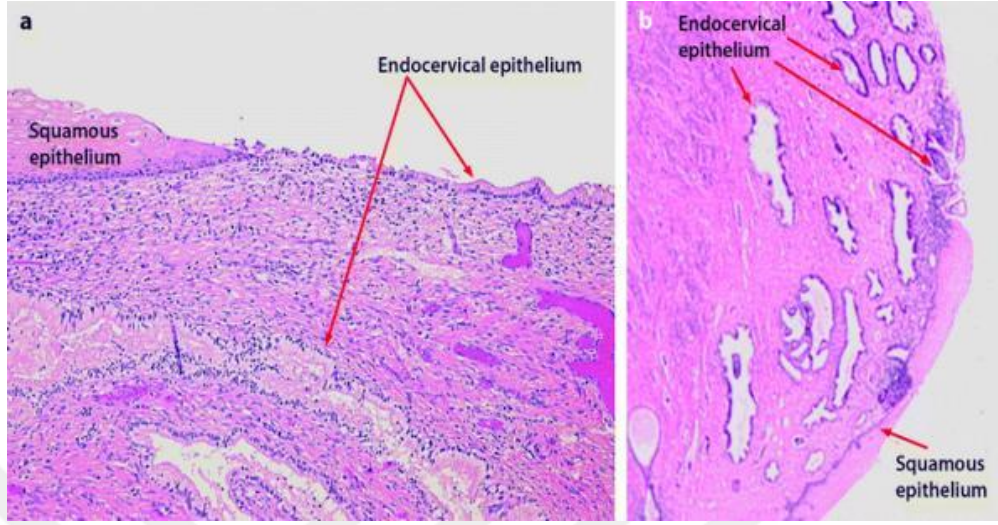
2.3. UTERİN SERVİKS HİSTOLOJİSİ

Uterin serviks lümeni iki tip epitelle döşelidir. Bunlar, çok katlı skuamöz epitel ve kolumnar epitelidir (4). Porsiyö vajinalis nonkeratinize, glikojen içeren *çok katlı yassı epitelle* (ÇKYE) döşelidir. ÇKYE, altındaki stromadan bazal membranla ayrılır. ÇKYE sırasıyla *bazal*, *parabazal*, *intermediate* ve *süperfisiyel* olarak adlandırılan matürasyonun ve diferansiyasyonun farklı aşamalarını temsil eden hücre tabakalarından oluşur. Bazal hücre tabakası aktif mitozun olduğu kattır. Parabazal hücre tabakası iri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşur. İntermediate hücre tabakası sitoplazmaları glikojenden zengin, vakuollü hücrelerden oluşur. Bazal tabakadan süperfisiyel tabakaya

doğru gittikçe hücrelerin sitoplazmalarında artma, çekirdek büyüklüğünde dolayısıyla protein içeriğinde azalma görülür. Süperfisiyel hücre tabakasında hücreler geniş sitoplazmalı, küçük çekirdeklidir. Süperfisiyel tabakanın kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar. İntermediate ve süperfisiyel tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi-siyah renge boyanır. Glikojenin boyanması, Schiller testinin temelini oluşturur. Endoservikal kanal, çekirdekleri koyu boyanan, yüksek kolumnar biçimli epiteliyal hücrelerin tek hücre katlı tabakasından oluşur. İnspeksiyonda damardan zengin, çarpıcı kırmızı renkli bir alan olarak görülür. İnce, tek katlı hücre tabakası alttaki damardan zengin stromanın daha kolayca görülmesine izin verir. *Endoservikal kolumnar epitel* (EKE) tabakası stromaya, *endoservikal kript (endoservikal gland)* oluşumuyla sonuçlanan çok sayıda invajinasyonlar oluşturur (Resim 1). Bu glandlar uterin serviksi ve vajinayı nemlendiren ve kayganlaştıran mukus üretir. EKE üst sınırında, uterin korpus endometriumu ile kaynaşır. Alt sınırında ise *skuamokolumnar bileşkeyi* (SKB) oluşturmak üzere ÇKYE ile karşılaşır. Zaman zaman EKE polipoid şekilde prolifer/rejenere olarak eksternal ostan dışarı çıkar. Kolumnar epitel glikojen üretmediğinden lugol solüsyonu uygulamasından sonra renk değişimi olmaz veya ince bir film tabakası şeklinde iyot solüsyonu ile hafifçe rengi değişmiş şekilde izlenir. SKB keskin bir sınır olarak görülür (5).

SKB'nin eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, doğum ve gebelik gibi çeşitli durumlara bağlı olarak değişir. Çocuklukta ve perimenarşta, hemen eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reproduktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Uterin serviksin de büyümesi ile endoservikal kanal uzar. Bu olay, EKE'in, porsiyö vajinalisin özellikle ön ve arka dudaklarına eversiyonuna yol açar ve bu durum *ektropiyon* olarak adlandırılır. Bu nedenlere reproduktif çağda ve gebelik sırasında SKB, ektoservikte eksternal ostan uzakta yerleşimlidir. Dışa dönen EKE vajenin asidik ortamı karşılaşır ve bu durum kolumnar epitelde harabiyete yol açar. Buna yanıt olarak gelişen *metaplastik skuamöz epitel (MSE)* kolumnar epitelin yerini alır. Kadın reproduktif dönemden perimenopozal döneme doğru ilerlerken SKB'nin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru geri gelmeye başlar. Menopozun başlamasından sonra serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak SKB'nin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine

doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında SKB, endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve bu nedenle sıklıkla inspeksiyonda görülemez (5).



Resim 1. Uterin serviksin histolojisi. Ektoserviks ve endoserviksin görünümü (5).

2.3.1. Skuamokolumnar Bileşke (SKB) ve Transformasyon Zonu (TZ)

SKB, EKE ile ektoservikal ÇKYE'in karşılaştığı yerdir. Metaplastik değişiklikler geçirmemiş yani intrauterin dönemdeki ve yenidoğanın serviksinde görülen SKB'ye *orijinal SKB* denir. Metaplazi, orjinal SKB'nin iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerlemesine neden olur. Bu yeni oluşan sınıra ise *fizyolojik SKB* denir (5). Orjinal SKB ile fizyolojik SKB arasındaki bu sürekli değişim bölgesine *transformasyon zonu (TZ)* denir. Bu bölge orijinal SKB sınırı ile metaplazi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan yeni SKB arasında kalan alan şeklinde tarif edilir. Bu bölge, mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için mutajenik ve karsinojenik etkilere karşı oldukça hassastır (3).

2.3.2. Skuamöz Metaplazi

Servikte metaplastik olay, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve benign karakterde bir olaydır. Servikal preneoplazi/neoplaziye götüren tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan TZ'undan gelişir (6). *Metaplazi*, matür bir dokunun yerini başka tipte matür bir dokunun almasıdır. Skuamöz metaplazide ilk olay EKE'in vajen ortamına ekspozite alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak, subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır. Bu rezerv hücreler

çoğalır ve ince, tabaka oluşturmayan, çok hücreli immatür skuamöz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak üzere farklılaşırlar. *İmmatür metaplastik skuamöz epitel (İMSE)* hücreleri glikojen içermez ve bu nedenle lugol solüsyonu ile kahverengi-siyah renge boyanmazlar. Aynı anda birçok İMSE odakları ortaya çıkabilir. İMSE ortaya çıktıktan sonra iki süreçten birine yönelir. Kadınların büyük çoğunluğunda matür, sıralı, glikojen depolayan, pratik olarak her bakımdan ektoservikal ÇKYE'e benzeyen MSE gelişir. Lugol solüsyonu uygulanması sonrasında bu alan kahverengi-siyaha boyanır. MSE ile duktus ağızları tıkanan endoservikal kriptlerin retansiyon kistlerine, *Naboth kistleri* denir. Kistlerin içinde kalan EKE mukus salgılamaya devam eder ve büyük boyutlara ulaşabilen kistler ortaya çıkar. Kadınların çok küçük bir kısmında İMSE, *Human Papilloma virüsü (HPV)* ile infeksiyon sonucu displastik epiteliyal değişiklikler gösterebilir.

Metaplazi, nükleus ve sitoplazmadaki değişiklikler ve hücrelerarası ilişkilerdeki farklılaşmalar ile immatür formdan matür forma dönüşüncüye kadar dört evreden geçer. Uterin servikste görülen metaplastik süreç, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik bir olaydır. Ancak günümüzde servikal preneoplazi/neoplaziye giden tüm değişikliklerin, metaplastik süreç ile oluşan TZ'undan geliştiği bilinmektedir. Metaplazi sürecinde mutajenik/karsinojenik faktörler ile (onkojenik virüsler gibi) karşılaşıldığında preneoplastik hücresel değişiklikler ortaya çıkabilir. Viral DNA, konak DNA'sına integre olduğunda hücreye ölümsüzlük kazandırarak hücreyi devamlı hücre siklusunda tutan ve hücreyi yeniden programlayan, morfolojik olarak da hücrede displastik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olan bir dizi kompleks değişiklikler meydana gelir. Yüksek riskli onkojenik HPV tipleri ile oluşan preneoplastik değişikliklerin bir kısmı progresyona uğrayarak serviks kanseri gelişimine neden olurlar (7).

Metaplazide evreler aşağıdaki gibidir:

Evre 1: Kolumnar hücreler müköz kılıflarını kaybeder, kısalır ve genişlerler. Subepitelyal bölgede yer alan stromal hücrelerde ise artmış bir aktivite vardır (Resim 2A).

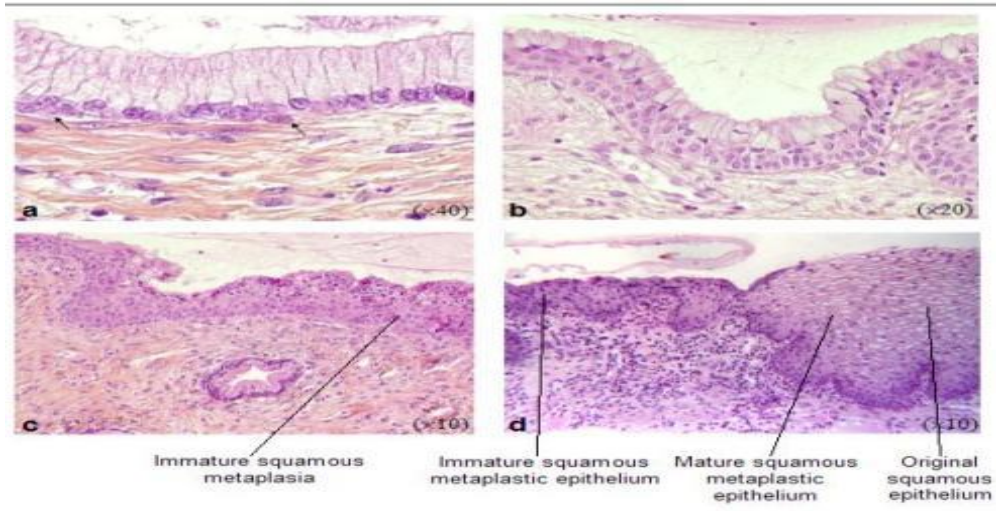
Evre II: *Subsilindirik hücreler* proliferer olur ve silindirik epitel altında çok sıralı bir primitif hücre tabakası oluştururlar. Bunlar iri çekirdekli uniform, yuvarlak,

oval veya böbrek şeklinde, ince granüler kromatinli, sitoplazmaları az, bazen vakuollü ve sınırları belirgin olmayan hücrelerdir (Resim 2B).

Evre III: Tek sıralı bazal hücre tabakası belirginleşir. Bunun üstünde çok sıralı, uniform, sitoplazmaları daha eozinofilik, hücre sınırları daha belirgin immatür skuamöz epitelyum hücreleri ortaya çıkar. Orijinal skuamöz epitelin tipik katmanları henüz seçilemez. Bütün epitel sıralarında hücre tipi aynı olup parabazal hücrelere benzerler. Yüzeyde endoservikal epitel kalıntıları bazen korunmuş olarak görülebilir. Silindirik ve metaplastik elemanların bir karışımı şeklinde görülen bu evre *immatür skuamöz metaplazi evresi* olarak adlandırılır (Resim 2C).

Evre IV: Farklılaşma ve matürasyon ilerledikçe orijinal skuamöz epitele daha çok benzeyen bir skuamöz epitel ortaya çıkar. Bu evre *matür skuamöz metaplazi* olarak adlandırılır (Resim 2D).

Sonuç olarak, uterin servikte skuamöz epitel metaplazisi, prodüktif çağdaki tüm kadınlarda rastlanan fizyolojik bir süreçtir. Sitolojik ve/veya histolojik olarak saptanması bir patolojiye işaret etmez (6).



Resim 2. Servikte Skuamöz Metaplazi. **A;**Oklar subkolumnar rezerv hücreleri göstermektedir. **B;**İki sıra halinde rezerv hücre hiperplazisi. **C;** İmmatür MSE oluşturan rezerv hücre proliferasyonu. **D;** Matür MSE orijinal skuamöz epitel ile neredeyse ayırtedilemez (6).

2.4. UTERİN SERVİKS PATOLOJİLERİ

Uterin serviks anatomik lokasyonu, fizyolojisi ve fonksiyonu gereği birçok hasar ve hastalık oluşturma potansiyeli olan zararlı uyarının hedefi durumundadır. Bu uyarıların büyük kısmı geçici hasar ve hastalık durumu yaratırken diğer birçok

uyaranın ciddi, kalıcı sekellere yol açabilen hastalık tabloları meydana getirdiği izlenmektedir. Polipoip görünümdeki lezyonların bir kısmı gerçek neoplastik bir polip olmaktan ziyade dinamik bir süreç olan TZ'nun skuamöz metaplazi sürecine bağlı olarak endoservikal glandların kistik dilatasyonu neticesinde gelişen lezyonlardır. Bunun gibi birçok reaktif ve infeksiyöz/inflamatuvar süreçlerin yol açtığı lezyonlar söz konusu olup bunların bir kısmı neoplastik lezyonları taklit edebilir (5).

2.4.1. Nonneoplastik Patolojiler

2.4.1.1. Servikal İnflamasyonlar-İnfeksiyonlar

Gelişim sırasında, endoserviksin mukus salgılayan kolumnar epitel ve ektoserviksi örten skuamöz epitelserviksin eksternal os'unda karşılaşılır. Ektoserviks dış etkenlere daha açık olup, kontrol muayenelerde ektoserviksteki bir anormallik kolaylıkla saptanabilmektedir. Oysa endoserviks, çıplak gözle izlenemez. Çoğu genç kadında, zamanla endoserviksin kolumnar epitel ektoservikse doğru ilerleme gösterir. Bu şekilde skuamokolumnar bileşke ektoservikse iner. Dış etkenlere açık olan mukus salgılayan epitelde kızarıklık ve nemli bir görünüm izlenir ve yanlış olarak servikal erozyon olarak adlandırılır. Gerçekte ise bu durum, yetişkin kadınlarda normal değişikliklerin bir sonucudur. Serviksteki infeksiyöz etkenler neticesinde gelişen metaplazi sonucu, MSE glandların ağızlarını tıkar ve mukus içerikli Nabothi kistleri adı verilen yapılar oluşur. Mikroskopik olarak, dokuda plazmositler ve mononükleer hücrelerin yanı sıra, seyrek olarak polimorfların oluşturduğu yaygın bir subepitelial iltihabi hücre infiltrasyonu görülür.

Serviksteki inflamatuvar değişiklikler çok sık olup mukopürülan veya pürülan bir akıntı ile ortaya çıkarlar. Akıntıdan alınan örneğin sitolojik incelemesinde lökositler, reaktif atipi gösteren epitel hücreleri ve bazen de mikroorganizmalar izlenir. Bu inflamatuvar değişiklikler infeksiyöz ve non-infeksiyöz olmak üzere ikiye ayrılır. Sitolojik incelemede, inflamatuvar değişikliklerden bağımsız olarak vajinada daima mikroorganizmalar bulunduğundan infeksiyöz servisitleri non-infeksiyöz servisitlerden ayırt etmek güçtür. Etkenler genellikle endojen kaynaklı olup, büyük kısmı mevcut vajinal aerob ve anaeroblar, streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar ve E. coli gibi mikroorganizmalardır. Daha spesifik olanlar ise gonokoklar, klamidy, mikoplazma, kandida türleri, ve Herpes simpleks'dir. Bu mikroorganizmalardan birçoğu cinsel yolla geçiş göstermektedir. Bu patojenler arasında klamidy gonoreal infeksiyonlardan daha

sık izlenmektedir ve cinsel yolla geçiş gösteren servisitlerin %40'ından sorumludur. Serviksin herpes infeksiyonları, doğum kanalında anneden bebeğe geçme riski gösterdiğinden ayrı bir öneme sahiptirler ve bazen bebekte ciddi, ölümlü sonuçlanabilen sistemik herpetik infeksiyona yol açarlar. Servisit sıklıkla rutin muayenede ya da şiddetli lökore nedeniyle dikkat çeker. Akıntıdan alınan kültür sırasında çok dikkatli olunması gerekir çünkü mikroorganizmalar zaten ortamda bulunmaktadır. Lezyon şiddetli ise sitolojik incelemede görülen inflamatuvar değişiklikler karsinomdan ayırt etmede sorun yaratabilir (5).

2.4.1.2. Servikal Polipler ve Kistler

Stromal veya glandüler epitel ile çevrili fibromüsküler stromal çekirdeğin serviks epitelinden daha kabarık olmasına servikal polip denilmektedir. Daha sık olarak 5. dekatta ve multipar hastalarda görülür ve reproduktif dönemde sıklığı %2-5 arasında değişir. Daha sıklıkla endoservikal kanaldan köken alan servikal poliplerin oluşum mekanizmaları ile ilgili kesin bir hipotez saptanmamış olmakla birlikte kronik inflamasyon yada hormonal stimulus nedeni ile oluşan lokal cevap, servikal ostaki salgı bezlerinin tıkanması ve genetik etkenler ön planda olarak düşünülmektedir. Servikal poliplerde primer malignite oldukça nadir olup, genellikle asemptomatiklerdir. Semptomatik olan servikal poliplerde intermenstural, postkoital veya postmenapozal kanamalar en sık karşılaşılan semptomlardır. Servikal poliplerde saptanan patolojik değişiklikler sıklıkla endometriyal kökenli olduğundan ve primer malignite ihtimalinin az olması nedeniyle servikal poliplere klinik yaklaşım konusunda halen fikir birliği sağlanamamıştır. Sadece semptomatik olması halinde servikal poliplerin eksizyonunu öneren çalışmaların yanında semptomatolojiden bağımsız olarak servikal poliplere polipektomi yapılmasını öneren yayınlar da vardır.

Servikal kistlerden en sık görüleni ise Nabothi kistleridir. Bu kistler, servikal kript ağızlarının kronik servisit sürecinde izlenen infeksiyona sekonder inflamasyon ya da travma kaynaklı metaplazi veya dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanması sonucu ortaya çıkan küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülürler. Silindirik epitelle döşeli olup, mukus içerirler. Diğer kistler arasında embriyolojik kalıntı kistleri ve endometriotik kistler sayılabilir (8).

2.4.2. Neoplastik Patolojiler

Uterin serviks neoplastik patolojileri büyük ağırlıkla epitelyal kökenlidir. Bunların içinde de skuamöz epittel kökenli olanlar en büyük grubu oluşturur. Glandüler epitelyal kökenli lezyonlar skuamöz epitelyal kökenlilere göre çok daha az oranda karşımıza çıkmaktadır. Mezenşimal kökenli ve lenfohematopoetik kökenli lezyonları çok daha nadir olarak görülür. Sekonder/metastatik maligniteleri ise Müllerian kökenli ve Müllerian sistem dışı olarak ayrıldığında, Müllerian sistem organların özellikle uterin korpus kökenli malignitelerin uterin servikse doğrudan yayılımı sık olarak görülür ve ayırıcı tanıda sıklıkla zorluklara yol açabilir. Müllerian sistem dışı organların metastazları ise nadirdir. DSÖ 2014'e göre uterin serviks neoplazmlarının sınıflandırması aşağıdadır (8).

2.4.2.1. DSÖ 2014 UTERİN SERVİKS NEOPLAZMLARI SINIFLANDIRMASI (9).

- **EPİTELİYAL TÜMÖRLER**
- **SKUAMÖZ HÜCRELİ TÜMÖRLER VE PREKÜRSÖR LEZYONLARI**
 - **Skvamöz hücreli karsinom**
 - *Keratinize tip*
 - *Non-keratinize tip*
 - *Papiller tip*
 - *Bazaloid tip*
 - *Kondilomatöz tip*
 - *Verrüköz tip*
 - *Skvamotransizyonel tip*
 - *Lenfoepitelyoma benzeri tip*
 - **Skvamöz intraepitelyal lezyonlar**
 - *Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon*
 - *Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon*
 - **Benign skuamöz hücreli lezyonlar**
 - *Skvamöz metaplazi*
 - *Kondiloma akuminatum*
 - *Skvamöz Papilloma*
 - *Transizyonel metaplazi*

- **GLANDÜLER TÜMÖRLER VE PREKÜRSÖR LEZYONLARI**
 - **Adenokarsinoma in-situ**
 - **Adenokarsinoma**
 - *Endoservikal adenokarsinoma, genel tip*
 - *Musinöz adenokarsinoma*
 - *Gastrik tip*
 - *İntestinal tip*
 - *Taşlı yüzük hücreli tip*
 - *Villoglandüler karsinoma*
 - *Endometrioid adenokarsinoma*
 - *Berrak hücreli adenokarsinoma*
 - *Seröz adenokarsinoma*
 - *Mezonefrik karsinoma*
 - *Nöroendokrin karsinoma eşlik eden adenokarsinom*
 - **Benign glandüler tümörler ve tümör benzeri lezyonlar**
 - *Endoservikal polip*
 - *Müllerian Papilloma*
 - *Naboth kisti*
 - *Tunnel kümeleri*
 - *Mikroglandüler hiperplazi*
 - *Lobüler endoservikal glandüler hiperplazi*
 - *Diffüz laminar endoservikal hiperplazi*
 - *Mezonefrik kanal artıkları ve hiperplazi*
 - *Arias Stella reaksiyon*
 - *Endoservikozis*
 - *Endometriozis*
 - *Tubeometriod metaplazi*
 - *Ektopik prostat dokusu*
 - **Diğer epiteliyal tümörler**
 - *Adenoskuamöz karsinoma*
 - *Camsı hücreli karsinoma*
 - *Adenoid kistik karsinoma*
 - *Adenoid bazal karsinoma*

- **NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER**

- *Düşük dereceli nöroendokrin tümörler*
 - *Karsinoid tümör*
 - *Atipik karsinoid tümör*
 - *Yüksek dereceli nöroendokrin tümörler*
 - *Küçük hücreli nöroendokrin karsinoma*
 - *Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma*
 - *Andifferansiye karsinoma*

- **MEZENKİMAL TÜMÖRLER VE TÜMÖR BENZERİ DURUMLAR**

- *Benign*
 - *Leiomyoma*
 - *Rabdomiyoma*
 - *Diğerleri*
- *Malign*
 - *Leiomyosarkoma*
 - *Rabdomiyosarkoma*
 - *Alveolar yumuşak doku sarkomu*
 - *Anjiosarkoma*
 - *Malign periferel sinir kılıfı tümörü*
 - *Diğer sarkomalar*
 - *Liposarkom*
 - *Andifferansiye endoservikal sarkoma*
 - *Ewing sarkoma*
- *Tümör benzeri lezyonlar*
 - *Postoperatif içsi hücreli nodül*
 - *Lenfoma benzeri lezyon*

- **MİKST EPİTELYAL VE MEZENKİMAL TÜMÖRLER**

- *Karsinosarkoma (Malign Mikst Müllerian Tümör)*
- *Adenosarkoma*
- *Adenomyoma*

- **GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER**

- *Yolk sak tümör*

- **MELANOSİTİK TÜMÖRLER**
 - *Malignant melanom*
 - *Blue nevus*
- **LENFOİD VE MİYELOİD TÜMÖRLER**
 - *Lenfomalar*
 - *Miyeloid neoplazmlar*
- **SEKONDER TÜMÖRLER**

2.4.2.2. Benign Epitelial Neoplastik Patolojiler

2.4.2.2.1. Lökoplaki

Klinik muayenede, TZ alanında ya da dışında mukozal yüzeylerde çıplak gözle görülebilen, spatula ya da herhangi bir alet yardımıyla mukozadan ayrılmayan, iyi sınırlı, beyaz plak şeklindeki alanlardır. Histopatolojik bir tanı olmayıp mukozalarda beyaz plak görünümüne yol açan çok sayıda lezyon klinik olarak *lökoplaki* adıyla tanımlanmaktadır. Beyaz plak görünümüne kalınlaşmış ve keratozis gösteren çok katlı skuamöz epitel neden olduğu gibi kandida infeksiyonu gibi inflamatuvar yapışkan eksüdanın görünümü de yol açabilir. Bu nedenle lökoplaki görünümüne yol açan lezyonun natürünün histopatolojik inceleme ile ortaya konması önemlidir. Histopatolojik inceleme ile kronik irritasyona bağlı olarak gelişmiş, displastik/neoplastik değişiklik göstermeyen skuamöz hiperplazi ve keratozis ile karakterli lezyonlar klinik açıdan sorun oluşturmazken değişen derecelerde intraepitelial neoplazi-karsinoma in-situ ya da mikroinvaziv karsinoma odağı içerenler atlanmaması gereken lezyonları oluşturmaktadır (8).

2.4.2.2.2. Skuamöz Papilloma

Serviksin porsiyö vajinalisinde bulunan lezyonlar olup, iki tipi vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikte tabandan itibaren yüksek skuamöz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdır ve nedeni bilinmez. Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikte hafifçe yükseklik yapan *kondiloma aküminata* olup, etyolojisinde HPV tipleri rol oynar ve insidansı %1-2 dir. Pap smearde büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip skuamöz hücrelerin çekirdeklerinin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV infeksiyonu için tipiktir. Bu tipik hücrelere *koilosit* adı verilir (5).

2.4.2.3.Skuamöz Premalign Epiteliyal Neoplazmlar

İnvaziv kanserler yapısal olarak uzun süreli bir öncü lezyonu takiben gelişirler. Öncü lezyonlar invaziv tümörlerin genetik ve moleküler özelliklerini yüksek oranda yansıtmaktadırlar. Serviksin skuamöz ve glandüler hücreli karsinomları da uzun bir süreçte öncü lezyonları ile tespit edilebilirler.

Servikal skuamöz preinvaziv lezyonlar embriyonik olarak aynı anogenital epitelyumdan kaynaklandığından alt genital sistemin skuamöz intraepiteliyal neoplazileri ile sıklıkla birliktelik gösterirler. Servikal intraepiteliyal neoplazi olan kadınların yaklaşık %10'unda vulva, vajina veya anüste eş zamanlı preinvaziv lezyonlar bulunmaktadır.

İlk kez 1888 yılında *William* serviksin invaziv kanserine yakın alanlarda invaziv olmayan atipik değişiklik alanlarını tarif etmiştir. Sonraları *Schaueristein* (1908), *Pronai* (1909), ve *Rubin* (1910) süperfisiyel metaplastik epitelin skuamöz hücreli karsinomanın erken evresi olduğunu düşünmüşlerdir. Takip eden çalışmalar sonrasında 1932 yılında *Brodgers* bazal membran bütünlüğünün bozulmadığı fakat tam kat displazi bulguları gösteren olgular için *karsinoma in-situ (CIS)* antitesini ilk kez tanımlamıştır. Fakat bu yıllarda henüz displazi kavramı tam olarak açıklanamamıştı (10).

2.4.2.3.1. Displazi-Karsinoma İn-situ Terminolojisi

1956 yılında *Reagan* ve *Hamonic* nükleuslarda irileşme, hiperkromazi, polarite kaybı, artmış mitotik aktivite ve keratinize hücre tabakaları yönünde farklılaşma (maturasyon) kaybı ile karakterize servikal epitelyal anormallikleri tanımlamak için *displazi* terimini kullanmıştır. Bu değişiklikler epitel kalınlığının bazal üçte birini ilgilendiriyorsa hafif displazi, epitel kalınlığının 2/3'ünü tutuyorsa orta derecede displazi, epitel kalınlığının üçte ikisinden fazlasını ilgilendiren lezyonlar için ise şiddetli displazi tanımı kullanılmıştır (11).

2.4.2.3.2.Servikal İntraepiteliyal Neoplazi (CIN) Terminolojisi

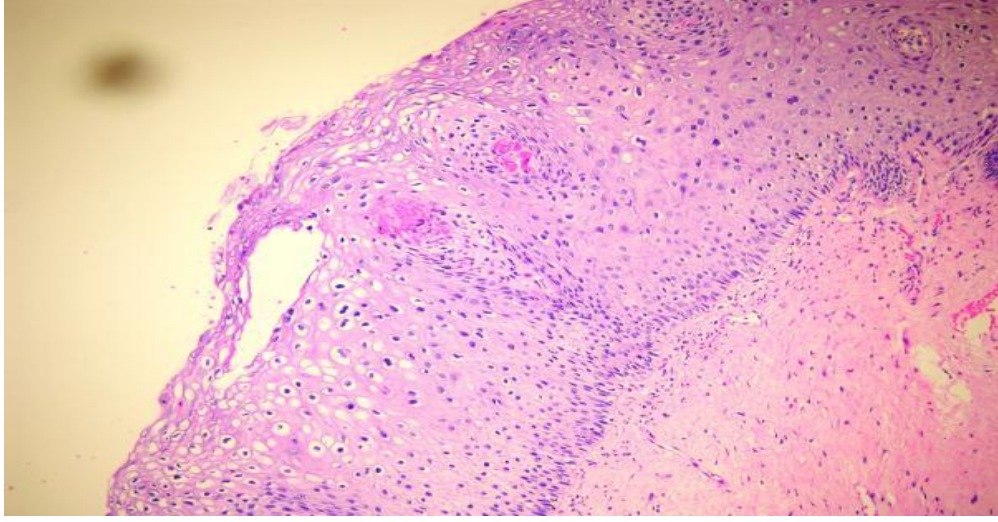
Displazi tanımının, displazi derecesinden bağımsız olarak regresyon ve progresyon göstermesi, karsinoma in-situ antitesini kapsamaması ve gözlemciler arasında uyumsuzluklara yol açabilecek kadar subjektif olması sebebiyle kullanımı

oldukça önemli problemlere yol açmaktadır. Ayrıca şiddetli displazi ve karsinoma insituda (CIS) tedavi şekilleri benzerdir. Bu sebeplerden 1976 yılında *Richard* tarafından şiddetli displazi ve CIS kategorilerini biraraya getiren “*servikal intraepitelyal neoplazi grade III*” (CIN-3), terimi önerildi (12).

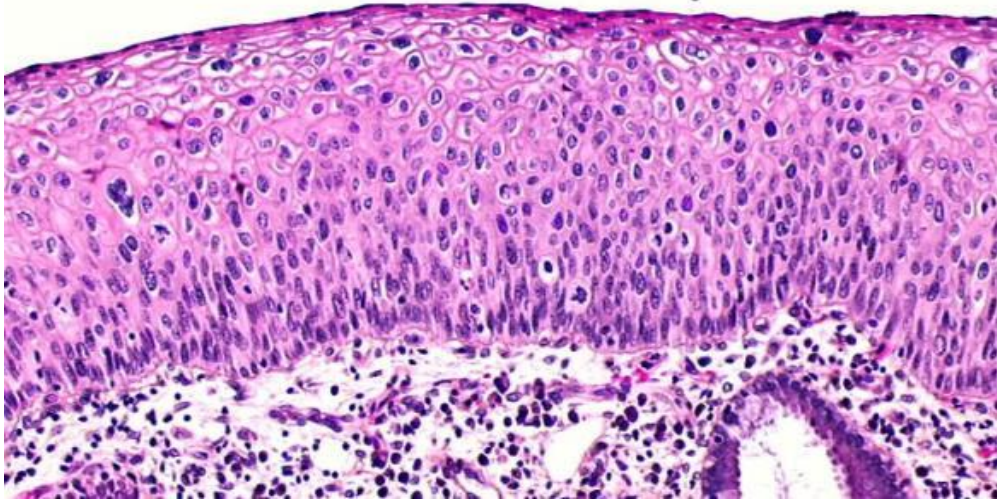
CIN terminolojisinde yelpazenin en alt ucunda, histolojik olarak sıklıkla kondiloma aküminatadan ayırt edilemeyen lezyonlar vardır. Bunlar görünüm olarak kabarık veya maküler şekilde olabilirler. Bu lezyonlar, olgunlaşan hücrelerdeki aktif replikasyon etkisinin işareti olarak yüzey epitel hücrelerinde nükleuslarda büyüme ve hiperkromazi gösterirler. Epitelde yüzeyel olarak HPV'nin sitopatik etkilerinin hücre sel yansıması olan, perinükleer halo görünümü nükleer atipik değişikliklere (koilositoz) eşlik edebilir. Bu tip değişimler CIN-1 kategorisine girer. CIN-1, sıklıkla çok fazla HPV nükleik asidi içerir. Kabarık lezyonlar genellikle düşük onkojenik riskli, maküler lezyonlar ise genellikle yüksek onkojenik riskli HPV tiplerini içerir (Resim 3).

Yelpazedeki bir sonraki değişim, skuamöz epitelin alt tabakalarında atipik hücrelerin ortaya çıkışıdır; ancak keratinize hücre tabakaları yönünde devam eden farklılaşma halen izlenmektedir. Atipik hücreler nükleus/sitoplazma oranında artış, nükleus boyutunda değişimler, polarite kaybı, anormal mitozlar dâhil olmak üzere mitoz artışı ve hiperkromazi gösterirler; başka bir deyişle malign hücrelerin bazı özelliklerini taşırlar. Bu değişiklikler CIN-2 kategorisine girer (Resim 4). CIN-2 lezyonları yüksek onkojenik riskli HPV tipleri ile kuvvetli olarak bağlantılıdır. Olasılıkla hücre siklusundaki E6/E7 onkogenlerinin etkileri ve genomik kararlılıkla birlikte, replike olan hücre popülasyonundaki erken değişimleri yansıtmaktadır. Bu değişimler, hücre siklusundaki düzensizlikleri ve p16INK4 artışını içermektedir. Yüksek p16 ekspresyonu olasılıkla viral onkogenlerin neden olduğu hücre düzensizliklerine karşı dengeleyici bir yanıttır.

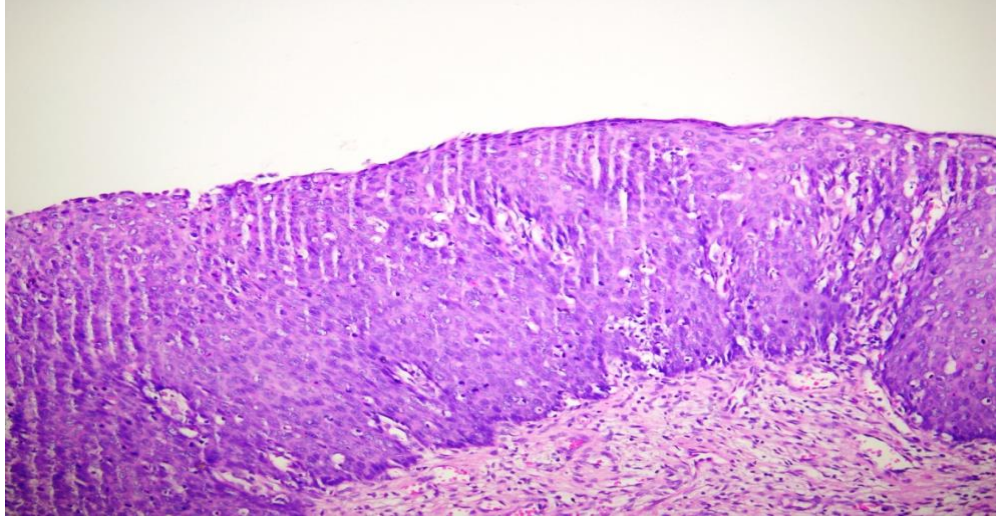
HPV etkisi devam ettikçe epitelin hiç yüzey farklılaşması göstermediği ve tamamen immatür atipik hücrelerce istila edildiği noktaya kadar gelinir. Bu noktadaki değişimler CIN-3 kategorisine girer (Resim 5). CIN-3 lezyonların invaziv kanser formuna dönüşebilmesi birkaç aydan başlayıp 10 yılı aşan bir süreyi kapsayabilmektedir (10).



Resim 3. Servikal intraepiteliyal neoplazi (CIN-1). Epitel bazal katında hafif kalınlaşma ile yüzeyel ve orta kısımlarda nükleer oryantasyonda ve polarizasyonda bozulmalara yol açan koilositik atipi ile karakterli displastik skuamöz hücreler izleniyor (HE, X10).



Resim 4. Servikal intraepiteliyal neoplazi (CIN-2). Displastik epiteliyal değişiklikler CIN-1'e göre daha şiddetli olup epitel kalınlığının yarısını ilgilendirmektedir (HE, X20).



Resim 5: Servikal intraepiteliyal neoplazi (CIN-3). ÇKYE' in tam kat kalınlığını ilgilendirecek şekilde tüm skuamöz hücrelerde şiddetli atipik değişiklikler görülmektedir (HE, X20).

2.4.2.3.3. Skuamöz İntraepiteliyal Lezyon (SIL) Sınıflandırması/Terminolojisi

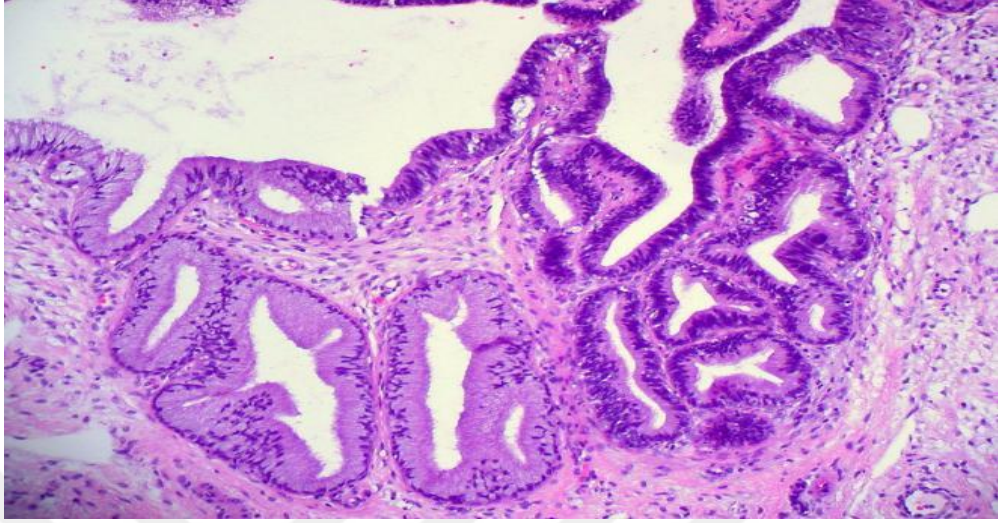
1980'li yıllarda HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yoğunlaşmış ve 1990 yılında *Richard*, HPV ile serviks karsinomu ve premalign servikal lezyonlar arasında tanımlanan yakın ilişkiden yola çıkarak epiteldeki HPV'nin sitopatik etkisi olarak tanımlanan koilositotik değişiklikler ile CIN-1'i kapsayan hücresel ve mimari atipik değişiklikleri düşük dereceli CIN olarak tanımlamayı önerirken CIN-2 ile CIN-3 kategorisindeki lezyonları tek bir kategori altında yüksek dereceli CIN olarak tanımlamayı önermiştir. Birleşik Devletler'de 1988 yılında Bethesda Maryland'da servikovajinal sitoloji değerlendirmesinde ve raporlanmasında kullanılan terminolojiyi ve sınıflandırmayı standardize etmek için varılan uzlaşma sonucu koilositoz olarak adlandırılan skuamöz epitelyal hücrelerdeki HPV etkisi ile hafif displazi yada CIN-1 olarak ifade edilen skuamöz epitelyal değişikliklerin düşük dereceli skuamöz intraepiteliyal lezyon (*LSIL*) adı altında toplanması, orta şiddette displazi, CIN-2 ile CIN-3 ve karsinoma in-situ kategorisinde tanımlanan değişikliklerin ise yüksek dereceli skuamöz intraepiteliyal lezyon (*HSIL*) terminolojisi altında toplanması önerilmiştir. *Bethesda Sistemi* olarak da anılan bu sınıflandırma 1991, 2001 ve 2014 yıllarında güncellenmiştir. Bu sistem esas olarak sitolojik tanımlama için geliştirilmiş olsada histopatolojik tanımlamada da kullanılmaktadır (9,13,14).

2.4.2.4. Glandüler Premalign Epitelial Neoplazmlar

İnvaziv adenokarsinoma, skuamöz hücreli karsinomadan sonra servikte görülen 2. en sık malignite olup tüm serviks karsinomları içerisinde %10 oranında izlenmektedir. İnvaziv adenokarsinom öncülü lezyonlar literatürde *endoservikal glandüler intraepitelial neoplaziler* başlığı altında incelenmektedir. İlk kez 1953 yılında *McKay* ve *Friedell* meme, mide, akciğer gibi organ adenokarsinomları ve serviksin skuamöz hücreli karsinomunda olduğu gibi serviksin adenokarsinomlarının temelinde de prekürsör, preinvaziv lezyonlar olduğunu bildirmişlerdir. McKay ve Friedell servikal adenokarsinom öncülü lezyonların *adenokarsinoma in-situ* ve *endoservikal glandüler lezyonlar* olarak iki grupta ele alınmasını önermişlerdir. 1980'li yıllara kadar bu sınıflama servikal glandüler intraepitelial neoplazileri sınıflamak için kullanılmıştır. 1986 yılında *Gloor* ve *Hurlimann* servikal glandüler intraepitelial neoplazileri, tıpkı servikal skuamöz intraepitelial neoplazilerde olduğu gibi displazi derecesine göre *CGIN-1*, *CGIN-2* ve *CGIN-3* olarak sınıflandırılmasını önermişlerdir. Bu üçlü derecelendirme sistemi, nükleer anormallik, mitoz varlığı, intrasellüler müsin miktarı ve mimari atipiyi temel almaktadır. Bu derecelendirme sisteminin en büyük dezavantajı CGIN-1 ve CGIN-2 gruplarının histopatolojik olarak birbirinden kolaylıkla ayırt edilememesi idi. Bu handikapı ortadan kaldırmak için 1999 yılında *Royal College Of Britain* CGIN'lerin düşük dereceli CGIN (LCGIN) ve yüksek dereceli CGIN (HCGIN) olmak üzere iki sınıfta incelenmesini önermişlerdir. 2010 yılına kadar bu terminoloji kullanılmıştır. 2010 yılında *Kurman* üçlü bir sınıflama sistemi ileri sürmüş ve bu yeni sınıflama *Uluslararası Jinekolojik Patolojistler Birliği* tarafından kabul görmüştür. Kurman'ın önerdiği bu son sınıflamaya göre servikal adenokarsinom öncülü lezyonlar: 1-Glandüler atipi, 2-Glandüler displazi (eski terminoloji: LCGIN), 3-Adenokarsinoma in-situ (eski terminoloji: HCGIN)'dur.

Glandüler Atipi; Histolojik olarak inflamasyona sekonder neoplastik olmayan reaktif değişiklikler için kullanılmaktadır. **Glandüler Displazi;** Glandüler displazide en yaygın histolojik değişiklikler; Geniş ve hiperkromatik çekirdekler, minimal mitoz ve apoptotik cisimler içeren psödostratifiye glandlar izlenir. Genellikle stroma, inflamatuvar veya reaktif değişikliklerden yoksundur. **Adenokarsinoma İn-situ;** Normal endoservikal glandlardan keskin sınırla ayrılan, kalabalıklaşma, dallanma, intraluminal Papillasyon, kribriformite izlenebilen sitoplazmik müsinini kaybetmiş, büyük, pleomorfik, hiperkromatik nükleuslara sahip kolumnar hücrelerle döşeli ve

yoğun olarak mitoz ve apoptotik cisimler içeren stratifiye glandlar izlenir (Resim 6). Glandlar sıklıkla kompakt bir stroma ile çevrilidir (14).



Resim 6. Normal endoservikal glandlarla net sınırlanma gösteren AIS odağı (resmin sağ yarısı). Glandlarda hafif dallanma artışı ve kalabalıklaşma izlenmekte olup glandları döşeyen hücrelerde intrasitoplazmik münin kaybına ek olarak hiperkromazi, nükleer elongasyon, artmış nükleus/sitoplazma oranı ile karakterli displastik değişiklikler (15).

2.4.2.5. Servikal Malign Epitelial Neoplazmlar

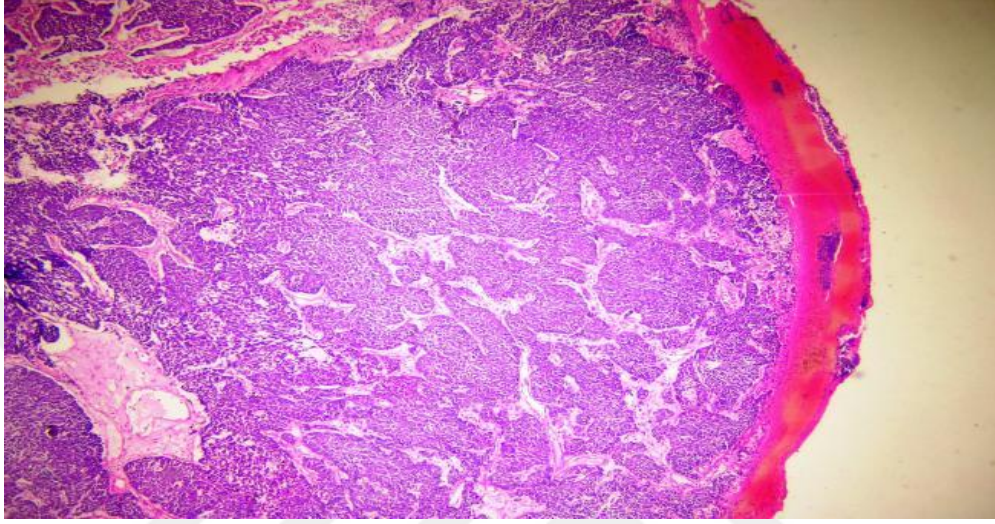
2.4.2.5.1. Skuamöz Hücreli Karsinoma

Serviksin skuamöz hücreli karsinomları tüm serviks malignitelerinin en sık görülenidir ve yaklaşık %75-85'ini oluşturmaktadır. Servikal skuamöz karsinom insidansı 20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren servikal tarama programlarının Dünya genelinde yaygınlaşmasıyla oldukça azalmıştır. Olguların tamamına yakınında Human Papillomavirüs (HPV) varlığı izlenmekte olup skuamöz intraepitelial lezyonlar için geçerli olan tüm risk faktörleri bu tümörlerde de görülmektedir. Boyut olarak küçük tümörler asemptomatik olup sadece servikal smearlerde ortaya çıkmaktadır. Fakat serviks kanseri %2-10 oranında *Pap smeari* normal olan kadınlarda da saptanmaktadır. Büyük tümörler ise postkoital kanama, düzensiz vajinal kanama ve ağrıya neden olurlar. Makroskopik incelemede, küçük tümörler TZ' unda lokalize olup ekzofitik (polipoid veya Papiller), ülseratif, endofitik veya tümünün karışımı olabilirler. Serviksin diffüz tutulumu "fiçı görünümünde servikse" neden olur. Mikroskopik olarak servikal skuamöz hücreli karsinomlar esas olarak iki sınıfa ayrılabilir; mikroinvaziv ve inzaviv karsinomlar. Mikroinvaziv karsinom (FIGO evre 1A1); <3 mm stromal

invazyon ve <7 mm yatay genişlikten daha küçük boyuttaki lezyonlara verilen isimdir. Ölçümün tam yapılabilmesi için lezyon, etrafında sağlam doku olacak şekilde bütünüyle görülebilir olmalıdır. Lenfovasküler invazyon (LVI) kötü bir prognostik faktör olarak bilinse de varlığı ya da yokluğu tümör evresini değiştirmemektedir. İnvazyon derinliği invazyon bölgesindeki bazal membrandan başlayarak en derin noktaya kadar ölçülür. Morfolojik olarak mikroinvaziv karsinom HSIL odağının bazalinden submukoza içine uzanmış parmaklı uzantılar ve bunun etrafındaki kronik inflamasyon ve fibroblastik stroma ile karakterizedir (desmoplazi). Genellikle invazyon noktasında neoplastik hücreler daha diferansiyedir ve keratinize olabilen belirgin eozinofilik sitoplazmaları vardır. Mikroinvaziv karsinomu HSIL'den ayırtetmek güç olabilir ve bu güçlük özellikle HSIL endoservikal glandları tutuyorsa ya da daha önce yapılmış bir biyopsiye bağlı değişiklikler varsa belirginleşir. Aynı odağın değişik düzey kesitlerini incelemek yararlı olabilir. İnvaziv skuamöz hücreli karsinom; keratinize tip ya da non-keratinize tipte olabilir ve iyi diferansiyeden diferansiye olmayana uzanan bir yapısal değişim sergilerler. Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom, tüm olguların yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Poligonal şekilli tümör hücrelerinde nükleer pleomorfizm değişken olup mitotik aktivite yüksektir. Hücre sınırları belirgin olup, bazende intersellüler köprüler görülebilir. Tek hücre keratinizasyonu izlenebilir ancak keratin lamelleri ve incileri izlenmez. Derin stromal bölgedeki tümör hücrelerinde daha az diferansiyasyon gözlenir. Tümörün süperfisyal bölümündeki hücrelerde diferansiyasyon daha iyi olup yoğun sitoplazmik glikojen içeriği, berrak hücreli karsinomu taklit etmesine neden olur. Keratinize skuamöz hücreli karsinom, olguların altıda birini oluşturur. Keratin lamelleri ve incilerinin izlenmesi tanı için gereklidir. Tümör hücreleri yuvalar veya kordonlar şeklinde olup ortalarında asellüler keratin içerirler. Geniş eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin intersellüler köprüleşme gösteren tümör hücreleri tipiktir. Mitoz gösteren hücreler diğer histolojik tiplere göre daha azdır. Tek hücre keratinizasyonu tanı için yeterli değildir. Keratinizasyonu ve hücre boyutunu esas alan Modifiye Broder Sistemi'ne göre serviksin skuamöz hücreli karsinomları; iyi derecede diferansiye-grade 1 (matür skuamöz hücreler, keratin incileri, intersellüler köprüleşmeler), orta derecede diferansiye-grade 2 (daha az geniş sitoplazma, daha fazla nükleer pleomorfizm ve artmış mitotik aktivite), az diferansiye-grade 3 (dar sitoplazmalı, primitif görünümde, hiperkromatik nükleuslu, oval tümör hücreleri, yoğun mitoz) olmak üzere üç gruba ayrılır. Serviks karsinomlarının Grade'i ve tipi

prognostik olarak önemli değildir ancak vasküler ve lenfatik invazyon, tümör boyutu ve invazyon derinliği prognoz açısından oldukça önemlidirler. Olguların bir bölümünde invaziv odağın yanında veya devam eden epitelde servikal intraepitelial neoplazi (CIN) alanları izlenebilir. Glandüler kriptlerdeki CIN odaklarının invaziv tümörden ayırımı güç olabilir. İnvaziv odakların dış çevrelerinin düzensiz olması, dezmozplastik stromal reaksiyon veya tümör gruplarının keskin açılanma göstermesi ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Nadiren invaziv skuamöz hücreli karsinomda düzgün sınırlı, stromal reaksiyon içermeyen ve glandlarda CIN tutulumu izlenimi veren benign invazyon paterni görülebilir (Resim 7). Skuamöz hücreli karsinomun 6 histolojik varyantı tanımlanmıştır. **Bazaloid hücreli karsinom**; Son DSÖ sınıflandırmasında alt histolojik tip olarak tanımlanmalarına rağmen literatürde az sayıda olgu bulunmaktadır. Hiperkromatik nükleuslu, mitotik aktif hücrelerin oluşturduğu adalarda, palizatlanma görülür. Ayırıcı tanıda adenoid bazal karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve adenoid kistik karsinom bulunmaktadır. **Verrüköz karsinom**; Çok nadir izlenen bir tümördür. Literatürde sınırlı sayıda olgu bulunmaktadır. Genellikle ekzofitik gelişim paterni gösterir ve HPV tip 6 ile bağlantılıdır. İleri yaşta izlenmekte olup stromal invazyon hattı düzgün sınırlıdır. İleri derecede iyi diferansiyedir. Minimal düzeyde atipi izlenir. Koilositozis minimaldir veya hiç görülmez. Biyopsi materyalinde tanı konulabilmesi için yeterli derinliğe sahip örneklerin alınması gerekir. Tedavide lokal geniş eksizyon yeterlidir. Radyoterapi etkili değildir. Lokal rekürrens sık olup metastaz genellikle izlenmez. Skuamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmelidir. **Kondülatöz (wart) karsinom**; DSÖ sınıflandırmasında alt histolojik tip olarak belirtilse de servikal tümörler arasında çok nadir izlenir. Mikroskopik olarak koilositotik sellüler değişiklikler içeren tümör hücrelerinden oluşur. **Lenfoepitelyoma benzeri karsinom**; Görülme yaşı ortalaması 56 olup makroskobik olarak invaziv skuamöz hücreli karsinomlardan farklı değildir. Yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon arasında sinsityal patern gösteren epitel hücrelerinden oluşurlar. Eozinofil ve histiyositlerde eşlik edebilir. *Epstein-Barr Virüsü* ile bağlantısı tartışmalıdır. Prognozu genellikle iyidir. Lenfomadan, berrak hücreli karsinomdan ve yoğun lenfositik yanıt içeren invaziv skuamöz hücreli karsinomdan ayırıcı tanı gereklidir. **Papiller transizyonel hücreli karsinom ve skuamotransizyonel hücreli karsinom**; Bu tümörler pür olabileceği gibi fokal olarak invaziv skuamöz karsinomda eşlik edebilirler. Olguların tama yakınında HPV tip 16 pozitifdir. Mikroskobik olarak fibrovasküler yapı çevresinde transizyonel ya

da skuamotransizyonel atipik hücreler izlenir. Olgu sayısı az olduğu için genel değerlendirme yapmak mümkün değildir. Serviksin villoglandüler karsinomundan ayırıcı tanısı gereklidir. **Psödosarkomatöz skuamöz hücreli karsinom:** Olguların çoğu postmenopozal dönemde ve agresif klinik davranışa sahiptir. Skuamöz hücreli karsinom alanları yanında iğsi görünümde sarkomatoid alanlar da mevcuttur (17,18).



Resim 7. Skuamöz hücreli karsinoma. Yaygın stromal invazyon net olarak izlenmektedir (HE, x20).

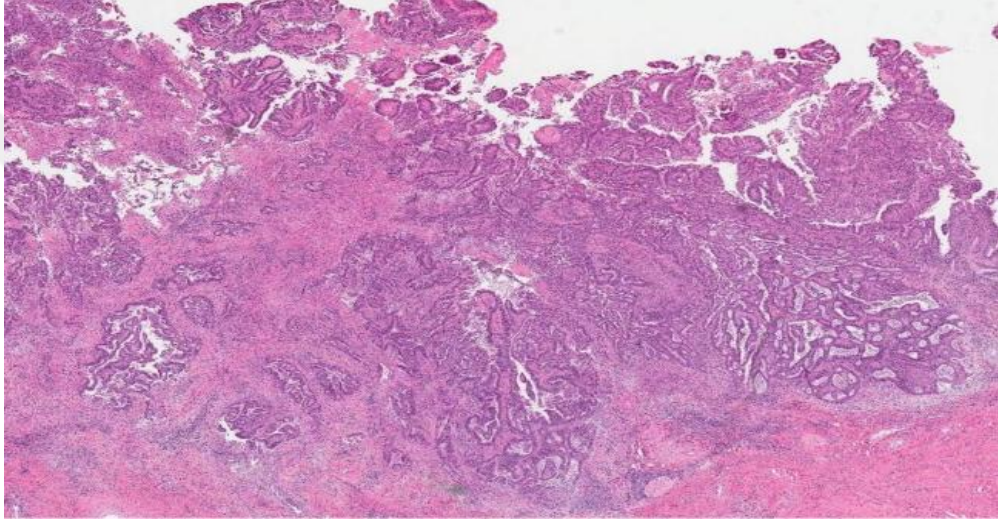
2.4.2.5.2. Adenokarsinoma

Serviksin adenokarsinomları serviks karsinomlarının %10-20'sini oluştururlar. Son 30 yıl içinde izlenme oranı servikal kanser taramalarının yaygınlaşması ve taramalar sonucu skuamöz karsinomların invaziv hale gelmeden yakalanması neticesinde belirgin derecede artmıştır. Etyolojisinde HPV tip 16 ve 18 sorumlu tutulmaktadır. 44-54 yaş arası en sık izlenen dönemdir. Olguların %80'inde uterin kanama ilk izlenen bulgudur. DSÖ sınıflandırmasında hücre tipi kriter olarak kullanılmıştır.

DSÖ 2014 sınıflamasına göre servikal adenokarsinomlar; Endoservikal tip ve varyantı villoglandüler adenokarsinom, müsinöz tip ve varyantları: adenoma malignum, intestinal tip (taşlı yüzük hücreli ve kolloid tip), endometrioid tip, berrak hücreli karsinom, seröz karsinom, mezonefrik karsinom, adenoskuamöz karsinom, glassy hücreli karsinom, adenoid bazal karsinom, adenoid kistik karsinom, mikst tip karsinom, metastatik adenokarsinom izlenmektedir.

Evre en önemli prognostik belirleyicidir. 5 yıllık yaşam oranı histolojik diferansiyasyon kriter alındığında, iyi, orta ve kötü diferansiye tümörlerde sırasıyla %92, %73, %66'dır.

Klasik formu endoservikal tip adenokarsinomlardır. Bu tip tüm servikal adenokarsinomların %90'ını oluşturur. Genellikle orta derecede diferansiye olup glandların lümenlerinde ve apikal bölgelerinde mukus bulunabilir. AIS veya CIN eşlik edebilir (Resim 8). Mitoz ve nükleer atipi derecesine göre olgular grade 2 veya 3 olarak değerlendirilir (17,18).



Resim 8. Kalabalıklaşma, dallanma, tomurcuklanma ve intraluminal papiller projeksiyonlarla karakterli kompleks mimaride invaziv glandlardan oluşan invaziv adenokarsinoma (19).

2.4.2.6. Serviksin Nadir Görülen Malign Neoplazmları

Küçük hücreli karsinom serviksin nöroendokrin karsinomu olarak isimlendirilir ve tüm serviks malignitelerinin %2'inden azını oluşturur. Küçük hücreli serviks karsinomu genel olarak kötü prognostik özellikler gösterir. Cerrahi tedavi sonrası olguların yaklaşık yarısında pelvis dışı tümör metastazları olur. Nöroendokrin karsinomlarda tümör metastazlarının önemli bir bölümünün pelvis dışında görülmesi nedeni ile bu tümörlerde sistemik tedaviler önerilmektedir. Diğer serviks karsinomu tipleri; lenfoma, melanoma ve metastatik tümörlerdir. Servikse direkt metastaz yapan tümörler endometrium, rektum ve mesane tümörleridir. Lenfatik ya da vasküler metastaz daha az görülür. Bu yolla olan metastazı endometrium, over, mide, meme,

kolon, böbrek ve pankreas yapar. Sarkoma, lenfoma, koryokarsinom ve melanoma metastazı çok nadirdir (18).

2.5. SERVİKAL PREMALİGN-MALİGN EPİTELİYAL LEZYONLARIN PATOGENEZİ

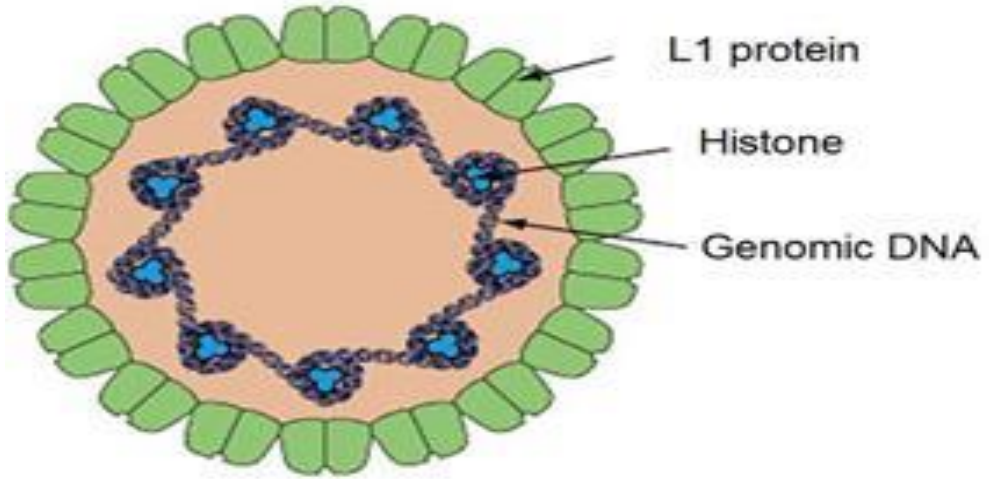
Serviks kanseri yaygınlaşan tarama çalışmalarına rağmen halen kadınlarda en sık görülen kanserler arasındadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile gerek serviksin skuamöz hücreli karsinomu, gerekse adenokarsinomunun ve prekanseröz lezyonlarının HPV tipleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Servikal kanser gelişimi için HPV etkisi yanında genetik/epigenetik faktörler, çeşitli çevresel ve immünolojik faktörler de rol oynamaktadır.

2.5.1. Human Papillomavirüs Tipleri Ve Serviks Karsinomu İlişkisi

Human Papilloma Virüsler (HPV) “*Papillomaviridae*” olarak bilinen geniş bir ailenin üyeleridir. Bu aile diğer onkojenik DNA virüsü olan Simian Virüs 40 (SV40) ve Polyoma Virüsü içerir. Bu gruptaki virüslerin hepsi DNA tümör virüsleridir. DNA baz çifti sekansları ve kapsül antijenleri benzer olmamasına rağmen benzer mekanizmalarla neoplazm oluşmasına neden olurlar. Papilloma virüsler sıkı sarmallanmış, yaklaşık 8000 baz çifti uzunluğunda çift sarmal DNA molekülü içerirler. Tam virion merkezde DNA çekirdeği ve çevresinde 45-55 nm çapında protein kapsidden oluşur. Kapsid yapısı ikozahedral şekildedir (Şekil 2).

Papillomavirüsler tüm hayvanlar aleminde bulunan virüslerdir ve sadece insanları değil sığırları, tavşanları, köpekleri, geyikleri, maymunları ve kuşları da infekte eder (20). Virüsler yüksek oranda tür spesifiktir. Türler arasında ortaya çıkan çapraz infeksiyonlar bildirilmemiştir. İlk Human Papillomavirüs 1933’te Richard Shope tarafından tavşanlardan izole edilerek ilk memeli tümör virüsü ilişkisi gösterildi. Ancak hücre kültüründe üretilmemesi nedeni ile HPV ile ilgili çalışmalar 1970’lerde başlayan ileri moleküler viroloji gelişmeleri ile mümkün oldu. HPV ile rahim ağzı kanseri (servikal kanser) arasındaki ilişki ise ilk kez 1977 yılında Dr. Harald Zur Hausen tarafından bildirildi. Dr. Hausen geçmiş yıllardaki çalışmalarını inceledi ve bu çalışmalarda gösterilen genital siğillerin skuamöz hücreli karsinoma dönüşümü ve genital siğillerde tipik Papilloma virüs parçacıkları içerdiği bilgilerinden yola çıkarak serviks kanseri ile Papillomavirüs ilişkisi üzerine hipotezini kurdu ve araştırmalarına devam etti. İlerleyen yıllarda Dr. Hausen ve Paris’te çalışmalarını sürdüren Dr. Orth’un

grubu tarafından birçok Papilloma virüsü tanımlandı. 1977 yılında Freiburg’da kurulan Viroloji Enstitü başkanlığına getirilen Dr. Hausen çalışmalarına burada devam etmeye başladı. 1979 yılında çalışma arkadaşları Dr. Gissmann ve Dr. Villiers genital siğillerde HPV tip 6 DNA’sını göstermeyi başardılar. İlerleyen çalışmalarda HPV tip 11 laringeal Papillomdan izole edildi. HPV tip 11 baz alınarak yapılan çalışmada 24 serviks kanseri biyopsisinin birinde HPV tip 11 pozitifliği gösterildi. 1983 yılında ise HPV tip16, bir sene sonra ise HPV tip 18 varlığı gösterildi. Bu iki virüsün gösterilmesinden sonra serviks kanseri ile ilişkileri araştırılmaya başlandı ve viral DNA, tümörlü hücrelerin DNA’sına bütünleşik olarak bulundu. Viral DNA’nın bir kısmı görülme de HPV’nin DNA’sına ait E6 ve E7 genlerinin sürekli görülmekte olduğu ve protein sentezlemekte olduğu gösterildi (21). Dr. Hausen’in HPV tiplerinin serviks kanserine neden olduğu hipotezi ve ardından en sık iki Papilloma virüs türünün izolasyonu ve etki mekanizması çalışması ona 2008 yılında Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü’nü almaya hak kazandırdı.



Şekil 2. Human Papilloma Virüsü (22).

İnsanları infekte eden ve yüzey antijenlerine göre sınıflandırılan birçok virüsün aksine Papillomavirüsler DNA baz çifti sekanslarına göre sınıflandırılırlar. Yapılan genomik çalışmalarda HPV ailesine ait yaklaşık 200 tip tanımlanmıştır. Bunlar genomlarının yapılarına ve epitel doku tiplerine olan yatkınlıklarına göre 12 ana gruba ayrılmaktadırlar. Bunlar *alfa*, *beta*, *gamma*, *mu* ve *nu* cinsleri ile bunların dışında kalan ve hayvan Papilloma virüslerini oluşturan yedi cinsi içermektedir.

Alfa Papillomavirüs grubu; Bu grupta genital yolla bulaşan HPV tipleri bulunur. HPV tip 6 ve HPV tip 11 gibi virüsler özellikle cinsel yolla bulaşan patojenler

olup bunların, cinsel yünden aktif popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilediği düşünülmektedir. Bu virüsler ayrıca iyi huylu Papillomalarla ilişkili olarak oral bölgede de enfeksiyona neden olabilirler. Bunun tersine bu grupta yer alan HPV tip 16 ve 18 gibi yüksek onkojenik riskli HPV tipleri bazı bireylerde ileri derecede neoplazi ve kansere ilerleyebilen mukozal lezyonlara neden olabilmektedir.

Beta Papillomavirüs grubu; HPV tip 5 gibi bu grupta yer alan virüsler genel popülasyonda belirtisiz veya latent enfeksiyonlara neden olurlar. Ancak immunsuprese hastalar veya bağışıklık sisteminde bozukluk olan bireylerde, enfeksiyon bölgesinde cilt kanserleri gelişebilir ve bu da genel popülasyonda melanoma dışı cilt kanserlerinin gelişiminde, bu grup virüslerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. HPV tip 4 gibi virüsler ise genel popülasyonda yüzeysel olarak kutanöz siğillere neden olurlar.

Gamma, mu ve nu Papillomavirüs grupları; Bu gruplarda üzerinde en çok çalışılan HPV tip 1 kutanöz siğillere neden olmaktadır.

HPV tipleri klinik olarak ise üç kategoriye ayrılmaktadır (23). Bunlar; düşük onkojenik riskli HPV tipleri (tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 62), olası yüksek onkojenik riskli HPV tipleri (tip 26, 53 ve 66) ve yüksek onkojenik riskli HPV tipleri (tip 16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar. Düşük onkojenik riskli olan grubun üyeleri genital siğillerde, düşük dereceli CIN lezyonlarında ve düz kondilomlarda bulunur. Çok nadiren yüksek dereceli CIN'larda da bulunabilirler. Fakat serviksin adenokarsinomlarında ve invaziv skuamoz hücreli kanserlerinde hemen hemen hiç bulunmazlar. Olası yüksek onkojenik riskli grubun üyesi virüsler ise düşük dereceli ve yüksek dereceli CIN lezyonlarında bulunabilirler ancak invaziv karsinomlarda çok sık görülmezler. Yüksek onkojenik riskli grubun üyesi virüsler düşük dereceli CIN'larda bulunabilirler ve bununla birlikte yüksek dereceli lezyonlarda, özellikle karsinom formunda sıklıkla izlenmektedirler.

2.5.1.1. HPV Genom Yapısı ve Servikal Karsinogenez

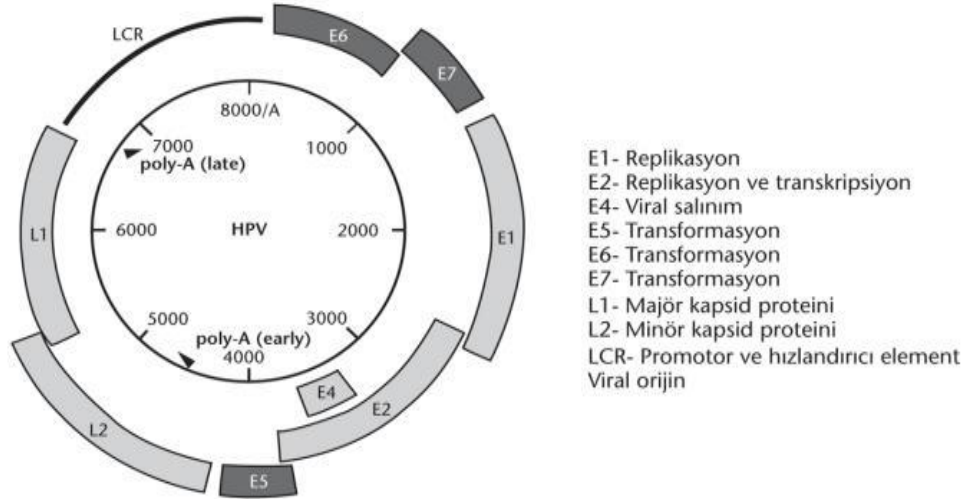
İnsan Papillomavirüsleri ile ilgili çalışmaların büyük bir kısmı primer olarak servikal kansere neden olan HPV tip 16 başta olmak üzere yüksek onkojenik riskli HPV tipleri üzerinde yapılmıştır. İnfeksiyonun başlayabilmesi için enfeksiyöz partiküllerin epitel bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak bazal tabaka hücrelerine ulaşması gerekmektedir. Epitel bütünlüğünün bozulması bazen mikro travmalarla olmaktadır. HPV bazal hücre tabakasını infekte ettikten sonra burada erken gen

ekspresyonu gerçekleşir. Geç gen ekspresyonu ise yapısal proteinlerin ekspresyonu ve vejetatif DNA sentezi, hücre farklılaşması ve viral gen ekspresyonu arasında bağlantıyı sağladığı düşünülen epitel hücrelerinin farklılaşmasına kadar sınırlandırılır (24).

Viral genom, transformasyon ve replikasyondan sorumlu, yapısal olmayan *erken bölge (E1-E8)*, kapsid proteinlerini sentez eden *geç bölge (L1-L2)*, ve replikasyonun orjin aldığı, transformasyon ve replikasyonun kontrol edildiği *kodlama yapmayan bölge (NCR veya LCR)* olmak üzere üç farklı bölgeden oluşmaktadır. Proteinlerin kodlama dizileri (open reading frames: ORF) ift iplikli DNA'nın bir sarmalı üzerindedir (şekil 3).

HPV deri ve mukozadaki mikro yarıklar yoluyla skuamöz epitelyumun bazal hücrelerine ulaşıp genomunu bu hücrelerin nükleusunda epizomal forma sokar ve rolling circle (yuvarlanan çember) denem replikasyon modeli ile nükleusta çoğalır. E1 proteini viral DNA replikasyonu, E2 proteini ise hem viral replikasyon hem de transkripsiyonun kontrolü için gereklidir. Bu proteinler HPV genomunun bazal hücrelerin nükleusunda epizomal halde kalmasını ve replikasyonunun devamını sağlar. E1 ve E2 kompleks oluşturarak LCR2'deki replikasyon orijinine bağlanır ve DNA replikasyonunu başlatır. E1 proteininin helikaz aktivitesi vardır. E2 proteini ayrıca E6 ve E7 genlerinin ekspresyonunu baskılar. HPV'nin sadece bir sarmalı transkribe edilir. E4 ve E5 proteinlerinin fonksiyonu tam bilinmemektedir. E4 proteini hücreye şekli vereni sitoskeletona bağlanarak yapısını bozar. E5 proteini hücre membranındaki üreme faktör reseptörlerine bağlanarak hücre proliferasyonunu stimüle eder. E6 ve E7 proteinleri hücreleri transforme edici proteinlerdir. Hücrelerin transformasyonu viral DNA konak hücre genomuna integre olduğunda gerçekleşir. Sadece yüksek onkojenik riskli HPV tiplerinin genomları konak hücre DNA'sına integre olur. Oysa düşük onkojenik riskli HPV tiplerinin genomu benign ve düşük dereceli lezyonlarda hücre nükleusunda epizomal DNA olarak bulunur yani benign lezyonlarda viral genom her zaman ekstrakromozomal epizom olarak bulunur. HPV DNA'nın entegrasyonu sırasında normalde viral onkogenleri baskılayan E2 proteininin geninde (E2 ORF'unda) bozulma meydana gelir ve viral onkoproteinler olan E6 ve E7 aktive olur ve daha stabil olarak eksprese edilirler. E6 proteini, tümör supressör protein P53'n fonksiyonunu inhibe eder. E6, hücresel protein ubikuitin ligaz E6-AP (E6-associated protein) ile birleşir ve bu kompleks P53 proteininin ubikuitin yoluyla 26S proteazom içinde yıkımını gerçekleştirir. Böylece hücrelerin genetik stabilitesinin korunamaması ve

apoptozisin inhibe olması sonucunda hücrelerin transformasyon riski artar. Ayrıca E6'nın telomerazı aktive etmesi de hücrelerin sürekli proliferasyonuna neden olur. E7 ise diğer bir tümör supresör protein olan retinoblastoma (Rb)'yi inaktive eder. E7 diğer tümör supresör proteinler olan p107 ve p130 ile de birleşir. E7'nin siklin bağımlı kinaz inhibitörleri olan p21 ve p27'ye bağlanması da siklin bağımlı kinazların aktivitesinin artmasına neden olur. Normal hücrelerde Rb geni, hücrenin E2F transkripsiyon bağlarına bağlanır. Böylece E2F, hücrenin S fazına ilerlemesinden sorumlu genlerin promotorlarına bağlanamaz ve transkripsiyon baskılanır. E7'nin Rb'ye bağlanması ile E2F serbest kalır ve hücre siklusunun devamı için gerekli proteinler sentez edilir ve hücreler sürekli çoğalır. Düşük onkojenik riskli HPV tiplerinin E6 ve E7 proteinleri p53 ve Rb'yi inaktive etmez.



Şekil 3. HPV Genomu Yapısı (27).

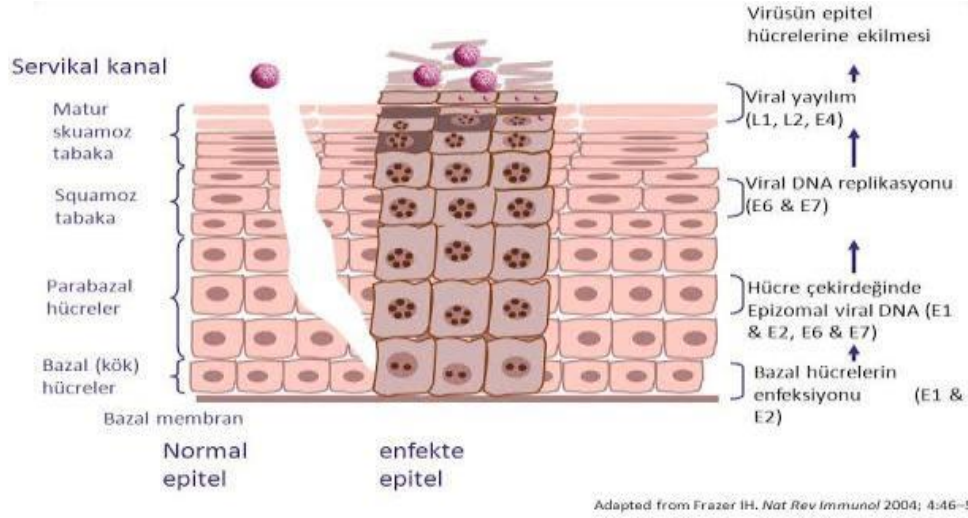
HPV'nin hayat siklusu epitel hücrelerinin differansiyasyonuna son derece bağlıdır. HPV çoğalması, HPV'nin epidermisin bazal hücrelerini infekte etmesiyle başlar. HPV için epitel hücrelerinde spesifik reseptörler tam bilinmemekle birlikte heparan sülfat ve integrinin virüsün hücrelere bağlanmasında rolü olduğu bildirilmiştir. Bazal hücrelerde erken proteinler E1 ve E2 ekspres edilir ve infeksiyon süresince viral DNA her hücrede 20-100 kopya olacak şekilde düşük düzeylerde replike olur. Epizomal HPV genomları bazal hücreler bölündükçe yeni hücrelere geçer. Bazal tabakadan ayrılan hücreler, epitelyumun yüzeyine doğru ilerledikçe differansiye olur. Prodüktif infeksiyonda, virion üretimi sadece suprabazal bölgedeki differansiye hücrelerde yapılır. E1, E2, E4 ve E5 proteinlerinin çok yüksek düzeyde sentez edilmesi

ile viral genom sayısında artış (>1000 viral genom/hücre) olur. Daha sonra epiteliumun üst katlarındaki hücrelerde geç viral proteinler olan L1 ve L2 kapsid proteinleri sentezlenerek, nükleusda virüs partiküllerinin montajı yapılır. Sonunda epidermisin yüzeyinden çok sayıda virüs ile yüklü keratinositlerin çevreye dökülmesi ile virüsler salınır. HPV'nin prodüktif infeksiyonu yüzeysel tabakalarda sitoplazmik vakuolizasyon, perinükleer halo ve genellikle büyük, hiperkromatik nükleus ile karakterize koilositoz denilen sitopatik etki oluşturur. Koilositoz, boşluk anlamına gelen "koilos" kelimesinden gelir. HPV replikasyonu bazal tabaka hariç epidermisin diğer tabakalarında aşırı proliferasyona yol açar ve hücrelerde hiperplazi ve hiperkeratoz oluşur (Şekil 4) (25,26).

HPV'nin insanda onkogenik süreci tetikleyen ciddi mekanizmalara sahip ve dünyada son derece yaygın olmasına rağmen, HPV infeksiyonu genellikle lokal olarak kalır ve spontan olarak geriler. Virüsün vücuttan eradikasyonu, tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konak DNA'sına entegre eden yüksek onkojenik riskli HPV tiplerinin (16 ve 18) eradikasyonu uzun sürmektedir. Hastaların %10'unda persistan infeksiyon görülür ve bu olgularda invaziv servikal kanser gelişmesi 15-20 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Bu nedenle preinvaziv lezyonların Pap smear tarama programları ile erken dönemde yakalanması son derece önemlidir.

HPV tip 16, sitolojik olarak hem normal kadınlarda hem de servikal kanser vakaları arasında en sık tip olmasına rağmen, servikal kanser HPV infeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. Genç kadınlardaki HPV infeksiyonlarının %80'den fazlası geçicidir, genellikle klinik belirti görülmeden 6-12 ay içerisinde spontan olarak iyileşirler. İmmun cevabın etkisi ile virüs temizlenir. HPV infeksiyonunun ortalama süresinin sekiz ay olduğu bildirilmektedir. Sekiz aydan daha uzun sürede HPV DNA'nın tespiti ise persistan infeksiyonun göstergesidir. Yüksek onkojenik riskli HPV tipleri ile persistan infeksiyonu olanlar HSIL ve servikal kanser gelişmesi bakımından büyük risk altındadır. Buna karşılık servikal kanser gelişmesi için HPV infeksiyonu gerekli fakat tek başına yetersiz bir sebeptir. Sigara, cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, immün yetmezlik, multiparite, çok sayıda cinsel partner sahibi olunması ve diğer cinsel yolla geçen infeksiyonların varlığı gibi kofaktörler karsinogeneziste rol alır. Persistan yüksek onkojenik riskli HPV tipleri ile infekte olan hastalarda uygun kofaktörler varsa prekanseröz lezyonların ileri

formları gelişir. Erken tanınmadığı ve tedavi edilmediği takdirde ortalama 15 yıl sonra servikal kansere dönüşür (26).



Şekil 4. Servikal Karsinogenez–HPV İlişkisi (27).

2.5.2. Epidemiyoloji

Servikal kanser dünya üzerinde, her iki dakikada bir kadının ölümüne neden olan ve değişik ülkelerde yapılan çalışmalara göre kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci jinekolojik kanserdir. Dünyada 2018 verilerine göre yıllık ortalama 93100'ü gelişmiş ülkeler, 475900'ü gelişmekte olan ülkelere olmak üzere 569 bin kadının servikal kansere yakalandığı ve 273505 kadının bu hastalıktan öldüğü bildirilmektedir. Yıllık olgu sayıları Avrupa'da 59929, Birleşik Devletler'de 14670, Güney Asya'da ise 157759 olarak tahmin edilmektedir (28). Ölüm sayılarının olgu sayılarının yaklaşık yarısına eşit olduğu kabul edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelere HPV'ye sekonder kanserler kadınlardaki kanserlerin %15'ini oluşturmakta, 65 yaşın altında bu virüse bağlı kansere yakalanma riski %15 olarak hesaplanmakta ve yaşam şansının ise %50'nin altında olduğu bildirilmektedir. HPV virüsü bütün dünyada yaygın olarak bulunmaktadır (29). Sosyo-kültürel ve ekonomik düzeyden bağımsız olarak kadınların %70-80'i yaşamları boyunca en az bir kez HPV ile enfekte olur. Korunmasız cinsel ilişki ile 2/3 gibi yüksek oranda bulaşma özelliği gösteren HPV tüm dünyada cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında ilk sıraya yerleşmekte ve her yıl en az 5,5 milyon kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli toplumlarda HPV prevalansında farklılıklar vardır. Genelde HPV prevalansı 30 yaş üstündeki kadınlara

göre genç kadınlarda (18-25 yaş) daha yüksektir ve yaşın artması ile birlikte düşer. Bütün dünyada kadınlarda HPV infeksiyonu prevalansı %2-44 arasında değişir. Ortalama onkojenik HPV prevalansı ise %15,1 olmasına karşılık 30 yaş ve üstü kadınlarda ortalama onkojenik HPV prevalansı %9,2'dir. HPV tip 16, hem sitolojik olarak normal kadınlarda, hem de servikal kanser vakaları arasında en yaygın tiptir. HPV ile infekte olguların %25'inde infeksiyon tanınmamakta, olguların %60'ında seropozitivite, %10'unda DNA pozitifliği, %4'ünde anormal sitoloji, %1'inde klinik olarak aşikâr kondilomalar oluşmaktadır. Genç kadınlardaki HPV infeksiyonlarının çoğu genellikle klinik belirti görülmeden 6-12 ay içerisinde immun sistem tarafından kendiliğinden temizlenir. Onkojenik HPV tiplerinin neden olduğu infeksiyon kronikleşirse servikal kanser gelişir (30).

2.6.SERVİKAL PREMALİGN VE MALİGN LEZYONLARIN TANISI

Serviks preinvazivlezyonları asemptomatik olmalarına rağmen, spesifik yöntemlerle saptanabilmektedirler. Servikal lezyonların tanısında invaziv ve eksizyonel yöntemler kullanılmaktadır. Pap smear esasen tarama amaçlı kullanılmasına rağmen, uygulama kolaylığı, hasta uyumu, komplikasyon geliştirme riskinin düşük olması gibi sebeplerle, tanı için de halen en geçerli yol göstericidir. Eksizyonel yöntemler ise gelişen uygulama metodları sonrası komplikasyonların azalması sebebiyle, histopatolojik inceleme açısından kolaylıkla uygulanabilmektedir.

2.6.1. Klinikopatolojik Değerlendirme Yöntemleri

Serviksin neoplastik lezyonlarının tanısında öncelikli olarak klinik değerlendirme, sitolojik inceleme ve gerek duyulursa histopatolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle histopatolojik tanı yöntemlerinin temel avantajları arasında; hastaya ayaktan uygulanabilmeleri, pratik olmaları, uygulayıcı tarafından çabuk öğrenilebilmeleri ile cihaz ve sarf maliyetinin düşük olması gibi maddeler sayılabilmektedir.

2.6.1.1. Kolposkopik Muayene

Kolposkopi alt genital sistemi geniş bir açıdan değerlendirmek, serviksin skuamokolumnar bileşkesini tanımlamak, neoplazi için kuşkulu lezyonları belirlemek, lezyonlardan doğrudan biyopsi almak, halen izlemde olan ve alt genital sistem neoplazi

öyküsü olan hastalarda görüntü sağlamak için kullanılan bir yöntemdir. Primer hedefi, invaziv veya preinvaziv lezyonların kolposkopik dış bakı ve biyopsi ile tanınmasını ve yönetimini sağlamaktır. Anormal sitoloji nedeniyle kolposkopiye yönlendirilen hastalarda, yüksek dereceli servikal neoplazilerin saptanma olasılığı %70 olarak bildirilmiştir. Bu, eğer kolposkopi CIN-2 veya daha yüksek dereceli lezyonları göstermiyorsa, sitolojik veya kolposkopik izleme devam edilmesi gerektiğini gösteren bir noktadır.

Kolposkopik inceleme başlangıcında normal salin ile serviks üzerindeki mukus kaldırılarak yüzeysel özelliklerin ve damarsal yapıların daha iyi izlenmesi sağlanır. Yeşil ışık filtresi ile bakıldığında anormal damarlar belirgin görülebilir. Takiben kullanılan %3-5 asetik asit nükleer kromatini geri dönüşümlü kümelenirerek etki göstermektedir. Anormal nükleer yoğunluğun derecesine bağlı olarak çeşitli derecelerde beyaz gölgeler (aseto-white testi) oluşturur ve böylece lezyonun açığa çıkmasını sağlar. Lezyonların tespiti için kullanılan ajanlardan biri de lugol solüsyonudur(Schiller testi). Östrojenize kadınlarda, glikojen içeriğinin yüksek olması nedeniyle matür skuamöz epitelyum hücrelerini maun (kızıl kahverengi) rengine boyar. Zayıflamış hücre farklılaşması nedeniyle displastik hücrelerin glikojen içeriği düşüktür, bundan dolayı boyanması da tam olmaz ve çeşitli sarı-beyaz gölgeler şeklinde görünüm verir.

Lezyonları nitelendirmek amaçlı birkaç kolposkopik derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Onlardan en iyi bilineni Reid kolposkopi indeksidir. Bu indeks kolposkopik lezyonun dört özelliğini temel alır; periferik sınır, renk, vasküler patern ve lügol solüsyonu ile boyanma. Her bir kategori 0 ile 2 arasında skorlanır ve elde edilen toplam, histoloji ile uyumlu sayısal bir indeks sağlar. Reid indeksi sıfıra karşılık gelen düşük dereceli özelliklere sahip lezyonlar grade 1 (minör) daha yüksek dereceli özelliklere sahip lezyonlar ise grade 2 (majör) lezyonlar olarak adlandırılmıştır. Mukozal epitele asetik asit uygulanmasını takiben, elde edilen beyazlığın derecesi veya rengi, aseto-white alanın oluşma hızı, süresi ve lezyon sınırlarının keskinliği gözlemlenir.

Kolposkopik incelemede serviksin normal skuamöz epiteli özelliksiz, pürüzsüz, pembe renkte görülür. Yüksek dereceli lezyonlar daha kalıcıdır ve lezyonların beyaz gölgesi daha donuk olarak izlenir. Buna karşılık, düşük dereceli lezyonlar saydam ya da parlak beyazdır ve hızla solar. Düşük dereceli lezyonlar karakteristik olarak yumuşak kenarlı ve düzensiz sınırlıyken, yüksek dereceli lezyonlar daha düzenli ve keskin dış

hatlara sahiptir. Anormal epitelle ilişkili olarak belirgin vasküler yapılar, punktuasyon, mozaizm ve atipik damarlanma sıklıkla izlenir. Punktuasyon ve mozaik patern; damar çapı, kapillerler arası mesafe ve bunların her birinin benzerliği ile derecelendirilir. Atipik damarlar, çapları, şekilleri, seyirleri ve yerleşimleri düzensiz olan damarlardır. Bu damarların izlenmesi kanser kuşkusunu arttırmalıdır (Resim 9) (31,32,33).



Resim 9. Schiller testinde aseto-white alan (34).

2.6.1.2. Ektoservikal Biyopsi

Doğrudan kolposkopik görüş altında, ektoservikadaki kuşku lezyonlara biyopsi forsepsi gibi keskin bir alet yardımıyla biyopsi yapılır. Genel olarak, servikal biyopsi anestezi gerektirmez. Gerekirse biyopsi yapılan alana basınçla uygulanan yoğun *Monsel solüsyonu* (ferik subsülfat) veya *gümüş nitrat aplikatörü*, hemostazı sağlar. Aşırı kanama olan olgular nadirdir ve doğrudan basınç ya da vajinal tampon uygulayarak kontrol altına alınabilir. İdeal olarak biyopsi tecrübeli, bir kolposkopist tarafından, olası yoğun kanamaya müdahale edilebilecek olarak sağlanarak alınmalıdır. Biyopsiler geleneksel olarak, en ciddi görünen lezyon alanlarıyla sınırlı tutulmaktadır. Ancak hastalığın yakalanma olasılığının, toplamda alınan biyopsi sayısı ile doğru orantılı olduğuna dair kanıtlar giderek kuvvetlenmektedir. Bu sebepten şüphelenilen tüm lezyonlardan, kolposkopide elde edilen izlenim ne olursa olsun biyopsi alınması gerekmektedir (35).

2.6.1.3. Endoservikal Örnekleme

Gebe olmayan hastalar için, endoservikal küretaj (ESK) ile servikal kanalın örneklenmesi, kolposkopi ile görülemeyen endoservikal kanal içerisindeki dokunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Normal bir ESK, endoservikal bölgede neoplastik bir lezyonun olmadığına dair ek bir güvence sağlar ve böylece kolposkopinin duyarlılığını artırır. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen, kolposkopi sırasında rutin ESK uygulamasını destekleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve bu nedenle, rutin kullanımı tartışmalıdır. Günümüzde, endoservikal küretaj, kolposkopi esnasında bazı durumların varlığında önerilmektedir. Bunlar; kolposkopi yetersiz ise veya kolposkopi yeterli, ancak lezyon tanımlanmamışsa, atipik glandüler hücre saptanmışsa, ablatif tedavi planlanmışsa, eğer alınan örneğin sınırları HSIL açısından pozitif ise eksizyonel tedavi sonrası izlemde, adenokarsinoma in-situ için konizasyon yapılmışsa bu hastaların izleminde ESK önerilmektedir. ESK sonuçlarının negatif olması halinde, konizasyon tekrarının veya histerektominin ertelenebileceğini göstermiş çalışmalar vardır (35).

Endoservikal küretaj, bir endoservikal küret ile servikal kanalın içine 1-2 cm girilerek gerçekleştirilir. Ektoserviksten veya alt uterin segmentten örnek almaktan sakınarak, kanal uzunluğunun ve çevresinin tümü, sıkı bir şekilde kürete edilir. Endoservikal örnekleme, çoğunlukla kolposkopik değerlendirmenin en ağırlı kısmıdır ve hastada sıklıkla kramplara sebep olur.

2.6.1.4. LEEP(Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü)

Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP) tekniğinde yalıtkan bir kulp üzerinde bulunan ve içinden elektrik akımının geçtiği ince bir tel kullanılmaktadır. Bu cihaz vasıtasıyla TZ' nu da içine alarak servikal doku eş zamanlı olarak kesilerek koagüle edilir. LEEP lokal anestezi altında uygulanabildiği için, endoservikal kanala yayılanlar dâhil, sitolojik değerlendirme sonrası yüksek dereceli lezyonlar için seçili ayaktan takip edilen hasta gruplarında başlıca tanı ve tedavi yöntemidir. LEEP sınırları histolojik olarak değerlendirilebilen bir doku örneği elde edilmesini sağlar. Ayrıca, doku eksizyonunun büyüklüğü ve şekli, kullanılan loop çeşidinin ve loopların kullanıldığı sıranın değiştirilmesiyle kişiye göre ayarlanabilir. Bu servikal stromanın hacminin korunmasına yardımcı olur (36).

2.6.2. Sitolojik Tanı

2.6.2.1.Pap-Smear Testi ve Tarihçesi

George Nicholas Papanicolaou kadın genital sistemin fizyolojisi ve sitolojik karakteristiklerinin aydınlatılmasında öncülerden biridir. Uterin serviks kanserlerinin erkenden saptanmasında devrim yaratan ve sıklıkla *Pap test ya da Pap smear* olarak bilinen *Papanicolaou testini* geliştiren hekimdir. Yunanistan' ın küçük bir ada kasabasında 1883 yılında doğan George N. Papanicolaou, bir hekim olan babasının yönlendirmesi ile 1904 yılında tıp eğitimini tamamlayarak hekim ünvanı aldı. Yunanistan ve Almanya'da 1913'e kadar çalışan Dr. Papanicolaou bu tarihte New York'a göç etti. Birleşik Devletler'de zorlu geçen 1 yılın ardından New York Üniversitesi Patoloji ve Cornell Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi bölümlerinde çalışmaya başladı. Deney hayvanları üzerinde çalışmalar yapan Dr. Papanicolaou vajinal sekresyonların yaymalarının sitolojik incelemesi ile menstrüel siklusların zamanının anlaşılabilceği sonucuna ulaştı. Dr. Papanicolaou 1920'den itibaren insan genital sisteminin sitopatolojisi ile ilgilenmeye başladı. Normal ve malign servikal epiteliyal hücreler arasında sitomorfolojik farklılıkların olduğunu fark etmesiyle 1928'deki ilk yayınında bu bulgularını rapor etti. Bu yayını çok fazla dikkat çekmemekle beraber çalışmalarını bu konu üzerinde yoğunlaştırdı. New York hastanesinde jinekopatolog *Dr. Herbert Traut* ile çalışmalarını sürdüren Dr. Papanicolaou, nihayet 1943 yılında "*Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*" adlı dönüm noktası olacak kitaplarını yayımladılar (37). Bu kitapta vajinal sitoloji üzerinde menstrüel siklustaki fizyolojik değişikliklerin, hormonların ve malignitenin etkileri tanımlanmakta ve vajen ile serviksten alınan yaymaların mikroskopik incelemesinde normal ve anormal hücrelerin gösterilebileceği ve doğru bir şekilde sınıflandırılabilceği anlatılmaktaydı. Bugün *Pap test ya da Pap smear* olarak bilinen bu basit prosedür servikal kanser taramasında kısa sürede altın standart haline geldi. Düşük maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve doğru bir şekilde yorumlanabilmesi nedeniyle kullanımı kısa sürede yaygınlaştı ve servikal kanserin insidensinde dramatik bir düşüşe yol açtı.

1951 yılında emekli olan Papanicolaou, 1954 yılında sadece kadın genital sistemin değil diğer organlardaki hem sağlıklı hem de hastalık durumlarındaki hücresel sitomorfolojik değişiklikleri karşılaştırmalı olarak incelediği *Atlas of Exfoliative Cytology* adlı eserini yayımladı (38).

2.6.2.2. Pap smear Testi Örnek Alımı ve Boyama Yöntemi:

Smear alınması son derece basit ve ağrısız bir yöntemdir. Jinekolojik muayene esnasında vajinal spekulum takıldıktan sonra serviks görülür. Herhangi bir kanama olmadığından emin olunduktan sonra bir spatul ve fırça vasıtasıyla hücreler toplanır. Burada hem endoservikal kanaldan, hem de ektoserviksten örnek alınmalıdır. Alınan materyal bir lam üzerine yayılır ve hemen %95'lik alkol solüsyonu içeren bir kap içine konulup yarım saat bekletilerek veya lama 30 santimetre uzaklıktan saç spreyi sıkılarak alınan hücrelerin lam üzerinde fikse olması sağlanır. Bu işlem için özel olarak hazırlanmış fiksatif solüsyonlar da kullanılabilir. Fiksasyonun örnek alındıktan hemen sonra yapılması ile hücresel şekillerin bozulması ve kurumması önlenir. Bu sayede değerlendirmede yapılabilecek hatalar önlenir. Smear alınmasından önce 24 saat süre ile cinsel ilişkide bulunulmaması sonuçların daha güvenilir olmasına yardımcı olur. Smear alınmasından önce en az 72 saat süre ile herhangi bir vajinal krem ya da ilaç kullanılmamalı, vajinal duş yapılmamalıdır. Smear için en uygun zaman adet kanaması tamamen bittikten sonraki günlerdir, ideali ise siklusun ortalarıdır. Adet kanaması ya da başka bir nedenle kanama olduğunda smear alınsa da teknik zorluklar nedeniyle değerlendirme güçleşir, bu nedenle kanamalı hastalarda smear ertelenmelidir.

Servikovajinal sürüntünün yayıldığı lamlar hızla alkol bazlı fiksatiflerle tespit edildikten sonra lamlar sırasıyla %96, %80, %70 ve %50'lik dereceleri gittikçe azalan etil alkol serisinden geçirilerek takiben distile su ile yıkanır. Daha sonra hematoksilen boyasında 2 dakika boyanır. Boyanın uzaklaştırılması için suya alınan lamlar burada yıkanır. Lamaların fazla boyası asit alkolde giderilir. Ardından %4'lük amonyaklı suda morartma işlemi yapılır. Daha sonra derecesi gittikçe artan sırasıyla %50, %70, %80 ve %96'lık etil alkol serisinden geçirilerek orange-G boyasında 2 dakika bekletilir. İki farklı şalede bulunan %96'lık etil alkollerden geçirilir. Beş dakika EA65 boya solüsyonunda bekletilir. Dört farklı şalede bulunan %96'lık etil alkollerden geçirilir. İki farklı şalede bulunan aseton aşamasından geçirilir. Son olarak iki farklı şalede bulunan ksilolden geçirilen lamlar kapatma solüsyonu ile kapatılır (39,40).

2.6.2.3. Sitopatolojik Değerlendirmede Bethesda Sistemi

2.6.2.3.1. Bethesda Sistemi Tarihçesi ve Gelişimi

1988 yılında Bethesda Maryland’da yapılan bir NCI çalışması, sitolojik raporlar için Bethesda Sistemi’nin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (41). 1991 yılında Bethesda II olarak yeniden düzenlenmiştir (42). 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve 2014 yılında en son şeklini almıştır (9,13). Bu son değişiklikte artan sıklıkta kullanılmaya başlanılan ve klinik olarak karışık olan nonspesifik değişiklikleri ifade eden “atipi” terimi kullanımdan çıkartılmaya çalışıldı.

Bethesda sistemi sıklıkla koilositoz olarak ifade edilen HPV’ye bağlı değişiklikleri (koilositozis ve CIN) ve hafif displazi yada CIN-1 olarak ifade edilen lezyonları LSIL kategorisi altında topladı. Çünkü uzun vadeli izleme çalışmaları göstermiştir ki; “koilositoz” olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %14’ünde yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %16’sında ağır displazi/CIS dönüşmektedir. Reaktif değişikliklere bağlanmayacak kadar belirgin olan, ancak kalitatif yada kantitatif olarak skuamöz intraepitelyal lezyon tanısı alamayacak kadar belirgin olmayan Pap smear testi sonuçları atipik skuamöz hücreler (ASC) olarak sınıflandırıldı. Bu örnekler daha ileri olarak ASC-US yada ASC-H sonuçları olarak ikiye ayrıldı (9). Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASC-US tanısı Pap smearlerin %5’inden fazla olmamalıdır (13).

Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise bu sistemde; önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinom, endometrial adenokarsinom, ekstrasuterin adenokarsinom ve orijini belirlenemeyen adenokarsinom başlıkları altında toplanmaktadır. AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. AGUS’u olan ve servikal biyopsi yapılan hastalarda %36’sında CIN lezyonu izlenmekte olup bununla birlikte %6’dan fazlasında endoserviks yada endometriumda adenokarsinom içeren glandüler lezyonlar bulunmaktadır. AGUS’a sahip Pap smearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve endoservikal küretaj önerilmekte olup, hasta 35 yaşın üzerindeyse ayrıca endometrial örneklemede yapılmalıdır.

Bethesda sistemi sitolojik tanılarda kullanılmak üzere tasarlanmış ve basılmış olmasına rağmen artan oranda histolojik tanıda da kullanılmaktadır. Bu durum Papanicolaou testindeki tanı ile servikal biyopsi arasında uyum sağlamaktadır. Serviksin histolojik yada sitolojik epitelyal atipi, lezyon yada neoplazileri arasında kesin bir çizgi yoktur ve Pap test yada biyopsi raporunda yazan tanı genel bir

izlenimdir ve örneklenen servikal epitelyumun benign yada malign davranışının kesin göstergesi değildir (9,13,41,42).

2.6.2.3.1.1. BETHESDA 2001 SİSTEMİ (13).

ÖRNEK YETERLİLİĞİ

- Değerlendirme İçin Yeterli
- Endoservikal veya TZ' nun varlığı veya yokluğu ya da kısmi kan veya inflamasyon varlığı gibi kalite belirteçleri
- Değerlendirme İçin Yetersiz (nedenini belirtin)
- Örnek reddedildi veya işleme alınmadı (nedenini belirtin)
- Örnek işleme alındı ve değerlendirildi fakat epitelyal anormalliklerin değerlendirilebilmesi için yeterli bulunmadı (nedenini belirtin)

GENEL SINIFLAMA (isteğe bağlı)

- İntraepitelyal lezyon veya malignite yönünden negatif
- Epitelyal hücre anomalisi
- Diğer

DEĞERLENDİRME/SONUÇ

- ***İntraepitelyal lezyon veya malignite yönünden negatif (NILM)***
 - Organizmalar
 - Trichomonas vaginalis
 - Fungal organizmalar veya morfolojik olarak Candida ile uyumlu
 - Bakteriyel vajinozisi düşündüren flora değişim
 - Aktinomiçes türleriyle uyumlu bakteriyel morfoloji
 - Herpes simplex ile uyumlu hücresel değişimler
 - Diğer non-neoplastik bulgular (raporlanması isteğe bağlı)
 - *Aşağıdakilerden biriyle uyumlu reaktif hücresel değişimler:*
 - İnflamasyon (tipik onarım dâhil)
 - Radyasyon
 - Rahim içi araç
 - Posthisterektomi durumunda glandular hücreler
 - Atrofi

EPİTELİYAL HÜCRE ANOMALİLERİ

SKUAMÖZ HÜCRE ANOMALİLERİ

- Atipik skuamoz hücreler (ASC)
 - ASC-US; Önemi bilinmeyen ASC
 - ASC-H; yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı ASC
 - LSIL; Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon;
 - Human Papillomavirüs etkisi,
 - Hafif displazi,

CIN-1'i kapsar
HSIL; Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon;
Orta-şiddetli displazi, CIN-2 ve CIN-3,
Karsinoma in-situ'yu kapsar

- Skuamöz hücreli karsinom

GLANDÜLER HÜCRE ANOMALİLERİ

- Atipik glandüler hücreler (AGC)
 - Başka şekilde tanımlanmamış endoservikal, endometriyal veya glandüler hücreleri belirtin
 - Atipik glandular hücreler, neoplastiği destekleyen
 - Endoservikal veya başka yerde tanımlanmamış olarak belirtin
 - Endoservikal adenokarsinoma in-situ (AIS)
- Adenokarsinom
- Diğer (liste tamamlanmamış)
 - Endometriyal hücreler, 40 yaşında veya daha yaşlı bir kadında

2.6.2.3.1.2. BETHESDA 2014 SİSTEMİ

ÖRNEK/SPESMEN TÜRÜ

- Konvansiyonel
- Pap smear
- Diğer

ÖRNEK/SPESMENİN YETERLİLİĞİ

- Değerlendirme için yeterli
- Endoservikal veya TZ' nun varlığı veya yokluğu ya da kısmi kan veya inflamasyon varlığı
- Değerlendirme için yetersiz (nedenini belirtiniz).
- Örnek reddedildi veya işleme alınmadı. Örnek işleme alındı ve değerlendirildi fakat epitelyal anormalliklerinin değerlendirilebilmesi için yeterli bulunmadı.

GENEL SINIFLAMA (isteğe bağlı)

- İntraepitelyal Lezyon veya Malignite için Negatif
- Epitelyal hücre anomalisi (Yorum/sonuca Bakınız)
- Diğer (Yorum/sonuca Bakınız)

YORUM/SONUÇ

- İntraepitelyal Lezyon veya Malignite Negatif
- Non-neoplastik Bulgular

NON-NEOPLASTİK HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLER

- Skuamöz metaplazi
- Keratotik değişiklikler
- Tubal metaplazi
- Atrofi

- Gebelikle ilgili değişiklikler

REAKTİF HÜCRESEL DEğİŞİKLİKLER

- İnflamasyon (tipik onarım dâhil), Lenfositik (foliküler) servisit
- Radyasyon
- Rahim içi kontraseptif araç (RİA)
- Histerektomi sonrası glandüler hücreler
- Organizmalar
 - Trikomonas Vajinalis
 - Morfolojik olarak Candida ile uyumlu fungal organizma
 - Bakteriyel Vajinozisi düşündüren flora değişikliği
 - Morfolojik olarak Aktinomiçes türleri ile uyumlu bakteriler
 - Herpes Simpleks virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler
 - Sitomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler
- Diğer
 - Endometrial hücreler (45yaşında bir kadında) (skuamöz intraepitelyal lezyon negatifvarsa ayrıca belirtin)

EPİTELİYAL HÜCRE ANOMALİLERİ

SKUAMÖZ HÜCRE ANOMALİLERİ

- Atipik skuamoz hücreler (ASC)
 - ASC-US; Önemi bilinmeyen ASC
 - ASC-H; yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı ASC
 - LSIL; Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon;
 - Human Papillomavirüs etkisi,
 - Hafif displazi,
 - CIN-1'i kapsar
 - HSIL; Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon;
 - Orta-şiddetli displazi, CIN-2 ve CIN-3,
 - Karsinoma in-situ'yu kapsar
- Skuamöz hücreli karsinoma

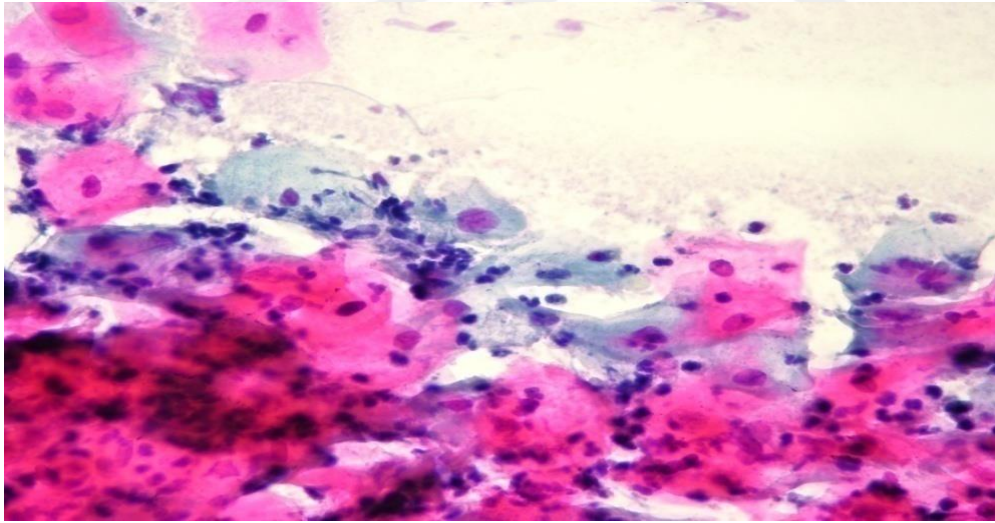
GLANDÜLER HÜCRE ANOMALİLERİ

- Atipik Glandüler Hücre (AGC)
- Endoservikal İn-situ Adenokarsinom (AIS)
- Adenokarsinom
 - Endoservikal
 - Endometrial
 - Ekstrauterin-Spesifiye Edilemeyen

2.6.2.3.2. Bethesda Sisteminde Skuamöz ve Glandüler Hücre Anomalileri

2.6.2.3.2.1. ASC-US

ASC-US çoğunlukla matür, süperfisiyel/intermediate tip sitoplazmalı skuamöz hücrelerin non inflamatuvar değişikliklerini içerir. Normal skuamöz hücrelere göre yaklaşık 2,5-3 kat kadar büyük nükleuslar izlenir. Nükleer kromatin hiperkromazi görüntüsü oluşturmaz. Nükleer sınırlar düz ve regülerdir. Ayırıcı tanı genellikle reaktif değişiklikler ile LSIL arasındadır ama LSIL yorumu için kalitatif ve kantitatif değişiklikler yetersizdir. Geniş metaplastik veya küçük intermediate hücrelere benzeyen yuvarlak veya oval hücreler de ASC-US olarak değerlendirilebilir. İncelenen hücreler aynı preparattaki normal görünümlü intermediate hücrelerle karşılaştırılmalıdır. Bethesda ASC-US tanı kriterleri şöyledir; Nükleusların kapladığı alan normal intermediate skuamöz hücre nükleusuna göre 2,5-3 kat daha fazla olarak izlenir. Nükleus/sitoplazma oranı hafifçe artmıştır. Nükleer hiperkromazi minimaldir ya da yoktur (9). Dens oranjofilik sitoplazma “atipik parakeratoz” ile ilişkili nükleer anormallikler içerir (Resim 10).



Resim 10. İntermedier hücre boyutundaki skuamöz hücrelerde nükleer boyut artışı ve hafif nükleer membran düzensizliği izlenmesi nedeniyle ASC-US kategorisinde değerlendirilmiş olgunun servikovajinal yayması (PAP, X10).

2.6.2.3.2.1. ASC-H

Bu kategoride HSIL’ı destekleyen ancak kesin HSIL yorumu yapmak için yeterli bulunmayan hücreler bulunur. Nükleo/sitoplazmik oranı yüksek veya atipik (immatür) metaplazili hücreler ile anormal şekilli, benign metaplazi üzerine HSIL’ı

destekleyen kromatin düzensizliği gibi nükleer düzensizlikler izlenen hücreler görülür. Kalabalık tabaka paterni veya hiperkromatik gruplaroluşturan hücreler izlenebilir. Yoğun sitoplazmalı, poligonal şekilli, endoservikal hücelere kıyasla skuamöz hücreyi destekleyen belirgin hücre sınırlarına sahip hüceler görülür. Bu hücre paterni normal değışikliklerden (atrofi, endometrial hüceler) neoplastik değışikliklere kadar (endoservikal adenokarsinom, HSIL veya gland içeren HSIL) geniş bir yelpazeyi barındırır. Atrofi durumundaki atipik hüceler, radyasyon terapisini takiben gelişen atipi, kötü korunmuş endometrial hüceler veya histiyositler ve intrauterin araç kullananlarda yaymaları HSIL tanısından ayırt etmede zorlukçekilir. Böyle durumlarda ASC-H olarak değerlendirme yapmak uygundur. Bethesda ASC-H tanı kriterleri şöyledir; Tek tek hüceler ya da 10'dan fazla hücreden oluşan gruplar, metaplastik hücre boyutu, nükleusların normalden 1,5-2,5 kat büyük olması, nükleus/sitoplazmik oranın HSIL'daki gibi yüksek olması (9). Yoğun hiperkromazi, kromatinde düzensizlik ve anormal nükleer şekiller gibi özellikler HSIL lehinedir (Resim 11).

2.6.2.3.2.3. LSIL

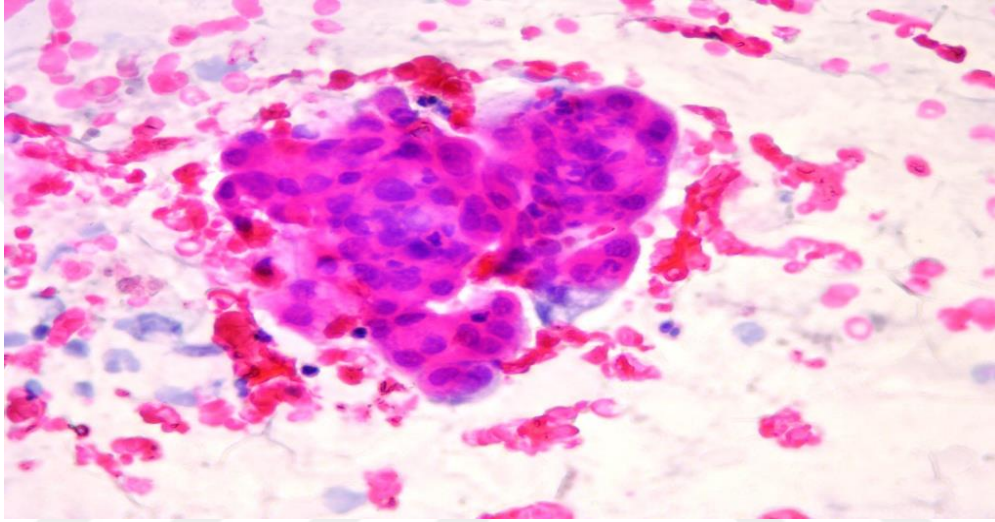
Kolposkopik dış bakıda vulva, vajina veya servikte asetik asitle "aseto-white" alan şeklinde izlenen, siğilimsi veya düz lezyonlar olarak bulunabilirler. Histolojik olarak koilositik değışiklikler ve hafif displazi içerir. LSIL tanı kriterleri şöyledir; Tek ya da tabakalar halinde hüceler, normal intermedier hücre nükleusundan en az 3 kat büyük nükleus, nükleus/sitoplazma oranı sabit-hafif artmış, nükleer hiperkromazi, nükleomegali, binükleasyon, multinükleasyon, üniform kromatin dağılımı, kaba granüler-kümelenmiş ya da opak görünümde kromatin, nükleol izlenmemesi, nükleer kontur düzensizliği, sitoplazmik sınırların belirgin olması ve koilositik değışikliklerin izlenmesidir (9) (Resim 12).

2.6.2.3.2.4. HSIL

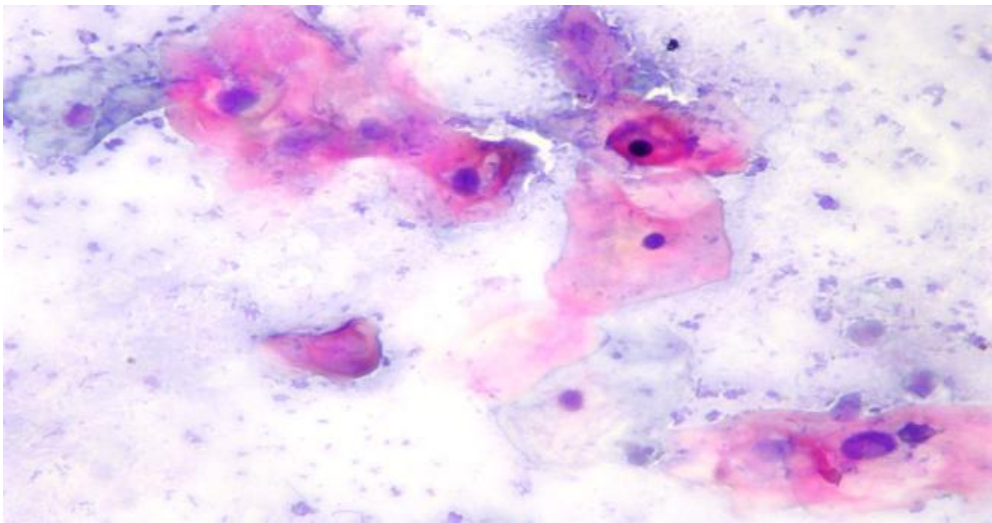
Kolposkopik dış bakıda vulva, vajina ve servikte mozaizm ve punktat hipervaskülariteli kabarık veya düz ekskorye lezyonlar olarak görülebilir. Histolojik olarak CIN-2 ve CIN-3 lezyonları içerir. HSIL tanı kriterleri şöyledir; LSIL'a göre daha küçük boyutlu hüceler, metaplastik hücre boyutu, tek tek hüceler, tabakalar ya da sinsityal hücre grupları, nükleus boyutunda ve şeklinde değışiklikler, nükleer hiperkromazi, artmış nükleus/sitoplazma oranı, nükleer membran düzensizliği ve nükleol izlenmemesidir (9) (Resim 13).

2.6.2.3.2.5. Skuamöz Hücreli Karsinoma

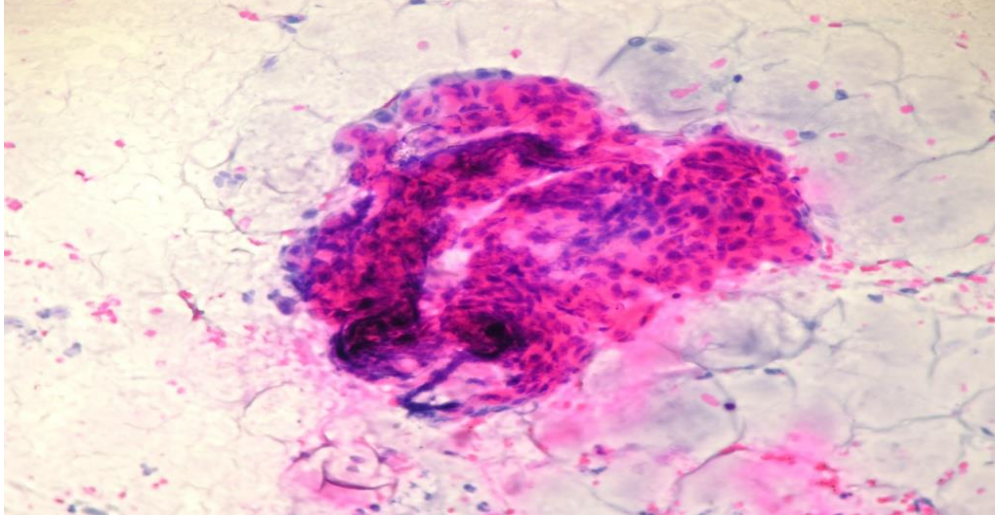
Klinikte, düzensiz kanama şikayeti olan, vulva, vajina veya serviksinde büyük fungatif/ülsere lezyonu olan, hikayesinde tedavi edilmemiş SIL lezyonu olan hastalardır. Sitolojik olarak değişik boyutlarda ve şekillerde iğsi morfolojide, raket benzeri, tek tek dağılan dens oranj rengi boyanan hücreleri içeren, belirgin nükleoller içeren koyu hiperkromatik boyanan piknotik nükleuslu hücrelerin akut inflamasyon ve tümör diatezi ile uyumlu zeminde izlenmesi tanıda önemlidir (9) (Resim 14).



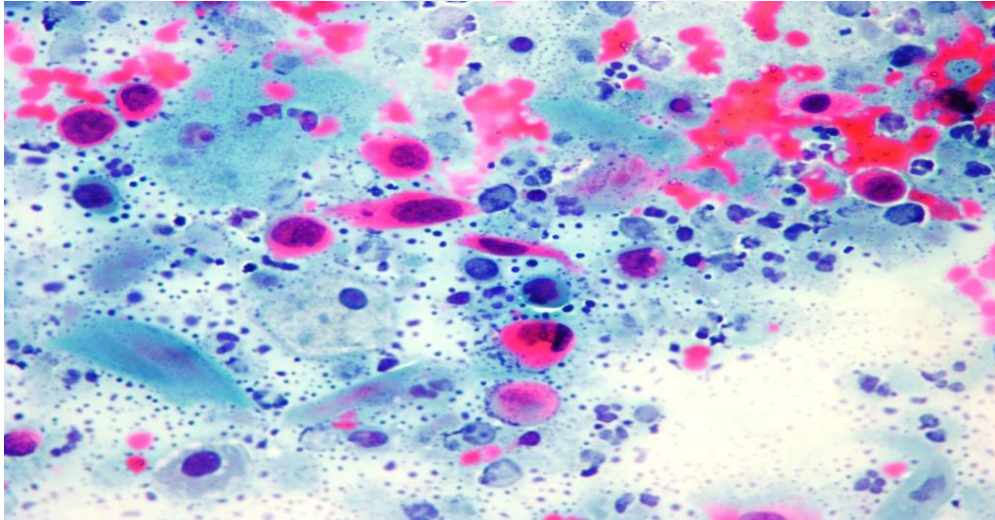
Resim 11. ASC-H kategorisinde değerlendirilen olgunun servikovajinal yaymasında metaplastik/parabazal hücre boyutundaki hücrelerden oluşan bir grupta büyük, hiperkromatik, düzensiz, kabalaşmış kromatin paternli, pleomorfik görünümlü nükleuslara sahip skuamöz hücreler izleniyor (PAP, X40).



Resim 12. LSIL kategorisinde değerlendirilmiş olgunun yaymasında koilositik atipi ile karakterli intermedier hücreler izleniyor (PAP, X40).



Resim 13. HSIL ile uyumlu olan olgunun yaymasında nükleer kalabalıklaşma, oryantasyonda kayıp, anizokaryozis, pleomorfizm ve hiperkromazi ile karakterli yüksek dereceli displastik değişiklikler gösteren hücre skuamöz kümesi izleniyor (PAP, X20).

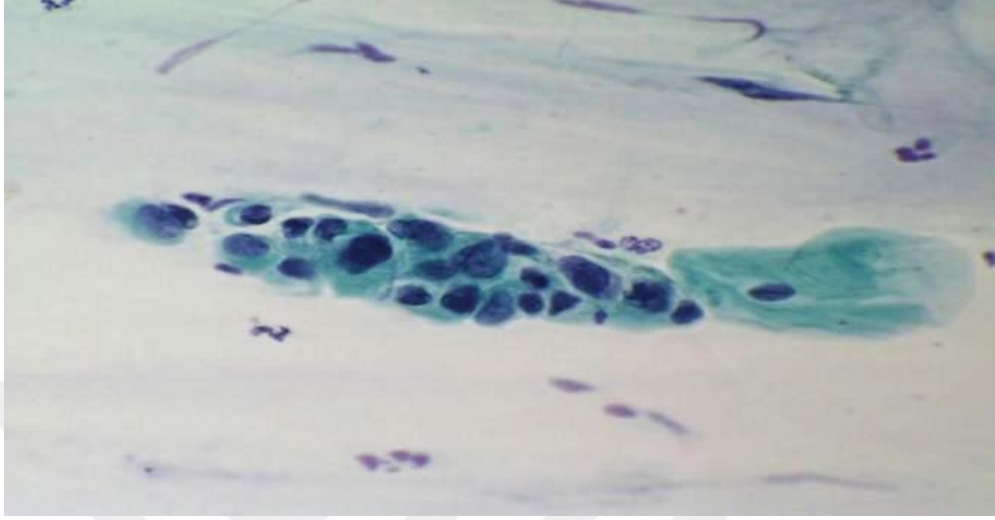


Resim 14. Kırıntılı zeminde ileri derecede pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu, bazıları uzantılı, keratinize sitoplazmalı olarak izlenen atipik skuamöz hücrelerden oluşan skuamöz hücreli karsinoma olgusuna ait servikovajinal yayma (PAP, X40).

2.6.2.3.2.6. Önemi Bilinmeyen Atipik Glandüler Hücreler (AGUS)

Reaktif veya rejeneratif değişikliklerin ötesinde değişiklik gösteren ama invaziv adenokarsinom özellikleri taşımayan hücreler izlenir. AGUS tanı kategorisi Bethesda 1991 Sistemi'nde tanımlanmış olup Bethesda 2001 ve 2014 Sistemleri'nde yer almamaktadır. Fakat rutin pratikte, servikal smearde adenokarsinoma dedirtecek kadar atipi izlenmeyen ancak glandüler hücrelerde reaktif veya neoplastik sürecin parçası olarak izlenen tabloyu aktarmak için AGUS terminolojisi halen kullanılmaktadır.

AGUS tanı kriterleri şöyledir; Tabaka veya şeritler oluşturan, kalabalıklaşma ve molding gösteren, büyük ve hiperkromatik nükleuslar ile nükleus/sitoplazma oranında artış gösteren rozet formasyonunda izlenebilen hücre grupları (Resim 15) (9).



Resim 15:AGUS olgusuna ait yaymada atipik nükleer özellikler gösteren glandüler hücreler izleniyor (9).

2.6.2.3.2.7. Atipik Glandüler Hücreler

Bethesda 2001 sisteminde AGUS kategorisi kaldırılmış ve yeni sınıflamada atipik glandüler hücreler iki ana gruba ayrılmıştır. Bunlar; öncelikle neoplastik bir lezyon düşünülenler ile daha fazla açıklama yapılamayacak olan veya başka türlü tanımlanamayanlardır. Bu ikinci grup, atipik glandüler hücreler, NOS (not otherwise specified) olarak isimlendirilir. Atipik glandüler hücreler, NOS; endoservikal, endometrial ve glandüler olarak üç gruba ayrılırken, Atipik glandüler hücreler, neoplastik lehine kategorisi; endoservikal ve glandüler olmak üzere iki gruba ayrılır (9).

2.6.2.3.2.7.1. Atipik Endoservikal Hücreler, NOS

Reaktif/tamir değişikliklerinin ilerisinde, ancak, endoservikal adenokarsinoma in-situ (AIS) kriterlerini de tam karşılamayan smearler için bu tanı verilir.

Olguda öncelikle AIS düşünülmemektedir. Kriterleri çok iyi tanımlanmamıştır. Genellikle tabaka halinde hücreler, nükleer irileşme, hafif hiperkromazi, nükleer kalabalıklaşma, nükleusların üst üste binmesi, ince-granüler kromatin, nükleolus belirginliği bu hücreleri tanımlamak için belirtilen özelliklerdir. Ayrıca bu hücreler

hafif stratifikasyon gösterebilirler. Bal peteği paterni iyi korunmamıştır. Asiner formasyon izlenebilir (Resim 16) (9).

2.6.2.3.2.7.2. Atipik Endoservikal Hücreler, Neoplastik Lehine

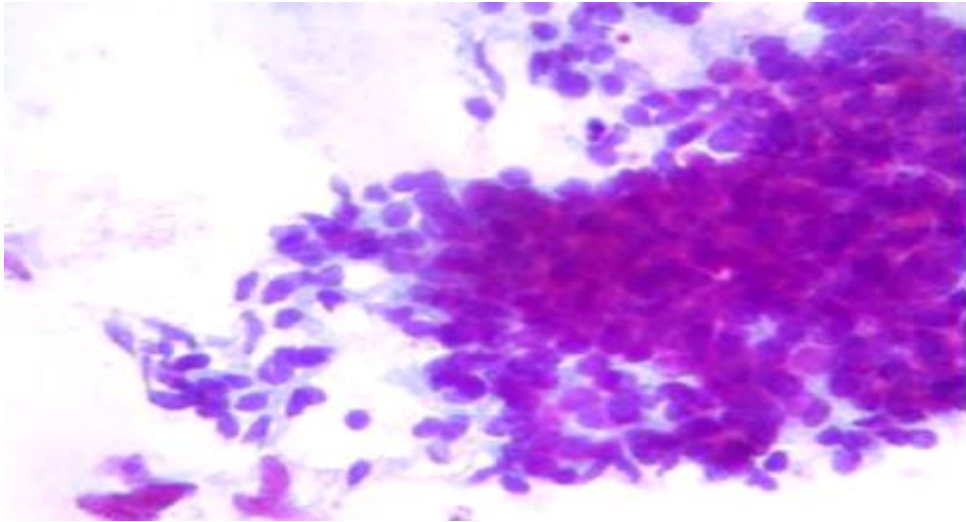
Bu hücreler AIS veya adenokarsinomanın bazı bulgularını taşımaktadır ancak tamamını göstermemektedir. Yaymalarda nükleus/sitoplazma oranı yüksek, sıkışık ve çok sayıda hücreler görülebilir (Resim 17) (9).

2.6.2.3.2.7.3. Atipik Endometrial Hücreler, NOS

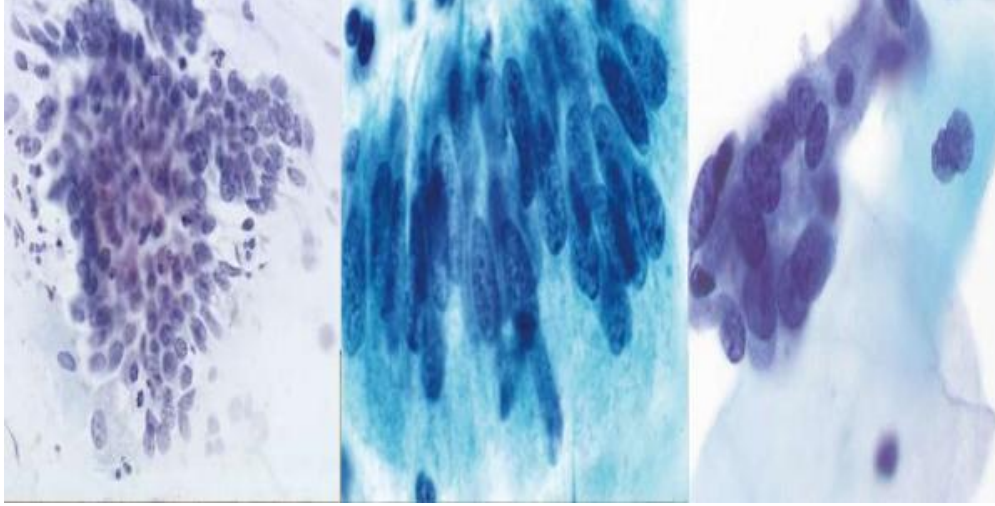
Bu hücreler; polip, kronik endometrit, hiperplazi ve kanser ile ilişkili olabilir. Küçük çaplı, gruplar halinde, N/S oranı artmış, hafif nükleer kontur düzensizliği, hiperkromazi, küçük nükleoller ve ince vakuollü sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Bu hücrenin beraberinde izlenen skuamöz hücrelerde östrojen etkisi izlenir (Resim 18) (9).

2.6.2.3.2.7.4. Atipik Glandüler Hücreler, NOS

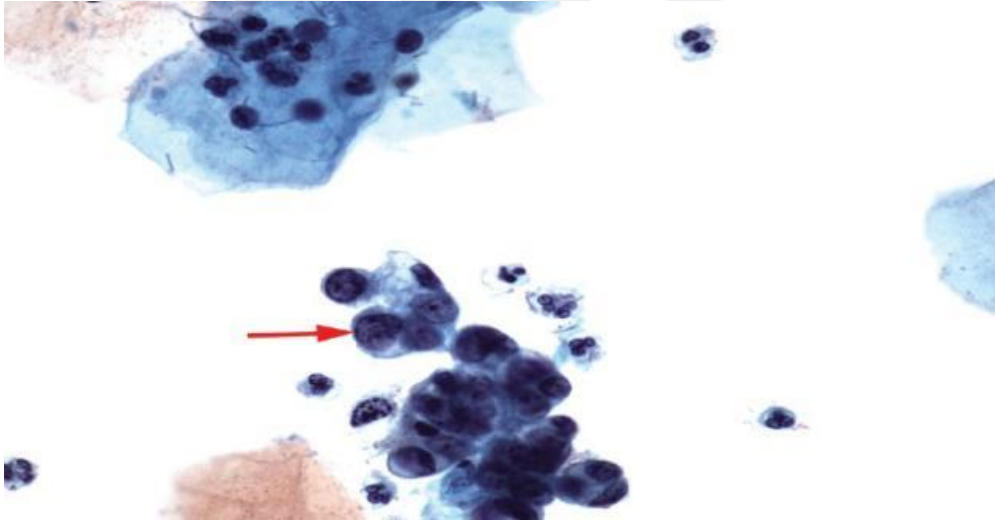
Orjini (endoservikal, endometrial, veya daha farklı) bilinmeyen atipik glandüler hücrelerdir (9).



Resim 16. Atipik endoservikal hücreler-NOS. Nükleer kalabalıklaşma, elongasyon, hafif hiperkromazi ve nükleusların üst üste binmesi (overlapping) bulguları izlenmektedir (9).



Resim 17. Atipik endoservikal hücreler-neoplastik lehine. Her üç resimde dekromatide düzensizlik, nükleer elongasyon, fokal nükleer hiperkromazi, kalabalıklaşma, üst üste binme ve psödostratifikasyon bulguları gösteren kolumnar morfolojide hücreler izlenmektedir (9).



Resim 18. Atipik endometrial hücreler-NOS. Okla işaretli endometriyal hücre morfolojisindeki grupta nükleus/sitoplazma oranında artış, nükleer hiperkromazi ve nükleer membran düzensizlikleri izlenmektedir (9).

2.6.2.3.2.7.5. Atipik Glandüler Hücreler, Neoplastik Lehine

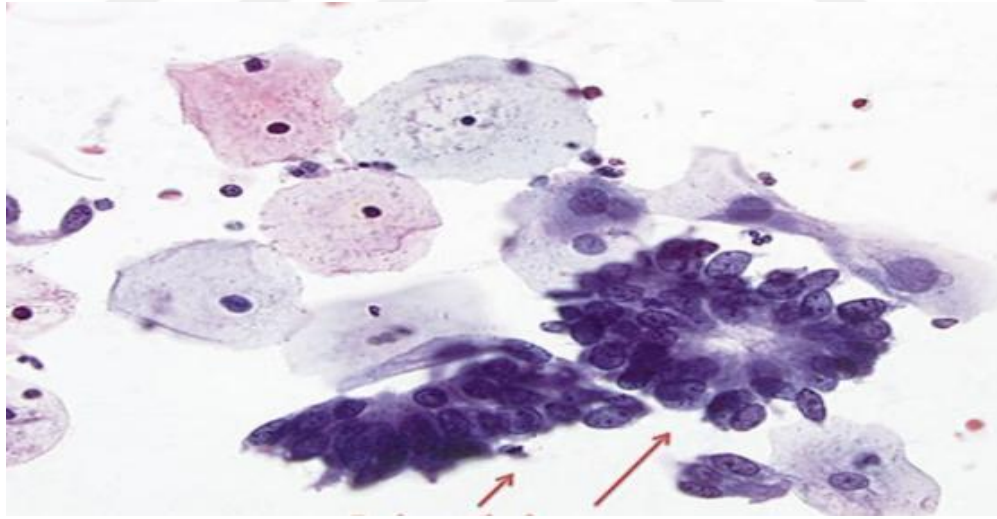
Bunlar da orjini belli olmayan glandüler hücrelerdir. Bu hücreler öncelikle neoplaziyi düşündürülen atipi gösterirler. Yaymalarda atipik glandüler hücreler tanısı alan bazı olguların biyopside skuamöz lezyon tanısı alması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bunun açıklaması SIL'ların endoservikal glandları tutması olarak yapılabilir (9).

2.6.2.3.2.8. Adenokarsinoma İn-Situ (AIS)

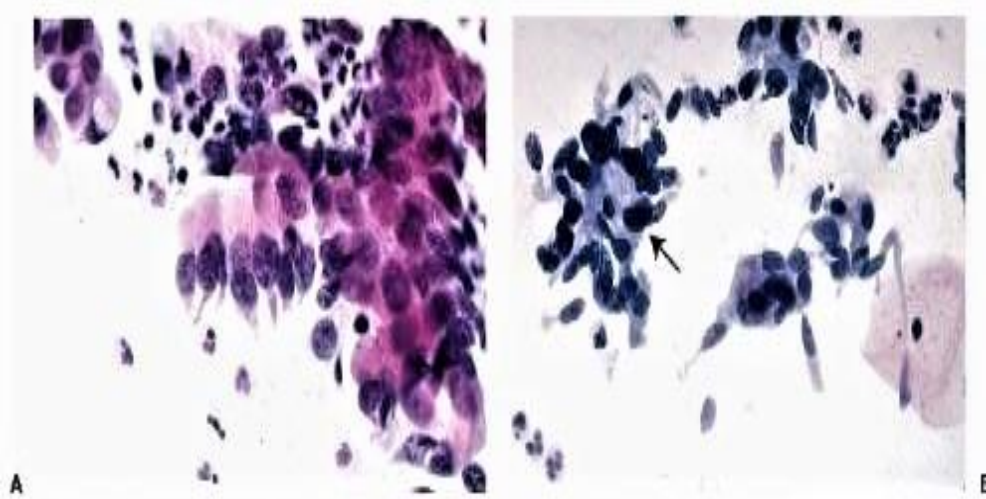
Nükleer irileşme, hiperkromazi, kromatin anomalisi, psödostratifikasyon ve mitotik aktivite ile karakterize invaziv olmayan yüksek dereceli bir endoservikal glandüler lezyondur. AIS tanı kriterleri şöyledir; Düzensiz nükleer membran ve yuvarlak, rozet şeklinde kaba olarak düzenlenmiş kromatinle karakterize, sitoplazmasız-çıplak nükleus şeklinde, genelde silyalı hücreler, nükleus üzerinde kalan sitoplazma uzantılarının oluşturduğu “tüysüleşme” görünümü (Resim 19) (9).

2.6.2.3.2.9. Adenokarsinoma

Adenokarsinoma in-situ özellikleri taşıyan ve ek olarak invazyon bulguları gösteren yaymalardır. Adenokarsinoma in-situ tanı kriterleri şöyledir; Kolumnar konfigürasyonda izlenen, tek tek dağılan ya databakalar ve 3 boyutlu kümeler şeklinde hücre grupları, makronükleoli, nükleer membran düzensizlikleri, vakuollü sitoplazmalar ve nekrotik tümör diatezi (9) (Resim 20).



Resim 19. Adenokarsinoma in-situ (AIS). Düzensiz nükleer membran ve kaba kromatine sahip, bazıları çıplak nükleuslar halinde, silyalı hücrelerden oluşan rozet ve şeritler halinde gruplar oluşturan displastik hücreler görülmektedir. Hücre grupları, dış tabakada fokal palizatlanma bulguları göstermektedir (9).



Resim 20. Adenokarsinoma. **A;** Trabeküler konfigürasyonda tabaka halinde dizilim gösteren atipik kolumnar hücreler izlenmektedir. **B;** Bazı hücre gruplarında kolumnar hücrelerin rozet benzeri dizilimi dikkati çekmektedir (9).

2.7.SERVİKAL PREMALİGN VE MALİGN NEOPLAZİLERE KLİNİK YAKLAŞIM

2.7.1. Pap smear Taraması

Servikal kanserin erken teşhisine yönelik Pap smear taramasıyla ilgili olarak Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society, ACS), kadınların ilk cinsel deneyimden 3 yıl sonra veya cinsel aktif olsun ya da olmasın 21 yaşına geldiklerinde her üç yılda bir, 30 yaş ve üzerinde her yıl, üç yıl üst üste negatif sonuç çıkması durumunda ise üç yılda bir Pap smear yaptırmalarını önermektedirler. 70 yaşın üzerinde ve son 10 yılda anormal Pap smear sonucu olmayan, üç veya daha fazla normal Pap smear sonucu olan kadınların ise servikal kanser tarama programından çıkarılmalarını bildirmiştir. Benzer şekilde Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Kurulu (American College of Obstetricians and Gynecologist, ACOG), hayatı boyunca herhangi bir dönemde veya halen cinsel aktif olan ya da 21 yaşına gelmiş tüm kadınların yıllık pelvik muayene ve Pap smear yaptırmalarını, 30 yaş üzerinde ve 3 yıl ardışık yıllık normal pelvik muayene ve Pap smear sonucu olan kadınların daha uzun aralıklarla kontrol edilebileceğini bildirmiştir. Bunlara ek olarak immünsuprese ya da HIV tanısı alan kadınlarda ilk yıl iki kez, test sonuçları negatif ise yılda bir kez smear alınmalıdır. Ayrıca servikal kanser nedeniyle histerektomi yapılan kadınlarda başlangıçta sıkı monitorizasyon daha sonra ise yıllık izlem yapılmalıdır. CIN-2,3 nedeniyle histerektomi yapılan kadınlarda dört-altı ay aralarla vajinal epitelin sitolojisi,

vulvar ve perianal epitelin inspeksiyonu yapılmalıdır. Üç yeterli negatif sonuç varlığında yıllık taramaya geçilebilir. Yıllık taramalara üç kez negatif sonuç alınıncaya kadar devam edilmelidir. Akılda tutulması gereken bir diğer konu neoplastik olmayan nedenlerle histerektomi yapılan kadınlarda Papsmear sonuçlarının yalancı pozitif gelme olasılığının artmış olmasıdır. Bu özel gruplarda taramanın ne zaman kesileceği hususunda da farklılıklar vardır. Anne karnında dietilstilbestrole maruz kalmış ya da immüsuprese 70 yaş üstü kadınlarda yıllık taramaya devam edilmelidir. HPV-DNA testi (+) olan kadınlarda da yine taramaya devam edilmelidir. Herhangi bir nedenle yaşam beklentisi sınırlı olan kadınlarda (zaten servikal kanser tedavisini tolere edemeyeceğinden) tarama endike değildir (39,40,43).

2.7.2. Anormal Pap Smear Tanılı Hastaların Yönetimi

Pap smear sonuçları, kesin tanı koymada ya da tedavi başlamasında kullanılmaz. Yalnızca servikal kanser gelişiminde artmış riskle ilişkili anormal hücreleri taramada kullanılır. Böylece, daha ileri tetkik gerekecek hastaları seçer. Taranan vakaların yaklaşık %7-10'u ek değerlendirme gerektirir (43).

2.7.2.1. ASC-US Yönetimi

Hücrel değişiklikleri ASC-US olarak tanımlamada patologlar arasında bazı farklılıklar olması nedeniyle Bethesda 2001 konsensus toplantısında atipik skuamöz hücreler ASC-US ve ASC-H olarak tanımlanmıştır. ASC prekanseröz ya da kanseröz bir durum açısından ileri inceleme gerektirir fakat kesin bir tanı olmadığı için tedavi gerektirmez. ASC'li hastalarda invaziv kanser riski %0,1-0,2'dir (43-50).

ASC-US en yaygın anormal sitolojik bulgudur. Bu yüzden bu vakaların ne şekilde takip edileceği önemlidir. ASC-US yönetiminde uygulanabilecek 3 seçenek vardır. Yüksek onkojenik riskli HPV'lerin belirlenmesi için HPV-DNA testi en iyi seçenektir. Önemli bir gerçek, hafif displazi ya da CIN-1'in bir kanser öncüsü olmadığı ve hemen her zaman HPV ile infekte geçici bir durum olduğudur.

Diğer yöntem kolposkopi ile serviksin incelenmesidir. Bir diğer yöntem ise 4-6 ay aralarla servikal sitoloji tekrarıdır. Eğer 6 ayda bir servikal sitoloji ile takipyoluna gidilirse avantaj olarak düşük maliyet, kolay uygulama ve yaygın kullanım söz konusudur. Ancak %30 oranında HSIL atlanabilir. Hemen kolposkopi yapılırsa yüksek sensitivite (%96) ile premalign lezyonlar yakalanabilir ancak spesifitesi düşüktür (%48), ayrıca hastaların yarısına gereksiz biyopsi yapılmış olur ki bu durum özellikle

fertil dönemdeki kadınlarda komplikasyonlara yol açabilir (104). HPV-DNA testi ile HSIL yakalama oranı yüksek olup negatif prediktif değeri %95'dir. HPV testinin %100'e yaklaşan negatif prediktif değeri, ASC-US tanısı alan ve sürekli smear kontrolü, kolposkopi ve biyopsi yaptıran hastaların bu durumdan güvenle kurtulmalarını sağlar (46).

ASC-US'la birlikte olan bazı özel durumlarda söz konusudur. 21-24 yaş arası kadınlarda 12 ay ara ile sitolojik izlem önerilir ancak refleks HPV testi de yapılabilir. Refleks HPV testinde pozitiflik saptanırsa 12 ay sonra sitoloji tekrarı yapılır. Hemen kolposkopi ya da HPV tekrarı önerilmez. Refleks HPV testi yapılır ve negatif bulunursa 3 yıl ara ile rutin sitoloji izlemine alınır. 24 aylık izlemde ASC-US pozitif saptanırsa kolposkopi önerilir. İzlemde üst üste iki negatif sonuç saptanırsa rutin taramaya alınır. 65 yaşve üstü kadınlarda ASC-US tanısı mevcutsa, bir yıl sonra kotest ile tarama tercih edilir ancak tek başına sitoloji de yapılabilir. Postmenopozal kadınlar genel popülasyondaki kadınlar gibi değerlendirilmelidir. Gebelik durumunda kolposkopi postpartum 6. haftaya ertelenebilir. Endoservikal küretaj yapılmamalıdır. CIN-2 için sitolojik, histolojik ya da kolposkopik şüphe yoksa postpartum izlem önerilir. İnfeksiyon-reaktif değişiklikler tedavi edilmelidir. Özellikle trikomonas infeksiyonu tanısında likid bazlı sitoloji Pap smeare üstündür (46). Postmenopozal kadınlarda öncelikli olarak intravajinal östrojen tedavisi uygulanır. Tedavi bitiminden bir hafta sonra tekrar smear alınır. Sonuç negatif ise smearle izlem yapılır, ASC veya üstü lezyon mevcut ise kolposkopi yapılır (46). İmmüsupresyonlu ve HIV infeksiyonlu kadınlarda artmış HPV infeksiyon insidansı, CIN ve servikalkanser ile ilişkilidir (44,46,47). CIN'in tedavi edildikten sonra rekürrens oranı, immüsupresyonun derecesine göre %20-60 arasında değişir (48,49). Dolayısı ile HIV ile infekte kadınlarda, servikal neoplazi açısından taramanın maliyet etkinliği tartışmalıdır (47-49). İmmüsuprese tüm kadınlar hemen kolposkopiye referans edilmelidir.

2.7.2.2.ASC-H Yönetimi

Hastaların çoğu kolposkopiye yönlendirilmelidir. Biyopsi sonucu CIN-2,3 gelirse uygun tedavi yapılmalıdır. Lezyon tanımlanamazsa veya CIN-1 gelirse örnek tekrar incelenmeli sonuca göre hareket edilmelidir (48,50).

2.7.2.3.LSIL Yönetimi:

Önerilen yönetim şekli kolposkopidir. HPV testi, LSIL’li hastaların %75-85’inde pozitif olduğundan başlangıç basamağını oluşturmaz. Gerçekte LSIL’de HPV negatifliği ya yalancı pozitif sitolojiyi ya da yalancı negatif HPV testini gösterir. Kolposkopi sonucunda histolojik malignite yoksa 6-12 ay arayla sitoloji tekrar edilir. Postmenopozal kadınlarda ASC-US’taki yönetim geçerlidir. Yine bu popülasyonda HPV prevalansının düşük olması nedeniyle başlangıç yönetiminde HPV testi de kullanılabilir. Adolesanlarda öncelikli olarak 6-12 ay arayla sitoloji tekrarı ya da 12 ayda bir HPV testi yapılır. Geniş bir çalışmada LSIL’li adolesanların %61’inin ilk yıl içinde, %91’inin üç yıl içinde gerilediği sadece %3’ünün HSIL’e ilerlediği gösterilmiştir. Bunun intraepitelyal lezyonların HPV infeksiyonu ile ilişkili olmasına ve genç bayanlarda HPV’nin geçici olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. LSIL saptanan gebe kadınlarda kolposkopi tercih edilir. Endoservikal küretaj yapılmaz. Kolposkopi postpartum 6. haftaya ertelenebilir. İlk kolposkopide sitolojik, histolojik ya da kolposkopik olarak daha ilerilezyon şüphesi yoksa postpartum izlem önerilir. Gebelik süresince ek kolposkopik ya da sitolojik inceleme gerekli değildir (49,50).

2.7.2.4.HSIL Yönetimi

Hemen kolposkopi uygulanır. Seri sitoloji tekrarı ve/veya HPV DNA testinin HSIL yönetiminde yeri yoktur. Kolposkopi yeterli ise ve biyopside CIN yok ya da sadece CIN-1 varsa materyal tekrar değerlendirilmeli sonuç aynı ise diagnostik eksizyon yapılmalıdır. Eğer CIN-2 veya CIN-3 varsa uygun tedavi yapılmalıdır. Kolposkopi yetersiz ise materyal tekrar değerlendirilmeli ve değişen tanıya göre tedavi edilmelidir. Tedavide laser, LEEP ya da soğuk konizasyon tercih edilebilir. Biyopsi sonucu CIN-1 için tercih tedavisiz izlemdir, ancak tedavi de kabul edilebilir bir tercihtir. Tedavisiz izlemden sitoloji ve HPV DNA testi veya sitoloji ve kolposkopi seçeneklerinden biri kullanılabilir. Adolesanlarda CIN-1,2’de 4-6 ay aralarla sitoloji ve kolposkopi ile izlem yapılabilir. CIN-3’te ise ablasyon ya da eksizyon önerilir. Gebe kadınlarda kolposkopik inceleme sonucu noninvaziv lezyon gelmişse, sitoloji ve kolposkopi ile izlem yapılabilir. Eğer invaziv lezyon gelmişse, tedavi jinekolojik onkologlar ve perinatoloji ekibi tarafından beraber kararlaştırılmalıdır (49,50).

2.7.2.5.AGUS Yönetimi

AGUS'da minimal anormal sitolojik bulgu olmasına rağmen ASC-US'dan çok daha önemlidir. Çünkü bu sitolojiye sahip kadınların önemli bir kısmı (%3-10'u) invaziv kanser geliştirecektir. Bu nedenle bu kadınların hepsine özel dikkat gerekir ve sitolojide glandüler lezyondan şüphelenilmişse tedavi edilmelidir. AGUS erken yaşlarda ve gebelikte, sıklıkla HPV infeksiyonu ile birliktelik gösterir. Eğer hasta 35 yaş altında ya da gebe ise HSIL'i ekarte etmek için genellikle kolposkopi yapılır ve 4 ay sonra sitoloji tekrarı ile izlenir. Eğer hasta 35 yaşında büyük ise veya gebe değilse ve kolposkopi yetersizse endometrial biyopsi ve konizasyon yapılması zorunludur. Uterus, tuba ve over kanserleri, sitolojide AGUS sonucu gelmesinin birer nedeni olabildiğinden, bu kadınlara pelvik ultrasonografi yapılmasında fayda vardır. Mide, kolon, pankreas ve safra kesesi kanserleri bile AGUS'un nadir sebeplerindedir. AGUS görüldüğünde, sitopatolog hızla bu hücrelerin kaynağını belirlemeye yönelik ek çalışmalar yapılmalıdır (49,50).

2.7.2.6.CIN-1 (LSIL) Yönetimi

CIN, HPV infeksiyonunun histolojik bulgusudur. CIN-1 olgularında HPV tip 16 daha az bulunurken onkojenik olmayan HPV tipleri sıklıkla bulunmaktadır. CIN-1 doğal seyri CIN saptanmayan HPV pozitif ASC-US ve LSIL ile benzerdir. Özellikle genç kadınlarda gerileme oranları yüksektir ve CIN-2'ye ilerleme sık görülmez. CIN-1 saptanan kadınlarda gizli kalmış CIN-3 riski önceki sitoloji sonuçları ile ilişkilidir. Önceki sitoloji sonucu HSIL, ASC-H veya AGC ise CIN-3'e ilerleme riski yüksektir. Önceki sitoloji sonucu LSIL veya HPV pozitif ASC-US ise CIN-1'de 5 yıl içinde CIN-3'e ilerleme riski %3,8'dir. Endoservikal örnekte CIN-1 saptanan kadınların CIN-2'ye ilerleme riski düşüktür ve eksizyonel tedavi gerekli değildir. **Minör Sitolojik Anormallik Sonrası CIN-1 saptanması durumunda;** Bir yıl sonra kotest önerilir. 3 yıl üst üste HPV testi ve sitoloji negatif ise 3 yıl sonra eğer hasta 30 yaşın altında ise, sitolojik değerlendirme, 30 yaşın üstünde ise kotest yapılır. Tüm testler negatif ise rutin taramaya dönülür. Herhangi bir test pozitif ise kolposkopi yapılır. Primer tedavide histerektominin yeri yoktur. **ASC-H Ve HSIL Sonrası CIN-1 saptanması durumunda;** 21-24 yaş arası ve gebe kadınlar hariç tanısal eksizyonel işlem yapılabilir. Gebelerde ve 21-24 yaş arası CIN-1 tanılı hastalarda eksizyonel tedavi önerilmez. Sitolojik, histolojik ve kolposkopik bulguların yeniden değerlendirilmesi

yapılabilir. 12 ve 24 ay sonra kotest ile izlem yapılabilir. Kolposkopi yeterli ve endoservikal kanal negatif olmalıdır. Her iki test de negatif bulunursa 3 yıl sonra izlem planlanır. Herhangi bir test pozitif ise kolposkopi yapılmalıdır. 1. yıl ya da 2. yılda sitoloji tekrarında HSIL saptanırsa tanısal eksizyonel işlem önerilir (44,46,50).

2.7.2.7. CIN-2,3 (HSIL) Yönetimi

CIN-2,3 ayrımı histopatolojik olarak zor olabilir. Bu iki antitedede regresyon oranı CIN-1'e göre daha düşük olup progresyon oranı daha yüksektir. CIN-2'lerin %62'sinde, CIN-3'lerin ise %77'sinde HPV tip 16 ve 18 izole edilir. CIN-2'lerin %40-58'i tedavi edilmeksizin geriler ve %22 kadarı CIN-3'e ilerler. %5'i ise invaziv kansere ilerler. CIN-3'lerin ise %32-47'i spontan geriler ve %12-40'ı tedavi edilmezse kansere ilerler. Yeterli kolposkopi durumunda gebe ve genç kadınlar dışında eksizyon ve ablasyon kabul edilebilir. Tekrarlayan CIN-2 veya CIN-3 olan kadınlarda tanısal eksizyonel işlem önerilir. Histolojik tanısı CIN-2 veya CIN-3 olan ve yetersiz kolposkopisi olan kadınlarda veya ESK sonucu CIN-2 ve CIN-3 veya sadece CIN olarak bildirilmiş olanlarda ablasyon kabul edilemez ve tanısal eksizyonel işlem önerilir. CIN-2, CIN-3 durumunda histerektomi primer tedavi olarak kabul edilemez. **Gebe kadınlarda CIN-2, CIN-3 yönetimi;** İnvaziv hastalık veya ileri gebelik yoksa CIN-2, CIN-3 histolojik tanı kadınlarda 12 haftadan sık aralıklarla olmamak kaydıyla ilave kolposkopi ve sitoloji ile takip kabul edilebilir. Biyopsi tekrarı ancak lezyonun görünümü kötüleşir veya invaziv kanseri düşündürürse önerilir. Yeniden değerlendirmeyi postpartum en az 6. haftaya kadar ertelemek kabul edilebilir. Tanısal eksizyonel işlem ancak invazyon şüphesinde önerilir. İnvaziv kanser tanısı olmadan tedavi kabul edilemez. Sitoloji ve kolposkopi ile tekrar değerlendirme postpartum 6. haftadan önce önerilmez. **CIN-2 ve CIN-3 Tanılı Olgularda Tedavi Sonrası Takip;** Tedavi edilmiş olgularda 12. ve 24. aylarda kotest önerilir. Her iki test negatif ise 3 yıl sonra test tekrarı önerilir. Herhangi bir test anormal ise kolposkopi ve ESK önerilir. Bütün testler negatif ise tarama 65 yaş ötesine uzansa bile en az 20 yıl rutin tarama önerilir. Pozitif HPV testine dayanarak tedavi tekrarı veya histerektomi kabul edilemez. Tanısal eksizyon sonrası cerrahi sınırlarda veya işlem sırasında yapılan ESK sonucunda CIN-2, CIN-3, CIN-2,3 saptanması durumunda 4-6 ay sonra sitoloji ve ESK ile tekrar değerlendirme tercih edilir. Tanısal eksizyonel işlemin tekrarlanması kabul edilebilir. Tanısal işlemin yapılması kolay değilse histerektomi kabul edilebilir. Tekrarlayan veya

kalıcı olan CIN-2, CIN-3 durumunda tanısal eksizyonel işlemin tekrarlanması veya histerektomi kabul edilebilir (45,50)

2.7.2.8.AIS Yönetimi

Kolposkopik değişiklikler minimaldir ve lezyonun sınırlarını belirlemek zor olabilir. Sıklıkla endoservikal kanala uzanır ve istenen eksizyon derinliğini sağlamak kolay değildir. Multifokal ve kesintili lezyon olarak bulunabilir, çıkarılan parçada negatif cerrahi sınırların olması lezyonun tümüyle çıkarıldığını göstermez. Tanısal eksizyonel işlemler dışında invaziv kanser dışlanamaz. AIS histolojik tanıli kadınlarda fertilitate tamamlanmış ise histerektomi tercih edilir. Gelecekte gebelik arzusu varsa konservatif yönetim kabul edilebilir. Konservatif yönetim durumunda cerrahi sınırlar tutulmuş ise, işlem sırasında alınan ESK, CIN ve AIS barındırıyor ise tam eksizyon sağlamak için eksizyon tekrarı tercih edilir. Bu durumda 6. ayda kotest ve kolposkopiye ek olarak ESK ile tekrar değerlendirme kabul edilebilir. Histerektomi yapılmayan olgularda uzun dönem takip önerilir (46,47,50).

2.7.3. HPV Testi

Servikal sitolojide yanlış negatif sonuçların oranı %1,6'dan %28'e kadar değişmektedir. Ayrıca invaziv servikal karsinomlu hastalar servikal yaymalardaki az sayıda anormal hücrenin nekrotik debris, inflamasyon veya kanama ile gizlenmesinden dolayı sitolojik olarak yanlış negatif tanı açısından yüksek bir riske sahiptirler. Bu sebeple yüksek dereceli lezyonlar ve karsinomanın tespit edilmesi için servikal sitolojinin sensitivitesini arttıran ve yanlış negatif sonuçları azaltan moleküler tanı yöntemlerinin de uygulanmasına ihtiyaç vardır. HPV ile serviks kanseri ve kanser öncesi lezyonlar arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HPV DNA'yı tespit edip tipini belirlemenin klinik ve epidemiyolojik açıdan önemi açıkça görülmektedir. Serviksten alınan sürüntü örneklerinde ileri ve orta derecede onkojenik risk taşıyan HPV DNA'sının tespiti serviks kanserinin varlığının tahmininde veya kanser öncesi değişiklikleri göstermede önem taşımaktadır. Bu durum HPV testinin servikal kanser taramasında servikal kanser ve prekürsörlerinin tespiti için sitolojiye ilaveten yardımcı bir tarama testi olarak veya Pap smear testi yerine alternatif olarak tek başına bir tarama testi olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (32,41,57-60). Günümüzde servikal kanser taramasında, yüksek riskli HPV'nin saptanmasında "HC 2" (QIAGEN, Hilden, Almanya), "Cervista test" (Hologic, Madison, WI, ABD) ve

“Roche Cobas 4800 HPV testi” (Roche, Branchburg, NJ, ABD) olmak üzere üç yöntem FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. Birçok HPV taraması kolposkopik biyopsi veya FDA onaylı ilk test olan *HC 2* test ile yapılır (51).

FDA 2003 yılında 30 yaş ve üstündeki kadınlarda yapılan kanser taramalarında HPV-DNA testinin Pap smear ile birlikte eş zamanlı kullanımını onaylamıştır. Ancak serviks kanseri araştırmalarında primer tarama testi olarak kullanılmasının daha doğru olduğu ve zaman içerisinde tek tarama testi olarak kullanılacağı yönünde makaleler yayınlanmaya başlamıştır. Servikal kanser tarama testlerinde anormal sitoloji tespit edilen hastaların mutlaka HPV-DNA testi ile birlikte değerlendirilmesi hastalığın kesin tanısı, prognozu ve tedavisi hakkında yol göstermektedir. Bu yaklaşımla hastalara gereksiz invazif girişimler önlenmekte ve ülke ekonomisine önemli bir katkı sağlanmış olmaktadır. Günümüzdeki gelişmeler ışığında gelecekte servikal kanser önleme programlarında, HPV-DNA PCR testinin kullanılacağı ve servikal sitoloji tekniklerinin ise yüksek riskli HPV pozitif bulunan kadınlarda kanserleşme sürecini takip etmek için kullanılacağı ileri sürülmektedir (52-54).

2.7.4. HPV İmmünitesi Ve Aşılı

HPV kadınlarda servikal, vulvar ve vajinal kanserlere yol açarken, erkeklerde penil kanserlere, hem kadın hem de erkeklerde anal ve orofaringeal kanserlere yol açmaktadır. HPV enfeksiyonu aynı zamanda CIN-2-3 ve AIS gibi servikal prekanseröz lezyonlara sebep olabilir. Birleşik Devletler’de, HPV ile ilgili hastalıkların çoğu HPV tip16 ve 18 ile meydana geldiği için, lisanslı aşuların hepsinde hedef bu iki tiptir. HPV ile ilgili kanserlerin %64’ünün bu iki tip ile oluştuğu (kadınlarda %65, erkeklerde %63 oranında, yıllık vaka sayısı yaklaşık 21.300), %10’unun HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 (kadınlarda %14, erkeklerde %4, yıllık vaka sayısı yaklaşık 3400) ile meydana geldiği düşünülmektedir. Servikal kanserlerin %66’sının HPV tip 16 ve 18 ile yaklaşık %15’inin ise diğer beş tip HPV ile oluştuğu bildirilmiştir. CIN-2 ve daha ileri derecede histopatolojik tanısı olan vakaların yaklaşık %50’si HPV tip 16 ve 18 ile %25’i ise bahsedilen beş tip ile ilişkilendirilmektedir. Anogenital siğillerin (kondilom) %90’ı ve sık tekrarlayan respiratuvar sistem Papillomlarının çoğu HPV tip 6 ve 11 ile oluşmaktadır. Kronik HPV enfeksiyonları için diğer risk faktörleri; sigara, birden çok seksüel partner, immun yetmezlik ve uzun süreli hormonal kontraseptiflerin kullanılmasıdır. İyi beslenme enfeksiyondan koruyucu gibi görünmektedir. Şekerin

azaltılması, D vitamini eksikliğinin giderilmesi, egzersiz koruyucu önlemler arasında sayılmaktadır.

HPV'ye karşı immün cevap geç oluşur. HPV latent, non-litik infeksiyon oluşturduğundan ve viremi fazı olmadığından dolayı HPV'ye karşı antikorlar HPV-DNA tespitinden 8-18 ay kadar uzun süre sonra ve düşük düzeyde gelişir. Üstelik HPV ile infekte keratinositlerin yüzeylerinde az miktarda HPV antijeni sunmaları da virüsün immün cevaptan kaçmasında rol alır. HPV'nin kapsid proteini L1'e karşı gelişen tip spesifik IgG veya IgA antikorları serum veya servikal sekresyonda tespit edilir ve koruyucudur. Ancak HPV ile infekte olan kişilerin hepsinde tespit edilebilir düzeyde antikor cevabı yoktur. Servikal kanseri olan HPV tip 16 DNA pozitif kişilerin yaklaşık %50'sinde IgG antikor cevabı oluşur. HPV spesifik IgG antikor pozitifliği yıllarca persiste edebilir. HPV lezyonlarının gerilemesinde hücrel immunité rol oynar. Hücrel immunitenin baskıda olduğu HIV infeksiyonu olan veya transplantasyon yapılan kişilerde HPV lezyonları daha yüksek oranlarda görülür.

Papillomavirüsler ile servikal kanser arasındaki neden sonuç ilişkisi, virüse karşı aşı geliştirilmesi ile servikal kanserin önlenebileceği hipotezini doğurmuştur. HPV aşuları tüm dünyada lisans almış, hem kadınlarda hem de genç kızlarda HPV'ye bağlı hastalık ve infeksiyonu azalttığıının erken kanıtları gösterilmiştir. Günümüzde Birleşik Devletler'de lisans almış üç tip HPV aşısı bulunmaktadır. Bunlar; Cervarix, Gardasil ve Gardasil 9'dur.

Tüm HPV aşuları, HPV tip 16 ve 18 ile oluşan infeksiyonlardan korumaya yardımcı olur ve kanser gelişimini engelleyebilir. Gardasil ve Gardasil 9, HPV tip 16 ve 18 ile oluşan anal, vulvar ve vajinal kanser ile bunların prekanseröz lezyonlarına karşı koruyuculuk göstermektedir. Aynı zamanda bu aşular, HPV tip 6 ve 11 infeksiyonlarını engelleyerek, genital ve anal siğillerden korumaktadır. Gardasil 9, HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 ile oluşan kanserlere karşı da koruyucudur. Cervarix aynı zamanda bazı tip yüksek onkojenik riskli HPV tiplerine karşı da koruma yapıyor gibi görünmektedir. Ağız, boğaz ve anüs bölgesindeki HPV infeksiyonlarına karşı koruyuculuk da mevcuttur. Aşı, yalnızca içerdiği HPV suşlarına karşı koruyucu olmakla birlikte başka suşlara karşı çapraz koruma yapabilir ve daha önceden bu virüslerle karşılaşmamış bireylerde etkilidir. İlk HPV aşısı olan Cervarix HPV tip 16, 18'e etkili bivalan aşı olarak 2006'da FDA tarafından onaylanmıştı. Daha sonra FDA, 9 valanlı HPV aşısı (9vHPV) Gardasil 9'u 2014 yılında onayladı.

HPV suşları coğrafi farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin HPV tip 51 bazı bölgelerde daha yüksek prevalansta bulunmaktadır ve 9vHPV aşısı bu suşu içermemektedir. Bu nedenle geliştirilen aşılar, coğrafi farklılıkların göz önünde tutulmasının daha faydalı olacağı bildirilmektedir. Cervarix ile yapılan bir çalışmada, aşıda olmayan HPV tip 31 ve 45'e karşı çapraz bir koruma tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada HPV tipinden bağımsız olarak gönüllü aşı (quadrivalan veya 9-valan) yaptıran kadınlarda, yüksek dereceli servikal, vulvar veya vajinal hastalıkların oranı, bin hasta başına 14 olarak bulunmuştur. HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 ile yüksek dereceli servikal, vulvar veya vajinal hastalık, önceden belirlenmiş hassas grupta 9vHPV uygulanan kişilerde, bin hasta başına 0,1 olup, quadrivalan HPV (4vHPV) aşısı yapılanlarda 1,6'dır. 9vHPV grubundaki etkinlik %96,7 (%95 Güven Aralığı: %80,0-99,8) olarak ölçülmüştür. 9vHPV grubundaki etkinlik, 4vHPV ile oluşana göre daha az değildir. 9vHPV aşısındaki enjeksiyon yerindeki yan etkiler, 4vHPV'ye göre daha fazladır. 9vHPV, içeriğinde olmayan suşlara karşı koruma sağlamaz.

Amerikan Kanser Derneği HPV aşısını; 11-12 yaşlarındaki kızlara (en erken 9 yaşında), 13-18 yaşındaki kızlara (hiç aşılanmamış/aşılamaya devam etmemiş), 19-26 yaşındaki genç kadınlara (öncelikli olarak kendi tercihinine bırakılması şartıyla) tavsiye etmektedir. Ayrıca erkek çocuklar ve genç erkeklere de tavsiye edilmektedir. Bu konuda Hastalıklar Kontrol Merkezi (CDC-Centers for Disease Control and Prevention)'ne bağlı İmmünizasyon Uygulamaları Tavsiye Komitesi (ACIP-Advisory Committee on Immunization Practices), erkek çocuklara ve genç erkeklere Gardasil'i tavsiye etmekte olup, 11-12 yaşlarındaki tüm erkek çocukların aşılanmasını önermektedir. FDA Gardasil'in erkek çocuklarda kullanılmasını onaylamıştır. Amerikan Kanser Derneği ise verileri yeniden değerlendirip, 2015'te ACIP'in tavsiye kararını desteklemiştir (50,55).

2.7.5. Servikal Premalign Lezyonların Tedavisi

Hasta yönetimi hem servikal sitolojik smear, kolposkopi, biyopsi ve ESK sonuçları arasındaki korelasyona hem de gebelik, HIV enfeksiyonu ve hastanın önerilere uyumluluk derecesi gibi hasta karakteristiklerine bağlıdır.

Servikal lezyonlarda yönetim seçenekleri 2 genel kategoriye ayrılır. Bunlar; Takip ve izlem ya da invaziv tedavilerdir. Takip kararı öncesinde servikal sitolojik smeara düşük grade lezyon (ASC-US, LSIL, ya da ASC-H) gelmiş olan CIN-1

lezyonları için uygundur. Bu kadınlarda spontan regresyon şansı yüksektir. Takip eden 2 yılda %12-13 kadarı ise CIN-2,3 ya da daha ileri tanı alacaktır. Bu hastalarda planlanan yönetim, 6 ayda bir iki servikal sitolojinin ya da 12 ayda bir HPV testinin uygulanması ve sitoloji ASC gelirse ya da HPV testi pozitif ise kolposkopinin tekrarını içerir. İki servikal sitoloji normal gelirse ya da HPV testi negatif ise rutin taramaya dönülmelidir. CIN-1 olan hastalarda 24 aylık takipte spontan regresyon ya da progresyonun devam ettiği gösterilmiştir. Persistan CIN-1 olan hastada yakın klinik takibin güvenilir olmadığını gösteren veriler mevcut değildir. Progresif hastalık gelişme riski olan hastaların belirlenmesindeki güncel yöntemlerin eksikliği nedeniyle, takip kontrollerine devam etmeme ihtimali olan yüksek riskli hastaların derhal tedavi edilmesi uygundur. Öte yandan öncesinde HSIL ve AGUS tanısı almış CIN-1 lezyonları aksi belirtilmedikçe altta yatan CIN-2-3 ya da daha ileri lezyonun artmış prevalansı nedeniyle daha agresif tedavi edilmelidir. Kabul edilebilen seçenekler diagnostik eksizyonel prosedür ve tüm bulguları tekrar gözden geçirme ya da çocuk isteği olan hastalarda sitoloji ile gözlem ve 1 yılda 6 aylık aralıklarla kolposkopi yapılmasıdır. Kolposkopi tatmin edici değilse ya da endoservikal örnekleme pozitif gelmişse, diagnostik eksizyonel prosedür uygulanmalıdır. Bu plana göre çocuk doğurmuş olan hastalarda derhal eksizyonel prosedür tercih edilmelidir.

CIN-2 ve CIN-3 yüksek riskli lezyonlardır. Bu lezyonların adolesan ve gebe hastalarda genellikle hemen tedavi edilmesi önerilir. Başlıca iki tip tedavi vardır. Bunlar; histopatolojik inceleme için doku örneği sağlamayan anormal alanın ablasyonu tedavisi ve histolojik çalışmaya izin veren anormal alanın eksizyonu tedavisidir. Uygun tedaviyi belirlemeden önce hastanın ablatif tedavi mi (invazyonun tanısal değerlendirmeye dışlanması) yoksa daha fazla tanısal inceleme yapılması için eksizyonel tedavi mi (konizasyon) gerektirdiği her açıdan değerlendirilmelidir. Çoğu olguda konizasyon uygun terapötik yaklaşımdır. Eğer intraepitelyal lezyon ektoservikte sınırlı ise; kriyoterapi, lazer ablasyon veya LEEP ile yüzeysel eksizyon uygundur. Eğer lezyon endoservikal kanala uzanıyorsa, endoservikal küretajda displastik epitelyum varsa veya kolposkopi yetersiz ise, derin bir LEEP veya konizasyon ile endoservikal kanal da çıkarılmalıdır. Konizasyon ayrıca, servikal sitoloji ve kolposkopi/biyopsi sonuçlarının arasında uyumsuzluk olan olgularda ve mikroinvaziv karsinom veya adenokarsinoma in-situ şüphelenilen olgularda da endikedir.

CIN tedavisinde en çok kullanılan teknikler; Kriyoterapi, karbondioksit lazer, LEEP ve soğuk konizasyondur. Yapılan kontrollü çalışmalara göre, tüm bu yöntemler CIN tedavisinde ortalama %80-90 gibi yüksek başarı oranlarına sahiptir. Kür, lezyonun büyüklüğüne, endoservikal gland tutulumuna, eksize edilmiş parçanın cerrahi sınırlarına ve ESK sonuçlarına bağlıdır (50).

2.7.5.1. Kriyoterapi

Kriyoterapi anestezi gerektirmez ve probu soğutmak için nitroz oksit veya karbondioksit kullanılır. Kriyoprob, lezyonun tamamını kaplayacak şekilde ekstoservikse yerleştirilmelidir. Daha sonra, displazinin olabileceği gland kriptlerinin de dondurulduğundan emin olmak amacıyla, serviksteki beyazlaşma tüm yönlerde en az 7 mm olana kadar prob aktive edilir. 2 siklus yapılan dondur-çöz tekniği ile işlemin etkinliği artırılır. Kriyoterapinin avantajları; Kullanımının kolay olması, düşük maliyeti, yaygın olarak bulunabilmesi ve düşük komplikasyon oranıdır. Yan etkileri; Hafif uterin kramplar ve haftalar sürebilen aşırı sulu akıntıdır. İnfeksiyon ve servikal stenoz oranı düşüktür. Skuamokolumnar bileşkenin ayırt edilememesinden dolayı takipte yapılacak kolposkopiler yetersiz olabilir (56,57).

2.7.5.2. Karbon Dioksit Lazer

Karbokdioksit (CO₂) lazer hem TZ' nun ablasyonunda hem de konizasyonda kullanılabilir. Lazer, tedavi edilen alanın etrafındaki dokuya çok az hasar verir. Doku en derin glandların da tahrip olduğundan emin olmak amacıyla, en az 7 mm derinliğe kadar vaporize edilir. Tedavi sonrasında 1-2 hafta kadar süren vajinal akıntı olabilir ve tekrar muayene gerektiren kanama hastaların çok az bir kısmında görülür. Teknik lokal ve genel anesteziyle yapılabilir, ancak pahalıdır ve özel eğitim ve dikkat gerektirmektedir (50).

2.7.5.3. Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP)

LEEP, kullanımı kolay, düşük maliyetli olması ve histolojik değerlendirme için doku örneği sağladığından CIN-2 ve CIN-3 tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde dokuyu eksize etmek için elektrik jeneratörüne bağlı ince ve küçük bir kablodan oluşan halka (loop) kullanılır. Çeşitli büyüklükte halkalar mevcuttur. TZ LEEP ile çıkarıldıktan sonra, sıklıkla histolojik değerlendirme için servikal stromayı aşırı zedelemekten ek endoservikal örnekleme de yapılır. Geri kalan dokunun hemostazı

için, roller ball elektrot ile fulgurasyon yapılır. LEEP, lokal anestezi altında bir ofis girişimi olarak yapılabilir. Elektrik akımını engellemek amacıyla yalıtılmış bir spekulum, bir ped ve dumani aspire etmek için aspiratör gereklidir. Komplikasyonlar soğuk konizasyonda karşılaşılanlara (kanama, infeksiyon ve servikal stenoz) göre daha azdır (48,56,57).

2.7.5.4. Soğuk Konizasyon

Soğuk konizasyon bistüri yardımıyla serviksten koni şeklinde bir parça çıkarılması işlemidir. Teknik servikal anatomi, lezyonun şekli ve büyüklüğüne göre uyum sağlamak amacıyla hastaya göre bireyselleştirilebilir. Örneğin, skuamokolumnar bileşkesi ektoservikte olan genç bir hasta için geniş ve yüzeyel bir parça çıkarılabilir. Skuamokolumnar bileşkesi endoservikal kanala doğru çekilmiş yaşlı bir hasta için ise daha dar ve daha derin bir parça çıkarılması uygundur. Kalan endoserviksi değerlendirmek amacıyla konizasyon sonrası endoservikal küretaj yapılır. Servikal konizasyon genellikle ameliyathanede lokal veya genel anestezi altında yapılır. Komplikasyonları kanama, infeksiyon, servikal stenoz ve servikal yetmezliktir. İşlemin ameliyathanede yapılmasının gerekmesi ve yüksek komplikasyon oranı, soğuk konizasyonun önemli dezavantajlarıdır. Bununla birlikte, çıkarılan örnekte LEEP ve lazer konizasyondaki gibi histolojik tanıyı güçleştirebilecek termal artefakt olmaz. Bu da özellikle mikroinvaziv karsinom ve AIS şüphelenilen hastalarda önemlidir (48).

3. MATERYAL VE METOD

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına 01.01.2003-31.12.2018 tarihleri arasında gelmiş, konvasiyonel tekniğe göre hazırlanmış ve PAP boyama protokolüne göre boyanarak Bethesda 2001 sistemi temelinde sitolojik değerlendirilmesi yapılmış 22372 servikovajinal yayma çalışmanın temelini oluşturdu. Otomasyon sisteminde yapılan tarama 22372 yayma içinde 308 olguya ASC-US ve daha ileri düzeyde skuamöz lezyon tanısı konmuş olduğu görüldü. Çalışma olgu temelli olarak planlandı. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (17-KAEK-2018) alınan onay ile analizlere başlandı. Otomasyon sisteminde belirlenen 308 olgunun 70'ine serviks mukoza biyopsi, LEEP, konizasyon ve histerektomiprosedürlerinden birinin uygulanmış olduğu saptandı. Olguların sitolojik tanıları Bethesda 2001 sistemine, histopatolojik tanıları da CIN-Ca in-situ sistemine göre verilmiş idi. Olgulara ait servikovajinal yayma preparatları ve biyopsi/operasyon materyallerine ait preparatlar arşivden çıkartılarak tekrar değerlendirme yapıldı. Histopatoloji sonucu kronik servisitis olan olgulara ait parafin bloklardan ilave 5 adet daha seri kesit alınarak incelemeler daha derin kesilerle tekrarlandı. Sitolojik değerlendirmeler Bethesda 2014 sistemine göre tekrar gözde geçirilerek değerlendirildi. İlk tanı ve tekrar değerlendirme sonucu revize tanılarına göre olgular yeniden gruplandırıldı. Analizler hem ilk tanı hem de revize tanılarına göre yapıldı. Sitolojik analizlerde epiteliyal hücre anormalliği (EHA) oranı ile ASC/SIL oranı hesaplandı. Bu oranlar hem ilk tanı hem de revizyone tanıya göre ayrı ayrı hesaplandı. EHA tanımı ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve SHK tanısı konmuş yaymaların toplam sayısının, analizin yapıldığı zaman aralığındaki toplam servikovajinal yayma sayısına oranı şeklindedir. EHA oranı olgu bazında da hesaplanabilir. Bu durumda olgu sayısı esas alınır. EHA tanısı konmuş olgu sayısının analizin yapıldığı zaman aralığındaki incelenmiş olguların toplam sayısına oranı şeklinde de hesaplanabilir. ASC/SIL oranındaki ASC, ASC-US ve ASC-H olgularının toplamının SIL olgularının toplamına (LSIL, HSIL, derecelendirilemeyen SIL ve karsinoma olgularının toplamı) bölümünden elde edilir. ASC/SIL oranına ilaveten ASC-H/ASC oranımızda hem ilk hem de revizyone analiz sonuçlarımıza göre ayrı ayrı hesaplandı. Çalışmada, sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplandı. Sensitivite, testin analiz

edilen popülasyondaki gerçek hastaları yakalama oranıdır. Spesifite ise testin sağlıklıları ayırt etme yeteneğidir. PPD, testin sağlıklıları ayırt etme derecesini gösterirken NPD hastaları atlamama derecesini göstermektedir. Tanımlanan parametreler Altın Standart tablosuna göre formülize edilmiştir (Tablo 1).

İstatistiksel analizde One-way ANOVA sürekli değişkenler açısından iki grup arasında fark olduğunda kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testleri ile incelendi. Nicel değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma, nitel değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. *P* değeri 0.05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 19 programı [Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) version 19 commercial software (IBM Corp.; Armonk, NY, USA)] kullanıldı.

4. BULGULAR

Hastane otomasyon sistemi üzerindeki arşivimizde yaptığımız tarama neticesinde 01.01.2003-31.12.2018 tarihleri arasında toplam 22372 servikovajinal yaymanın değerlendirilmiş ve raporlanmış olduğu saptandı. Bu olgular içerisinde 308 olguya ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve skuamöz hücreli karsinoma (SHK) tanısı verildiği görüldü. Hiçbir olguya servikovajinal yaymadan AGH ve adenokarsinoma tanısı verilmediği tespit edildi. Dörtüzyüzyekki yaymanın (%2) “değerlendirme için yetersiz/uygun olmayan” kategoride değerlendirildiği görüldü. İlk tanıya göre EHA oranımız %1,38 idi. Tanı kategorilerine göre olguların dağılımı; ASC-US 218 olgu (%70,8), ASC-H 40 olgu (%13), LSIL 21 olgu (%6,8), HSIL 25 olgu (%8,1), SHK4 olgu (%1,3) şeklindeydi (Tablo 2, Grafik 1). Ayrıca bu olguların yıllara göre dağılımı tabloda ve grafikte verilmiştir (Tablo 3- Grafik 2). Bazı olguların servikovajinal yayma preparatlarına ulaşamadı. ASC-US grubunda 3, ASC-H grubunda 1, LSIL grubunda 1 ve HSIL kategorisinden 2 olgunun sitoloji lamalarına ulaşamadı. Bu olguların lamaları başka bir merkeze sevk nedeniyle arşivimizden çıkmış ve geri iadesi yapılmamış materyallerdi. Yayma preparatlarının tekrar gözden geçirilmesi neticesinde revize sitolojik tanıların dağılımı ise şöyle oldu; ASC-US 83 olgu (%62,4), ASC-H 25 olgu (%18,8), LSIL 4 olgu (%3), HSIL 16 olgu (%12), SHK 5 olgu (%3,8) (Tablo 2-Grafik 3). Olguların gözden geçirilmesi sonrasında toplam EHA olgu sayımız 133’e, EHA oranımız da %0,59’a geriledi. Revizyon değerlendirme sonrası EHA olgularının yıllara göre dağılımı tabloda izlenmektedir (Tablo 4-Grafik 4). İlk sitolojik tanı ve revizyone sitolojik tanı ile histopatoloji sonuçlarına göre her bir kategorideki ortalama yaş ve gruplar arasındaki yaş analizi tablo da verilmiştir. Ortalama yaş ilk sitolojik tanı kategorilerine göre benign grup (50,8±9,3) ile ASC-US kategorisi (43,95±10,59) arasında istatistiksel anlamlı farka sahipti ($F=3,783$, $p=0,002$). ASC-US kategorisindeki 218 olgunun ortalama yaşı 43,95 iken benign 41 olgunun ortalama yaşı 50,8 idi (Tablo 5). Revizyone sitolojik tanı ve histopatolojik tanı kategorilerine göre ise hiçbir grup arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark görülmedi. Hem ilk sitolojik tanıya hem de revizyone sitolojik tanıya göre her bir EHA kategorisindeki oranlarımız tabloda verilmiştir (Tablo 6). Buna göre sitolojik tanıların revize edilmesi ile ASC-US oranımız %0,97’den %0,37’ye gerilemiştir. ASC-H tanımız %0,18’den %0,1’e, LSIL tanımız %0,09’dan %0,02’ye ve HSIL tanımız %0,11’den

%0,07'ye gerilemiştir. ASC/SIL oranımız da ilk değerlendirmeye göre 5,2 iken sitolojik tanıların revizyonundan sonra 4,3'e geriledi. ASC-H/ASC oranımız ise ilk değerlendirmeye göre %15,5 iken revizyondan sonra %23'e yükseldi. İlk değerlendirmede EHA olarak değerlendirilen olguların tekrar gözden geçirilmelerinde benign/reaktif kategoriye alınmaları uygun görülenler ASC-US için 138, ASC-H için 15, LSIL için 9 ve HSIL için 6 idi. Non-diagnostik kategoriye ASC-US grubundan 6 ve ASC-H grubundan 1 olgu geçerek 7 olgudan oluşan nondiagnostik grubu oluşturdu. Daha önceden de ifade edildiği gibi bir başka bir merkeze sevk nedeniyle sitoloji lamaları arşivimizden çıkmış olan 7 olgunun histopatolojik tanıları irdelendiğinde 3 ASC-US olgusundan 1'inin benign/reaktif durum, 1'inin SHK ve kalan 1'inin de CIN-2 olarak raporlanmış olduğu, ASC-H olarak değerlendirilen bir olgunun CIN-3, LSIL olarak değerlendirilen bir olgunun CIN-1 olarak raporlandıkları, HSIL olarak değerlendirilen 2 olgunun CIN-2 ve CIN-3 olarak rapor edildikleri görüldü. Bu 7 olgunun histopatolojik tanılarının 1 olgu hariç skuamöz intraepitelial lezyon olarak gelmesi nedeniyle bu olguların lamalarına ulaşamamasına rağmen revizyone sitolojik tanı kategorilerine ilk tanı kategorileriyle dâhil edildiler. Bu sayede analizlerin yapılması ve yorumlanmasında olası bir karışıklığın önüne geçildi. Sitoloji-histoloji korelasyonu, ilk sitolojik tanı temelinde 111 olguda yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen ilk değerlendirmeye göre EHA tanısı almış 308 olgunun 70'inin biyopsi materyalleri arşivimizde mevcut olan serviks biyopsi, LEEP, konizasyon ve histerektomi prosedürlerine ait parafin kesitleri elde edildi. Parafin kesitler de korelasyon analizi öncesi tekrar değerlendirildi. Ayrıca servikovajinal yaymalarına benign tanısı konup takiplerinde mukoza biyopsi veya konizasyon ve histerektomi gibi daha ileri operasyon işlemi uygulanmış ve histopatolojileri benign sonuç vermiş 41 olgu da bu korelasyon analizlerine benign grup olarak dâhil edildi. Sitoloji-histoloji korelasyonunun yapıldığı 111 olguya (70 EHA olgusu + 41 benign sitoloji olgusu) bu şekilde ulaşıldı. Sitolojik tanıların revizyonu neticesinde ilk sitolojik değerlendirmede EHA tanısı konmuş 308 olgunun 168'i benign, 7'si nondiagnostik kategoriye geçtiği için EHA kategorisindeki olgu sayısı 133'ye geriledi. İlk sitolojik değerlendirmeleri benign olarak yorumlanan 41 olgunun da tekrar gözden geçirilmesinde hiçbir olguda tanı değişmedi. Sitolojik tanısı benign olan bu grup burada da korelasyon analizine dâhil edildi. Revizyondan sonra nondiagnostik sitoloji kategorisine geçen ve biyopsi sonucu benign olan üç olgu, nondiagnostik kategori korelasyon analizlerine alınmadığı için, revizyone sitolojik

tanıların histolojik sonuçlar ile korelasyon analizi 108 olguda (111-3=108 olgu) gerçekleştirilmiş oldu. Sitoloji-histoloji korelasyonlarında CIN tanı spektrumu ikili derecelendirmeye uyarlandı. Buna göre CIN-1 tanısı LSIL adı altında toplanırken CIN-2 ve CIN-3 olguları HSIL kategorisi adı altında toplanarak karşılaştırmalar yapıldı. İlk sitolojik tanı durumuna göre ASC-US denen 30 olgunun 28'inin (%93,4) histopatolojisi benign iken (Resim 21-27) sadece 1 olgu (%3,3) HSIL, diğer 1 olgu da (%3,3) SHK olarak değerlendirildi. ASC-US kategorisinde sitoloji-histoloji korelasyonu %6,6 idi. ASC-H grubunda 15 olgunun 13'ü (%86,6) benign histoloji gösterirken (Resim 28-38) 1 olgu (%6,7) HSIL (Resim 55,56), 1 olgu da (%6,7) SHK olarak değerlendirildi. Bu kategorideki sitoloji-histoloji korelasyonu %13,4 olarak hesaplandı. Çalışmamızda literatürde belirtildiği gibi yüksek dereceli lezyonları içermesi açısından önem taşıyan ASC-H olgularındaki nispeten düşük biyopsi oranı (%57,5) ise dikkat çekici idi. LSIL kategorisinde 7 olgunun 5'i (%71,4) benign histoloji ile uyumlu iken (Resim 39-42) 1 olgu (%14,3) LSIL ve 1 olgu da (%14,3) HSIL olarak değerlendirildi (Resim 43-50). Sitoloji-histoloji korelasyonu %28,6 olarak hesaplandı. HSIL grubunda ise biyopsi sonuçları 14 olgunun 7'sinde (%50) HSIL (Resim 51-54), 6'sında (%42,9) SHK (Resim 57), 1'inde de (%7,1) LSIL ile uyumlu idi. Sitoloji-histoloji korelasyonu %100 idi. SHK grubundaki 4 olgunun tamamının biyopsi sonucu da SHK ile uyumlu olup korelasyon %100 idi (Tablo 7, Grafik 7, Resim 58-60). Benign kategoride ise sitolojisi benign olarak yorumlanan 41 olgunun biyopsi sonuçları da tamamında benign kategoride idi. Korelasyon %100 idi. İlk sitolojik tanıya göre tüm grupta (111 olgu) olguların %78,4'ünün (87 olgu) biyopsi sonucu benign kategoride iken 12 olgu (%10,8) SHK, 10 olgu (%9) HSIL, 2 olgu (%1,8) LSIL ile uyumlu histopatoloji gösterdi. Sitolojik tanı ile histopatolojik tanı total olarak 65 olguda uyumlu olup tüm gruptaki sitoloji-histoloji korelasyonu %58,6 olarak hesaplandı. İlk sitolojik değerlendirmedeki tanıların histopatolojik tanı ile karşılaştırması ki-kare testi ile analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı fark ortaya çıktı ($\chi^2=108,734$, $p<0,001$) (Tablo 12, Grafik 8).

Revizyone sitolojik tanılarına göre korelasyon analizinde, tekrar sitolojik değerlendirme sonucunda ortaya çıkan 7 olguluk nondiagnostik kategori analizlere dâhil edilmedi. Yine sitolojik tanıların revize edilmesi neticesinde biyopsi karşılıkları olan olgular içinde ilk sitolojik değerlendirmede ASC-US tanısı verilmiş 28 olgudan 20'si, ASC-H tanısı verilmiş 14 olgudan da 7'si, LSIL tanısı verilmiş 7 olgudan 2'si

benign kategoriye geçtikleri için revizyone sitolojik tanılarına göre yapılan korelasyon analizlerinde benign sitolojik grupta 70 olgu yer aldı. Nondiagnostik 7 olgu içindeki 3 olgunun (ilk sitolojik tanılarına göre 2'si ASC-US, 1'i ASC-H olup biyopsileri olan) biyopsi sonuçları, revizyondan sonra nondiagnostik kategoriye alındıkları için analizden çıkartıldıklarından 111 olgu yerine 108 olguda sitoloji-histoloji korelasyonu gerçekleştirilmiş oldu.

Revizyone sitolojik tanıların korelasyonuna baktığımızda ASC-US tanısı alan 11 olgunun 9'unda (%81,8) benign, 1'inde (%9,1) CIN-2-3 (HSIL) ve 1'inde de (%9,1) SHK histopatolojik tanıları elde edildi. ASC-US grubunda sitoloji-histoloji korelasyonu %18,2 olarak hesaplandı. ASC-H grubunda ise 7 olgunun 5'i (%71,4) benign, 1'i (%14,3) CIN-2-3 (HSIL), 1'i de (%14,3) SHK olarak değerlendirildi. Bu grupta korelasyon %28,6 idi. LSIL grubundaki 2 olgunun histopatoloji sonuçları 1'inde (%50) CIN-1 (LSIL), diğer 1'inde de CIN-2,3 (HSIL) (%50) olarak raporlandı. Bu gruptaki sitoloji-histoloji korelasyonu da %100 idi. HSIL grubundaki 13 olgunun 7'sinin (%53,8) biyopsi sonucu CIN-2,3 (HSIL) ile uyumlu iken 1'i (%7,7) CIN-1 (LSIL), 5'i de (%38,5) SHK ile uyumlu geldi. Korelasyon %100 olarak hesaplandı. SHK grubunda ise sitolojik olarak SHK tanısı konan 5 olgunun tamamı histopatolojik olarak da SHK ile uyumlu idi. SHK grubunda da korelasyon %100 idi (Tablo 8, Grafik 8).

Sitolojisi benign olarak yorumlanan 70 olgunun tamamının histopatolojisi de benign/reakif/kronik servisitisi özelliğinde idi. Bu kategoride de korelasyon %100 olarak hesaplandı. Revizyone sitolojik tanı grubunda değerlendirilen 108 olgunun 84'ünde (%77,8) histopatoloji sonucu benign gelirken 12 olgu (%11,1) SHK, 10 olgu (%9,3) CIN-2-3 (HSIL) ve 2 olgu (%1,9) CIN-1 (LSIL) ile uyumlu idi. Sitoloji tanıları ile histopatolojik tanıların 94 olguda uyumlu olup tüm grubun sitoloji-histoloji korelasyonu %87 olarak hesaplandı. Revizyone sitolojik tanıların histopatolojik tanıların ile karşılaştırması ki-kare testi ile analiz edildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($\chi^2=142,325$, $p<0,001$).

İlk sitolojik tanı ile revizyone sitolojik tanıların çalışmaya dâhil edilen 349 olguda ki-kare testleri ile karşılaştırıldığında SHK ve benign kategorilerde tam uyum görülürken HSIL ve LSIL kategorilerinde sırasıyla %60 (15 olguda) ve %14,3 (3 olguda) oranlarında uyum olduğu görüldü. ASC-US ve ASC-H kategorilerindeki uyum oranları ise sırasıyla %33,9 (74 olguda) ve %57,5 (23 olguda) idi. Buna göre en düşük

uyum LSIL kategorisinde görüldü. İlk sitolojik değerlendirmede LSIL denen olguların %38,1'i tekrar değerlendirmede daha düşük dereceli skuamöz lezyon kategorilerine (ASC-US ve ASC-H) alınırken %42,9'u ise benign kategoride değerlendirildi. Sadece 1 olgu (%4,8) bir üst kategoriye (HSIL) atandı. İkinci düşük uyumun görüldüğü ASC-US kategorisinde de olguların %63,3'ü (138 olgu) sitolojik değerlendirmenin tekrarlanmasında benign kategoriye alınırken 6 olgu (%2,8) nondiagnostik kategoriye dâhil edildi. İlk değerlendirmede HSIL tanısı konmuş olguların tekrar değerlendirmesinde sadece 1 olgu (%4) SHK olarak değerlendirilirken olguların %24'ü (6 olgu) benign, %4'ü (1 olgu) LSIL ve %8'ide (2 olgu) ASC-US kategorilerinde değerlendirildi (Tablo 9). İlk sitolojik değerlendirme ile revize edilmiş sitolojik tanı kategorileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2=714,171$, $p<0,001$) (Tablo 10). Çalışmamızda sensitivite, spesifite, PPD ve NPD hem ilk sitolojik tanı hem de revizyone sitolojik tanılarına göre ayrı ayrı hesaplandı. Çalışmamızda gerçek SIL ve SHK olguları biyopsi ile histopatolojik tanıları teyit edilen olgulardı ve bu kategoride olgu sayısı 24 idi. Bu sayı hem ilk sitolojik tanı hem de revizyone sitolojik tanı için geçerli idi. Yanlış pozitif hastalar, sitolojik tanıları EHA kategorilerinden biri ile uyumlu olup biyopsileri benign çıkan olgulardı. İlk sitolojik analize göre bu kategoride 46 olgu varken revizyone sitolojik analizde 14 olgu bu kategoriye girdi. Gerçek negatif hastalar sitolojilerine negatif denip histolojileri de negatif sonuçlanan olgulardı ve bu kategoride 41 olgu mevcut idi. Yanlış negatif hastalar ise sitolojilerinde lezyon saptanmayan ancak biyopsi sonuçları EHA kategorilerinden birisi ile uyumlu olan olgulardı. Her iki analizimizde de bu kategoride olgu yer almadı. Bu değerlere göre çalışmamızda PAP testin sensitivitesi her iki analizde %100 olarak hesaplandı. PAP testin spesifitesi ise ilk analizde %47,1 iken revizyondan sonra %83,3 olarak hesaplandı. Çalışmamızda PAP testin PPD'i ilk sitolojik analize göre %34,3 iken revizyone analizde %63,2'ye yükseldi. NPD ise her iki analize göre %100 olarak hesaplandı (Tablo 12 ve Tablo 13).

Tablo 1. Altın standart tablosu ve hastalık prevalansı, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD formülasyonu.

		ALTIN STANDART		
		HASTALIK VAR	HASTALIK YOK	TOPLAM
TANI TESTİ	POZİTİF	GERÇEK POZİTİF HASTALAR (a)	YANLIŞ POZİTİF HASTALAR (b)	TOPLAM POZİTİF (a+b)
	NEGATİF	YANLIŞ NEGATİF HASTALAR (c)	GERÇEK NEGATİF HASTALAR (d)	TOPLAM NEGATİF (c+d)
	TOPLAM	TOPLAM HASTA (a+c)	TOPLAM SAĞLAM (b+d)	TOPLAM (a+b+c+d)
	SENSİTİVİTE (DUYARLILIK) SPESİFİTE (ÖZGÜLLÜK) POZİTİF PREDİKTİF DEĞER (PPD) NEGATİF PREDİKTİF DEĞER (NPD)			a / (a+c) x 100 d / (b+d) x 100 a / (a+b) x 100 d / (d+c) x 100

Tablo 2. İlk sitolojik analiz temelinde EHA tanılı 308 olgunun kategorilere dağılımı.

SİTOLOJİK TANI	n (olgu sayısı)	%
ASC-US	218	%70,8
ASC-H	40	%13
LSIL	21	%6,8
HSIL	25	%8,1
SHK	4	%1,3
TOPLAM	308	%100

Tablo 3. Revizyone sitolojik analize göre EHA tanılı 132 olgunun kategorilere dağılımı.

SİTOLOJİK TANI	n (olgu sayısı)	%
ASC-US	83	%62,4
ASC-H	25	%18,8
LSIL	4	%3
HSIL	16	%12
SHK	5	%3,8
TOPLAM	133	%100

Tablo 4. İlk sitolojik analiz temelinde yıllara ve EHA tanı kategorilerine göre olguların dağılımı.

YIL	EHA TANI KATEGORİLERİ						ASC/SIL	YILLIK TOPLAM SMEAR SAYISI	EHA PREVALANSI (%)
	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	SHK	TOPLAM			
2018	15	1	1	1	0	18	8	1587	1,13
2017	18	5	3	7	0	33	2,3	1192	2,76
2016	18	0	1	0	0	19	18	1995	0,95
2015	59	10	2	2	0	73	17,25	2149	3,39
2014	35	10	0	4	1	50	9	2152	2,32
2013	22	1	2	0	0	25	11,5	1905	1,31
2012	3	1	0	0	0	4	4/0	1494	0,26
2011	1	0	2	1	0	4	0,33	1440	0,27
2010	4	4	1	3	1	13	1,6	1972	0,66
2009	13	5	2	5	0	25	2,57	1884	1,32
2008	7	3	0	1	0	11	10	1234	0,89
2007	13	0	0	1	0	14	13	907	1,54
2006	2	0	1	0	2	5	0,66	935	0,53
2005	0	0	2	0	0	2	0/2	643	0,31
2004	2	0	3	0	0	5	0,66	514	0,97
2003	6	0	1	0	0	7	6	369	1,89
TOPLAM	218	40	21	25	4	308	5,16	22372	1,38

Tablo 5. Revizyone sitolojik analiz temelinde yıllara ve EHA tanı kategorilerine göre olguların dağılımı.

YIL	EHA TANI KATEGORİLERİ						ASC/SİL	YILLIK TOPLAM SMEAR SAYISI	EHA PREVA LANSI (%)
	ASC-US	ASC-H	LSİL	HSİL	SHK	TOPLAM			
2018	7	0	1	1	0	9	3,5	1587	0,56
2017	7	2	2	5	0	16	1,28	1192	1,34
2016	8	0	0	0	0	8	8/0	1995	0,4
2015	14	6	0	1	0	21	20	2149	0,98
2014	13	7	0	2	1	23	6,33	2152	1,06
2013	9	1	0	0	0	10	10/0	1905	0,52
2012	1	1	0	0	0	2	2/0	1494	0,13
2011	0	0	0	1	0	1	0/1	1440	0,07
2010	4	2	0	1	1	8	3	1972	0,4
2009	7	3	0	4	0	14	2,5	1884	0,74
2008	2	2	0	0	1	5	4	1234	0,4
2007	5	0	0	1	0	6	5	907	0,66
2006	1	0	1	0	2	4	0,33	935	0,42
2005	0	1	0	0	0	1	1/0	643	0,15
2004	2	0	0	0	0	2	2/0	514	0,39
2003	3	0	0	0	0	3	3/0	369	0,81
TOPLAM	83	25	4	16	5	133	4,32	22372	0,59

Tablo 6. İlk sitolojik analiz temelinde EHA tanı kategorilerinde ortalama yaş değerleri.

EHA kategorileri	Ortalama değer±standart sapma	F	p
ASC-US	43,95±10,59 (a)	3,783	0,002
ASC-H	44,32±12,05 (ab)		
LSIL	43,81±9,17 (ab)		
HSIL	46,76±9,14 (ab)		
SHK	54±9,76 (ab)		
BENİGN	50,8±9,3 (b)		

Tablo 7. İlk ve revizyone sitolojik analiz temelinde EHA tanı kategorileri prevalansları.

TANI KATEGORİLERİ	İLK SİTOLOJİK ANALİZ		REVİZYONE SİTOLOJİK ANALİZ	
	Olgu sayısı/toplam smear sayısı	%	Olgu sayısı/toplam smear sayısı	%
ASC-US	218/22372	%0,97	83/22372	%0,37
ASC-H	40/22372	%0,18	25/22372	%0,11
LSIL	21/22372	%0,09	4/22372	%0,02
HSIL	25/22372	%0,11	16/22372	%0,07
SHK	4/22372	%0,018	5/22372	%0,02
TOPLAM	308/22372	%1,38	133/22372	%0,59

Tablo 8. İlk sitolojik analiz temelinde sitolojik-histopatolojik tanların korelasyonu.

HİSTOLOJİK TANILAR	SİTOLOJİK TANI KATEGORİLERİ						Toplam	χ^2	p
	ASC-US n(%)	ASC-H n(%)	LSIL n(%)	HSIL n(%)	SHK n(%)	BENİGN n(%)			
BENİGN	28(93,3)	13(86,7)	5(71,4)	0(0)	0(0)	41(100)	87(100)	8,734	<0,001
CIN-1 (LSIL)	0(0)	0(0)	1(14,3)	1(7,1)	0(0)	0(0)	2(100)		
CIN-2,CIN-3 (HSIL)	1(3,3)	1(6,7)	1(14,3)	7(50)	0(0)	0(0)	10(100)		
SHK	1(3,3)	1(6,7)	0(0)	6(42,9)	4(100)	0(0)	12(100)		
TOPLAM	30(100)	15(100)	7(100)	14(100)	4(100)	41(100)	111(100)		

Tablo 9. Revizyone sitolojik analiz temelinde sitolojik-histopatolojik tanların korelasyonu.

HİSTOLOJİK TANILAR	SİTOLOJİK TANI KATEGORİLERİ						Toplam	İstatistik	
	ASC-US n(%)	ASC-H n(%)	LSIL n(%)	HSIL n(%)	SHK n(%)	BENİGN n(%)		χ^2	p
BENİGN	9(81,8)	5(71,4)	0(0)	0(0)	0(0)	70(100)	84(100)	142,325	<0,001
CIN-1(LSIL)	0(0)	0(0)	1(50)	1(7,7)	0(0)	0(0)	2(100)		
CIN-2,CIN-3 (HSIL)	1(9,1)	1(14,3)	1(50)	7(53,8)	0(0)	0(0)	10(100)		
SHK	1(9,1)	1(14,3)	0(0)	5(38,5)	5(100)	0(0)	12(100)		
TOPLAM	11(100)	7(100)	2(100)	13(100)	5(100)	70(100)	108(100)		

Tablo 10. İlk ve revizyone sitolojik tanı kategorilerinin korelasyon oranları.

İLK SİTOLOJİK TANI KATEGORİLERİ (olgu sayısı)	REVİZYONE SİTOLOJİK TANI KATEGORİLERİ (olgu sayısı)							Toplam (349)
	ASC-US (83)	ASC-H (25)	LSİL (4)	HSİL (15)	SHK (5)	Benign (210)	Non diagnostik (7)	
ASC-US (218)	74 (%33,9)	0	0	0	0	138 (%63,3)	6 (%2,8)	218(%100)
ASC-H (40)	1 (%2,5)	23 (%57,5)	0	0	0	15	1 (%2,5)	40(%100)
LSİL (21)	6 (%28,6)	2 (%9,5)	3 (%14,3)	1 (%4,8)		9 (%42,9)	0	21(%100)
HSİL (25)	2 (%8)	0	1 (%4)	15 (%60)	1 (%4)	6 (%24)	0	25(%100)
SHK (4)	0	0	0	0	4 (%100)	0	0	4(%100)
Benign (41)	0	0	0	0	0	41 (%100)	0	41(%100)
Toplam (349)	83 (%23,8)	25 (%7,2)	4 (%1,1)	16 (%4,6)	5 (%1,4)	209 (%59,9)	7 (%2)	349(%100)
İstatistik	χ^2	714,171					Nondiagnostik grup istatistiksel analizlere alınmadı.	
	<i>p</i>	<0,001						

Tablo 11. Herbir EHA tanı kategorisinde sitolojik-histopatolojik tanı uyum oranlarımız.

	EHA TANI KATEGORİLERİ	HİSTOLOJİK TANI İLE UYUM ORANI	İstatistik	
			χ^2	<i>p</i>
İLK SİTOLOJİK TANI	ASC-US	%6,6	108,734	<0,001
	ASC-H	%13,4		
	LSİL	%28,6		
	HSİL	%100		
	SHK	%100		
	BENİGN	%100		
	TOPLAM	%58,6		
REVİZYONE SİTOLOJİK TANI	ASC-US	%18,2	140,431	<0,001
	ASC-H	%28,6		
	LSİL	%100		
	HSİL	%100		
	SHK	%100		
	BENİGN	%100		
	TOPLAM	%87		

Tablo 12. İlk sitolojik analiz temelinde Pap smear testin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD analizi.

		İLK SİTOLOJİK ANALİZE GÖRE		
PAP SMEAR TEST		HASTALIK VAR	HASTALIK YOK	TOPLAM
	POZİTİF	24	46	70
	NEGATİF	0	41	41
	TOPLAM	24	87	111
	<i>SENSİTİVİTESİ</i> <i>SPESİFİTESİ</i> <i>PPD</i> <i>NPD</i>		$24 / (0+24) \times 100 = \%100$ $41 / (41+46) \times 100 = \%47,1$ $24 / (24+46) \times 100 = \% 34,3$ $41 / (41+0) \times 100 = \% 100$	

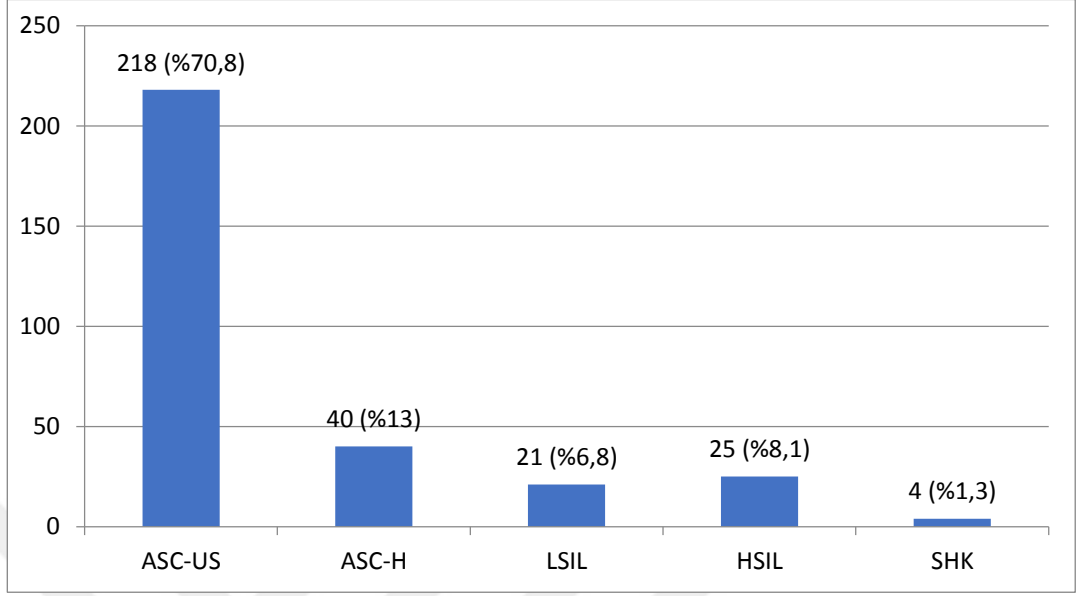
Tablo 13. Revizyone sitolojik analize göre Pap smear testin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD analizi.

		REVİZYONE SİTOLOJİK ANALİZE GÖRE		
PAP SMEAR TEST		HASTALIK VAR	HASTALIK YOK	TOPLAM
	POZİTİF	24	14	37
	NEGATİF	0	70	71
	TOPLAM	24	84	108
	<i>SENSİTİVİTESİ</i> <i>SPESİFİTESİ</i> <i>PPD</i> <i>NPD</i>		$24 / (0+24) \times 100 = \%100$ $70 / (70+14) \times 100 = \%83,3$ $23 / (24+14) \times 100 = \% 63,2$ $70 / (70+0) \times 100 = \%100$	

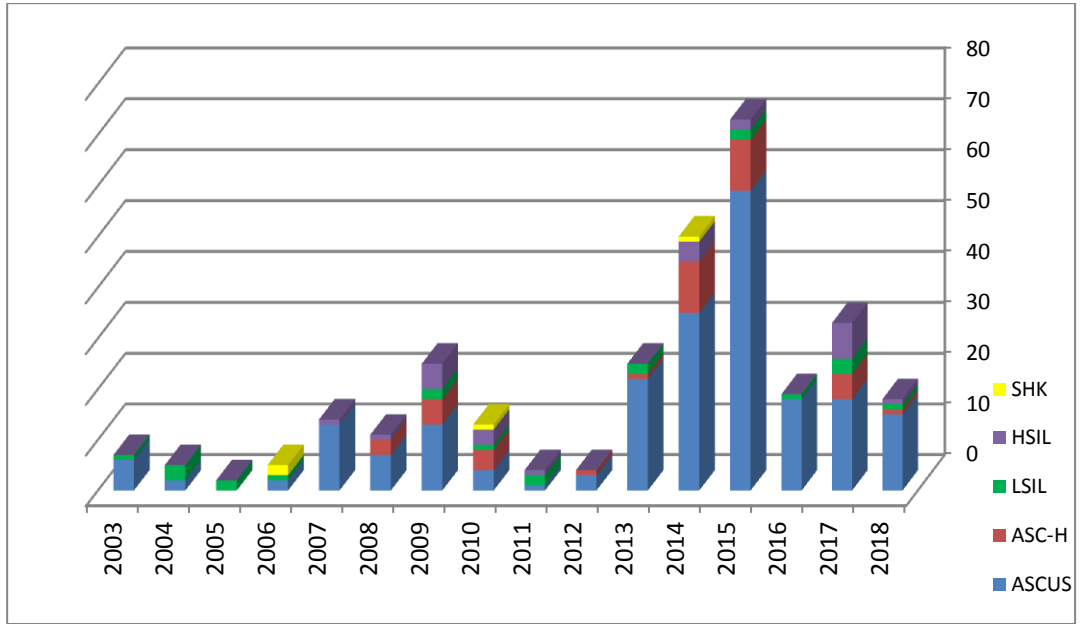
Tablo 14. EHA kategorilerinde sitolojik-histopatolojik tanı uyum oranlarımızın (PPD) literatür verileri ile karşılaştırması.

EHA KATEGORİLERİ	ÇALIŞMALAR	HİSTOLOJİK TANI KATEGORİLERİ				
		SİL YOK	LSİL	HSİL	SHK	PPV
ASC-US	Kır(92)	10	3	6	3	54.5
	Mete(109)	5	9	9	-	78.3
	Keskin(98)	80	15	5	-	20
	Abalı(89)	179	68	9	-	30
	Boztosun(90)	25	5	3	2	28.5
	<i>Çalışmamız (İlk değerlendirme /Revizyon)</i>	<i>28/9</i>	<i>-/-</i>	<i>1/1</i>	<i>1/1</i>	<i>6.6/18.2</i>
ASC-H	Kaygusuz(87)	2	4	6	-	83.3
	Keskin(98)	3	3	-	-	50
	Abalı(89)	12	3	6	-	42
	Boztosun(90)	7	4	1	1	46.1
	<i>Çalışmamız (İlk değerlendirme /Revizyon)</i>	<i>13/5</i>	<i>-/-</i>	<i>1/1</i>	<i>1/1</i>	<i>13.3/28.6</i>
LSİL	Kır(92)	4	4	1	-	55.5
	Mete(109)	3	34	-	-	91.9
	Kaygusuz(87)	6	14	8	2	80
	Keskin(98)	30	12	6	-	37.5
	Abalı(89)	16	12	3	-	48
	Boztosun(90)	7	3	2	-	46.1
	<i>Çalışmamız (İlk değerlendirme /Revizyon)</i>	<i>5/-</i>	<i>1/1</i>	<i>1/1</i>	<i>-/-</i>	<i>28.6/100</i>
HSİL	Kır(92)	-	-	6	2	100
	Mete(109)	1		46	-	97.8
	Kaygusuz(87)	6	2	8	7	73.9
	Keskin(98)	2	-	6	-	75
	Abalı(89)	6	2	3	10	87
	Boztosun(90)	1	-	2	-	85.7
	<i>Çalışmamız (İlk değerlendirme /Revizyon)</i>	<i>-</i>	<i>1/1</i>	<i>7/7</i>	<i>6/5</i>	<i>100/100</i>
SHK	Kır(92)	-	-	-	3	100
	Abalı(89)	-	-	-	18	100
	Boztosun(90)	-	-	-	6	100
	<i>Çalışmamız (İlk değerlendirme /Revizyon)</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>4/5</i>	<i>100/100</i>

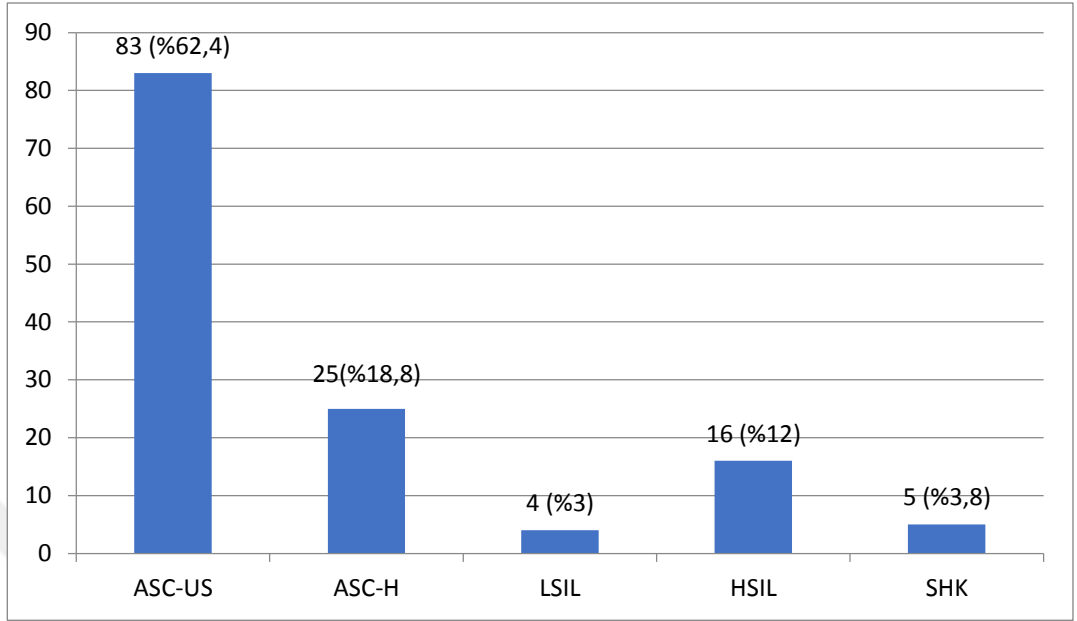
Grafik 1: İlk sitolojik analiz temelinde EHA tanılı 308 olgunun kategorilere dağılımı.



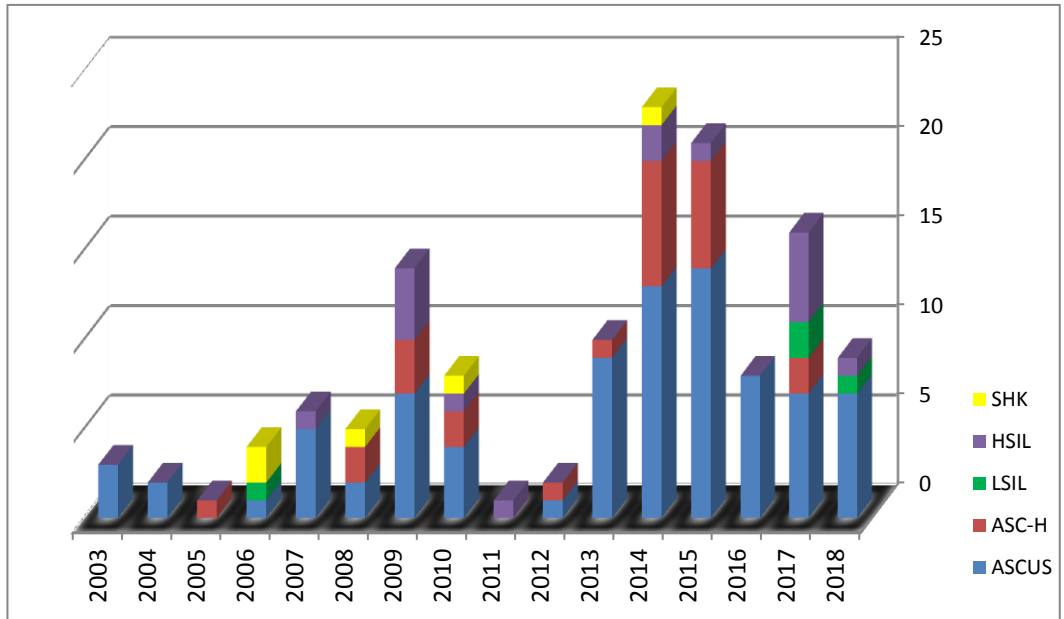
Grafik 2: İlk sitolojik analiz temelinde yıllara ve EHA tanı kategorilerine göre olguların dağılımı.



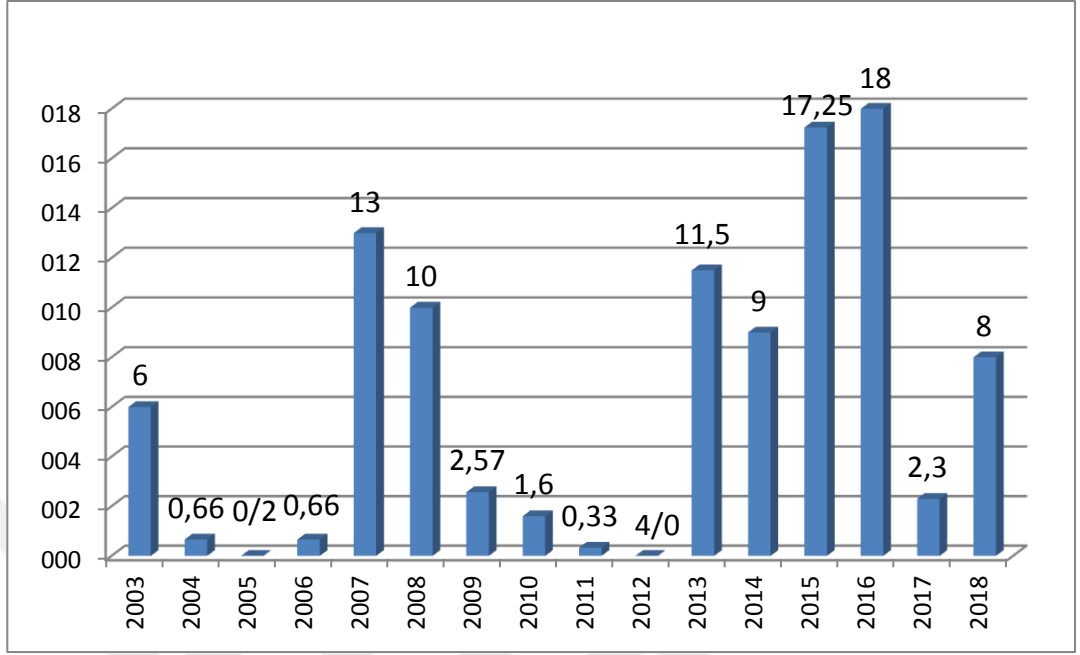
Grafik 3: Revizyon sitolojik analiz temelinde EHA tanı 132 olgunun kategorilere dağılımı.



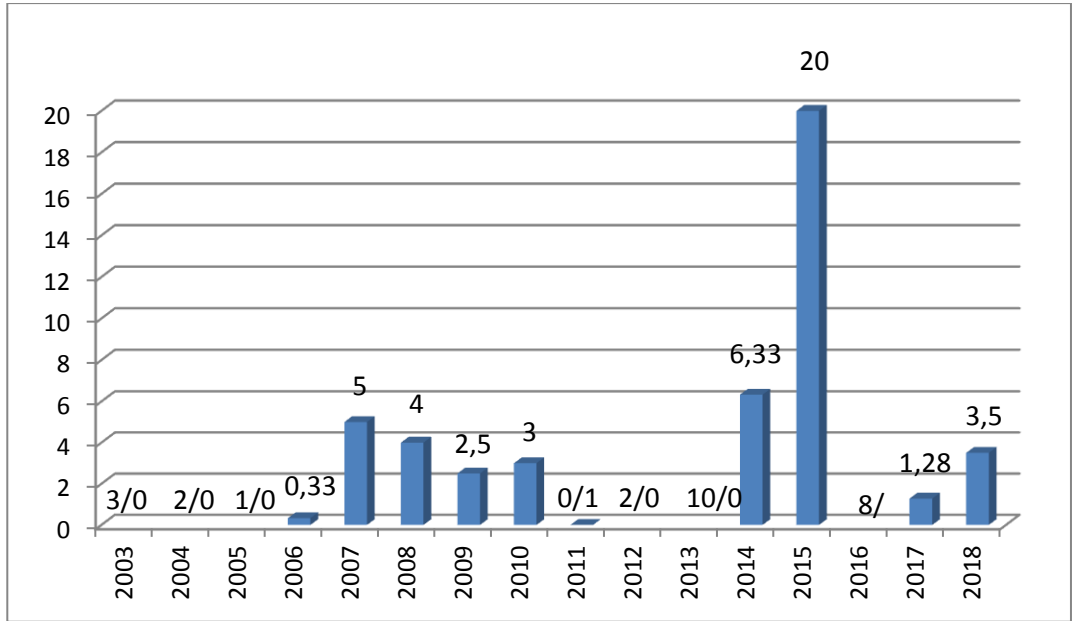
Grafik 4: Revizyone sitolojik analiz temelinde yıllara ve EHA tanı kategorilerine göre olguların dağılımı.



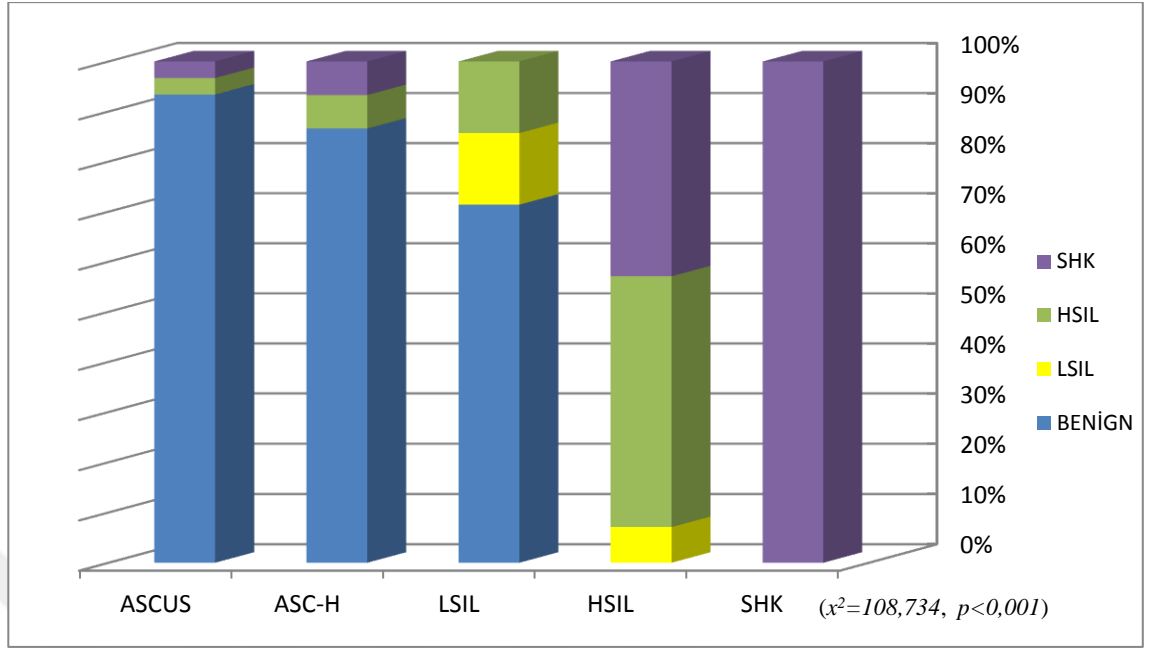
Grafik 5: İlk sitolojik analiz temelinde yıllara göre ASC/SIL oranlarının değişimi.



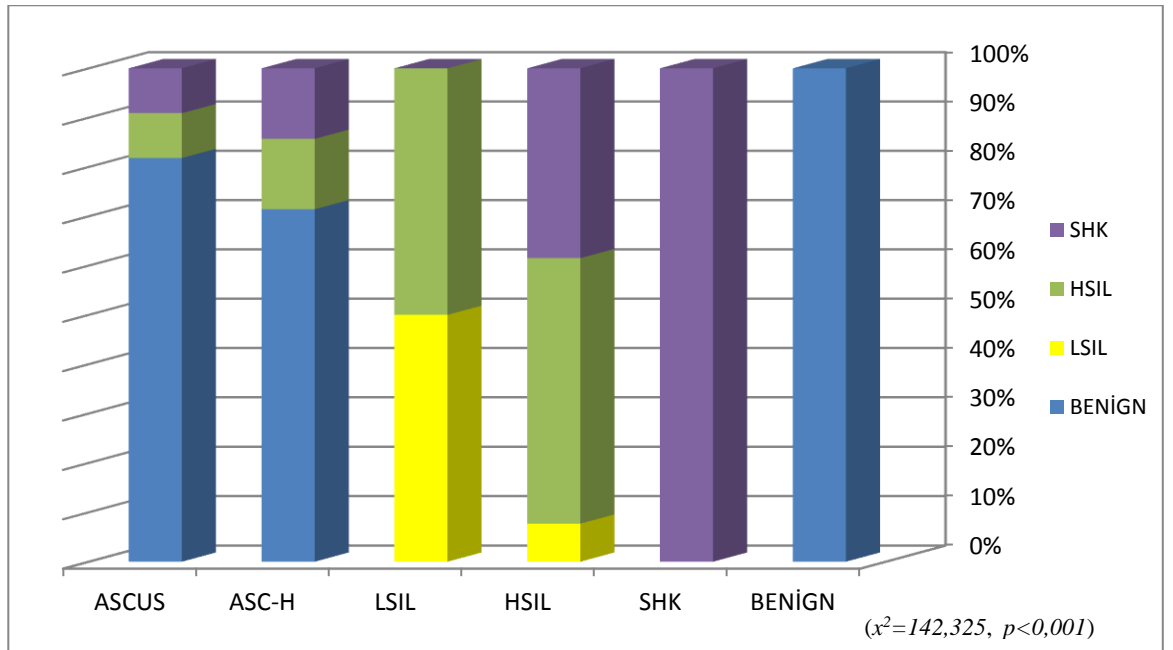
Grafik 6: Revizyon sitolojik analiz temelinde yıllara göre ASC/SIL oranlarının değişimi.

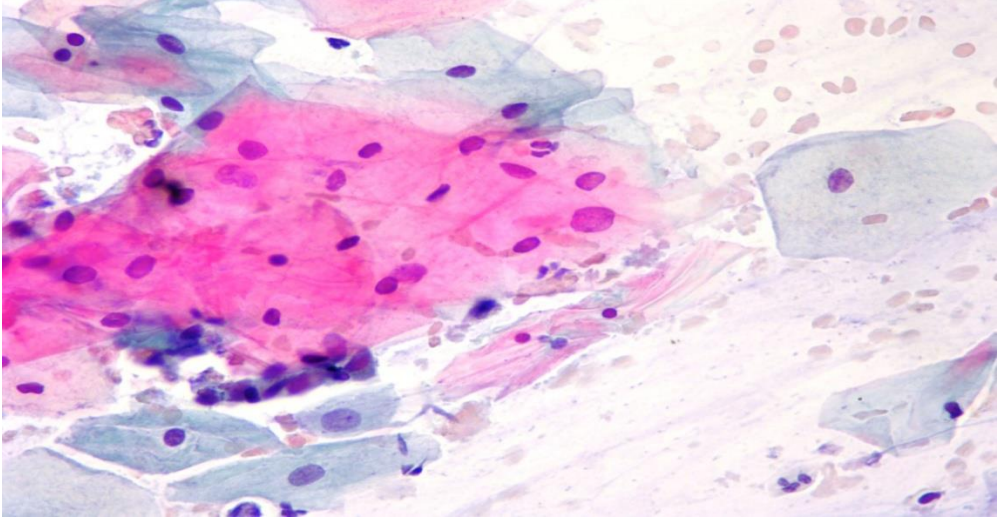


Grafik 7: İlk sitolojik analiz temelinde sitolojik-histopatolojik tanı uyumu.

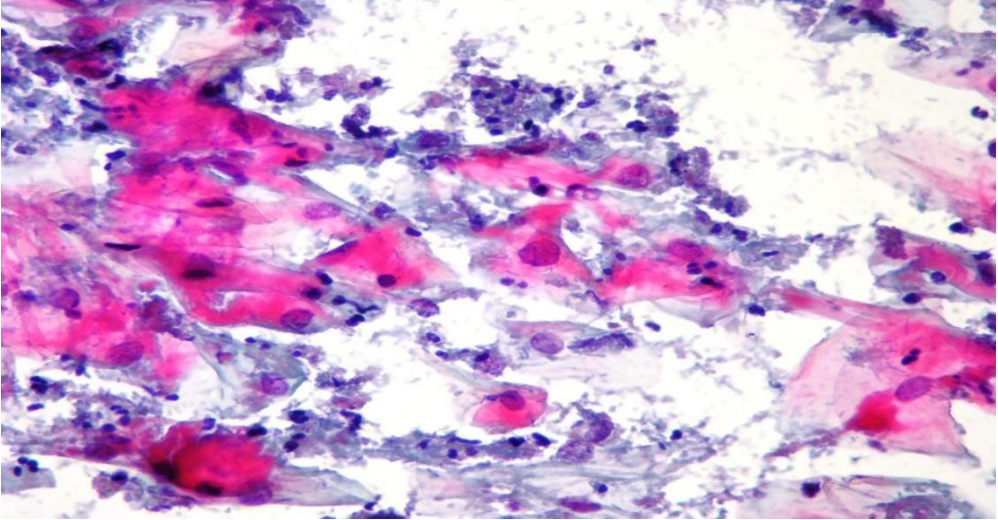


Grafik 8: Revizyone sitolojik analiz temelinde sitolojik-histopatolojik tanı uyumu.

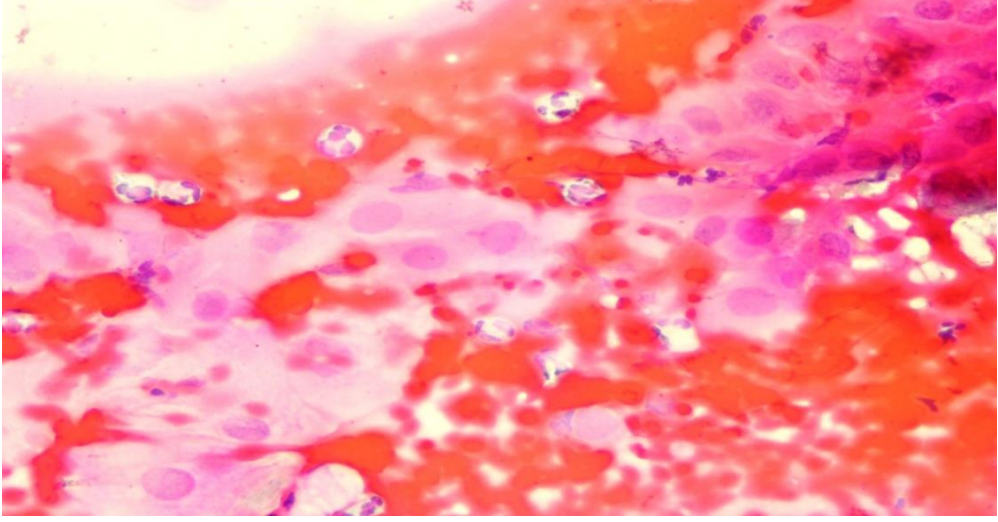




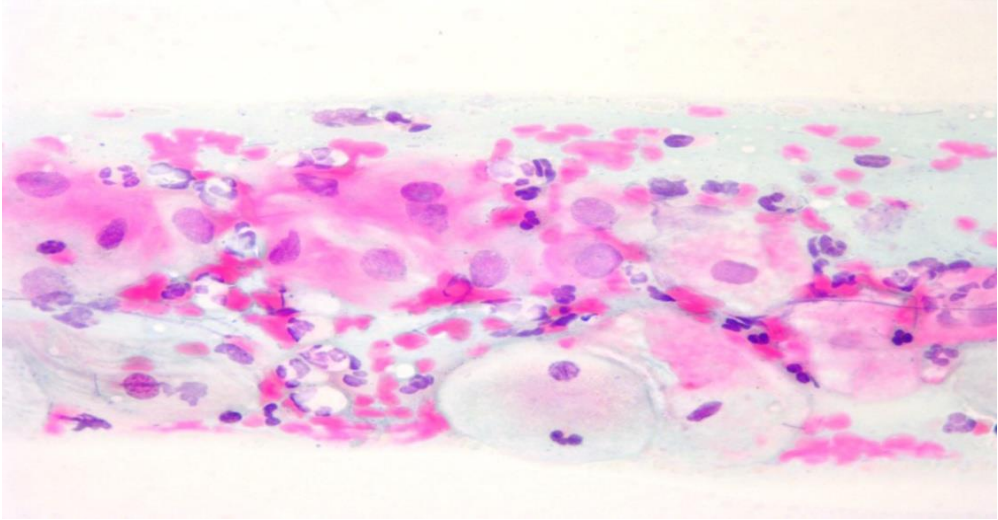
Resim 21. Özellikle iki skuamöz hücrede hafif/orta derecede nükleomegali ve hafif nükleer membran düzensizliği izlendiği için ASC-US kategorisinde değerlendirilmiş biyopsi sonucu benign gelmiş olguya ait servikovajinal yayma. Tariflenen hücrelerde nükleuslar ASC-US kategorisine dâhil edilecek kadar büyük ve düzensiz değiller ve nükleolleri mevcuttur (PAP, X20).



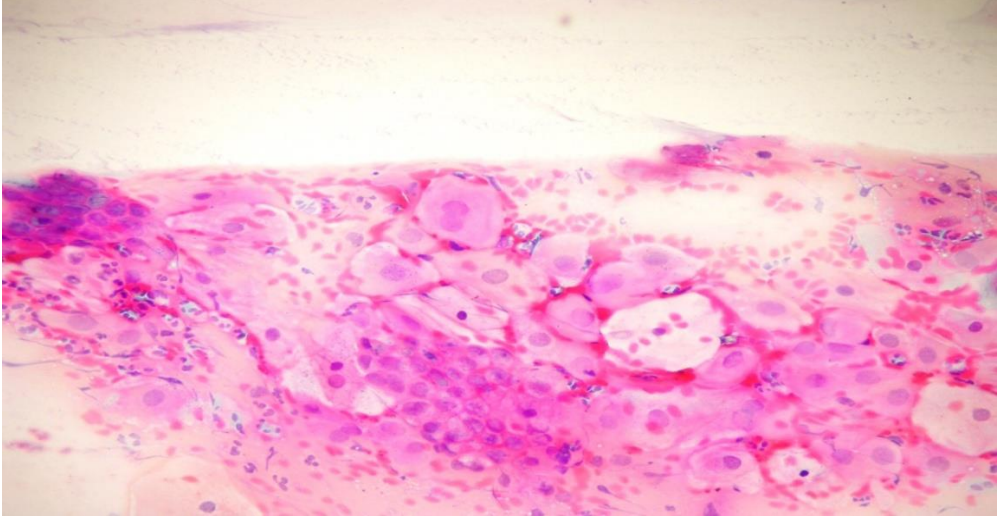
Resim 22. ASC-US kategorisinde değerlendirilmiş ancak biyopsi sonucu benign gelmiş bir başka olgunun yaymasında daha büyük ve düzensiz nükleuslar izlenmekte. Ancak nükleol belirginliği farkedilebiliyor (PAP, X20).



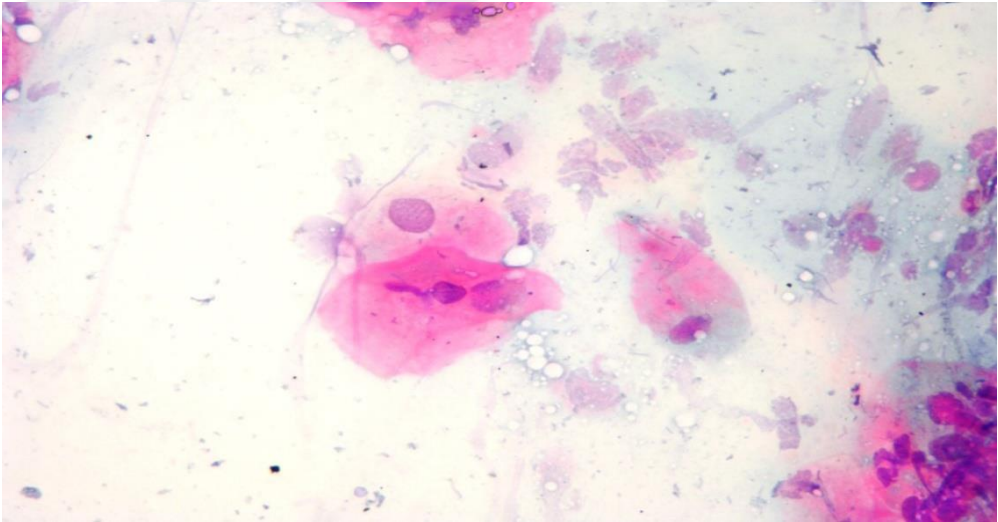
Resim 23. ASC-US kategorisinde değerlendirilmiş biyopsi sonucu benign olan bir olguda kuruma artefaktı nedeniyle optimum kalitede olmayan yaymada izlenen tüm skuamöz hücrelerde nükleomegali izlenmekle beraber nükleer membran düzensizliği mevcut değil ve bazı nükleuslarda nükleoller seçilebilmekte (PAP, X20).



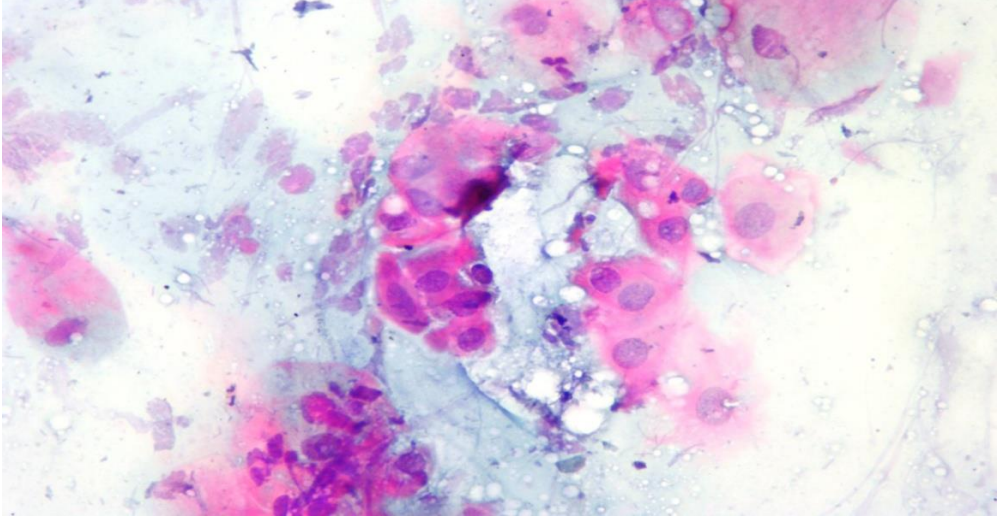
Resim 24. Resim 3 deki olgunun yaymasında bir başka alanda kuruma artefaktının daha az şiddette olduğu alanda yine büyük nükleuslu ve nükleer membran düzensizliği gösteren hücreler (PAP, X20).



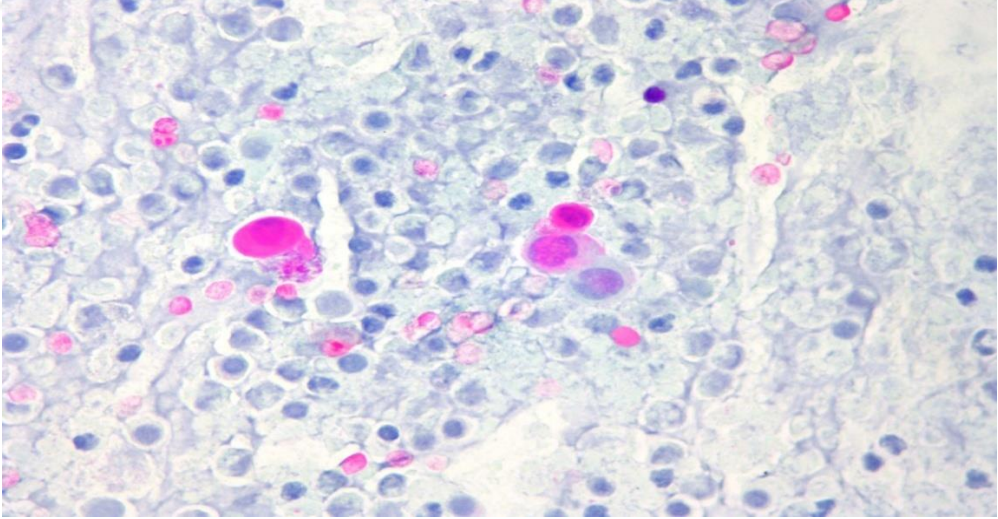
Resim 25. ASC-US kategorisinde değerlendirilmiş ancak biyopsi sonucu benign gelen olgunun yaymasında yaygın nükleomegali izlenen skuamöz hücrelerden birinde yalancı binükleer görünüm izleniyor (üstüste binen iki skuamöz hücre nedeniyle) (PAP, X20).



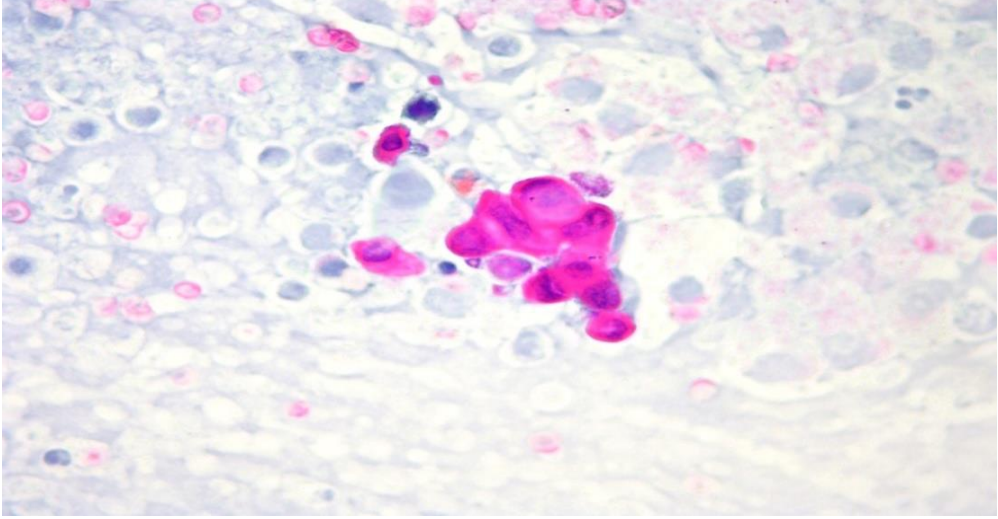
Resim 26. ASCUS olarak değerlendirilmiş olgunun nükleomegali gösteren skuamöz hücrelerinin yakından görünümü. Nükleer membranlarda düzensizlik hafif derecede izlenmekte (PAP, X40).



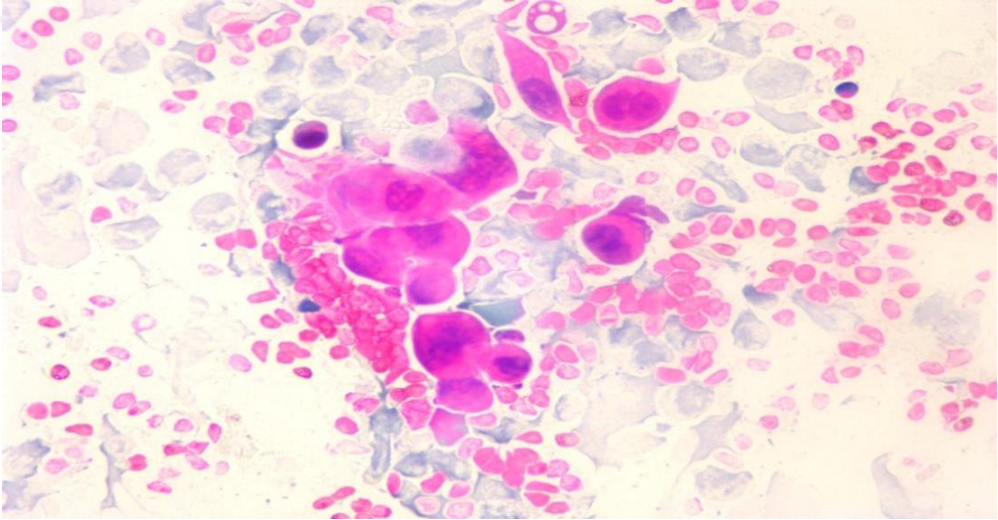
Resim 27. ASC-US olarak değerlendirilmiş biyopsi sonucu benign gelmiş bir başka olguda nükleomegali yanında nükleolomegali de gösteren skuamöz hücreler (PAP, X20).



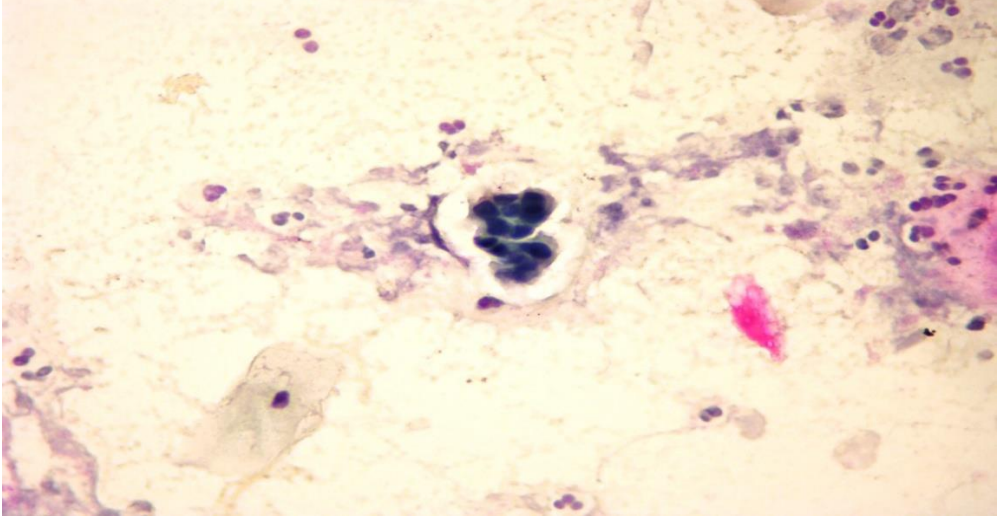
Resim 28. ASC-H olarak değerlendirilmiş ancak biyopsi sonucu benign gelmiş olgunun yaymasında metaplastik/parabazal karakterdeki hücrelerde sitoplazmik keratinizasyon artışı ve daha çok dejenere görünümdeki kromatin materyali nedeniyle HSIL şüphesi uyandıran hücreler izlenmekte (PAP, X20).



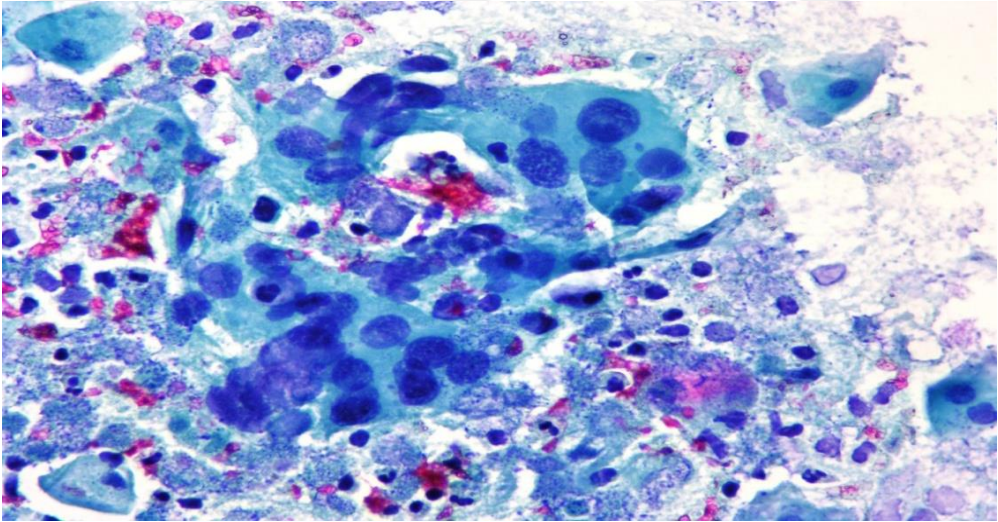
Resim 29. Aynı olguya ait yaymanın bir başka alanında küme halinde HSIL yönünde şüphe uyandıran skuamöz hücreleri. Dikkatli bakıldığında nükleoller seçilebiliyor (PAP, X20).



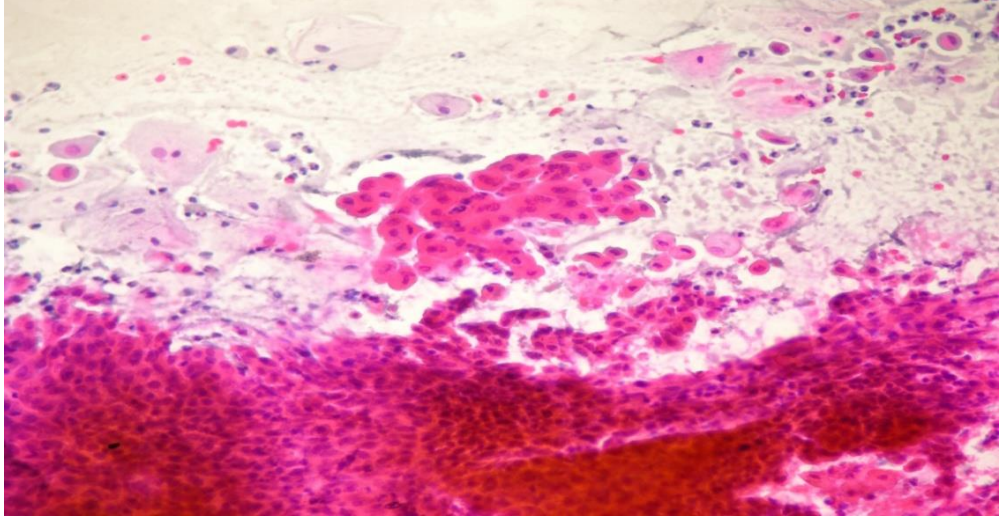
Resim 30. Aynı olguda bir başka alan. Nükleus/sitoplazma oranı HSIL daki kadar artmamış. Nükleer kromatin kabalaşması, nükleer membran düzensizliği HSIL dedirtecek derecede değil. Abartılı reperatif değişiklikler gösteren metaplastik hücreler ASC-H olarak değerlendirilmiştir (PAP, X40).



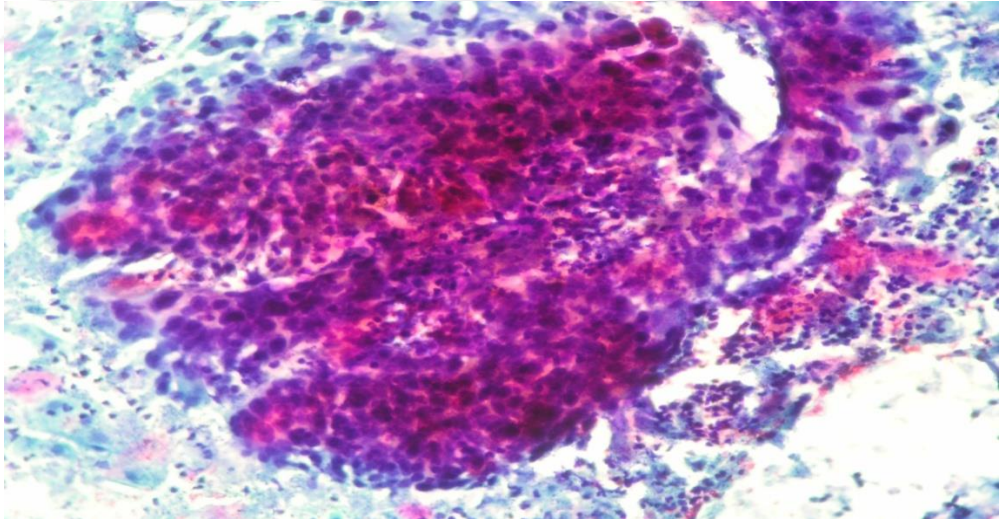
Resim 31. ASC-H olarak değerlendirilmiş biyopsi sonucu benign çıkan başka bir olguda, yoğun koyu boyanan nükleuslu kalabalık bir epiteliyal hücre grubu. Nükleuslar büyük değil ve gerçekte endoservikal hücre grubu olduğu anlaşılıyor (PAP, X20).



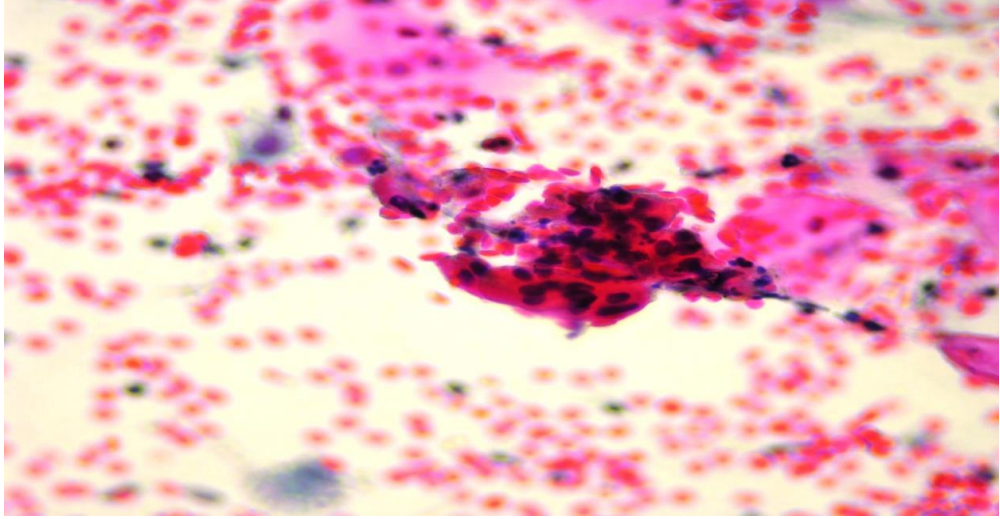
Resim 32. ASC-H olarak değerlendirilmiş biyopsi sonucu benign gelen bir diğer olgunun yaymasında metaplastik/parabazal hücre boyutundaki bir hücre kümesinde belirgin nükleomegali bulgusuna karşın nükleer membranlar regüler olarak izleniyor. Nükleus/sitoplazma oranındaki artış çok fazla değil (PAP, X40).



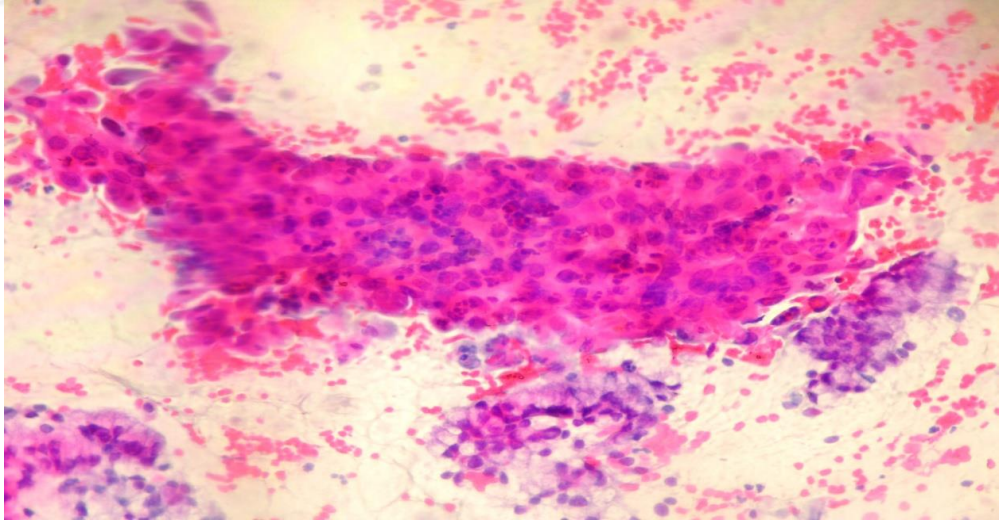
Resim 33. Biyopsi sonucu benign/reaktif değişiklik olarak gelen olgunun yaymasında ASC-H olarak değerlendirilmiş metaplastik hücre kümesi (PAP, X10).



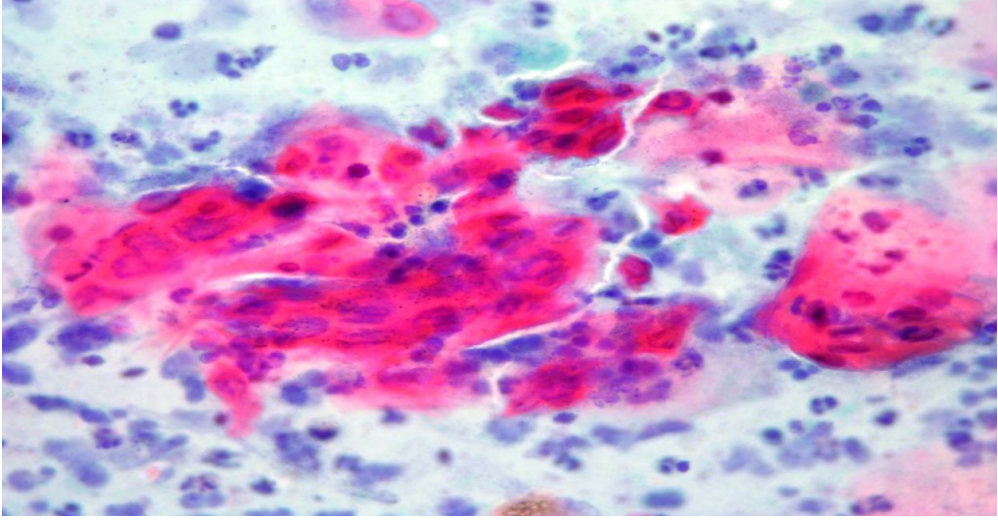
Resim 34. ASC-H olarak değerlendirilmiş bir başka olgunun yaymasında yoğun, kalabalık olarak düşmüş ve koyu boyanmış bir epiteliyal hücre grubu. Kalabalık görünüm nedeniyle şüphe uyandıran hücre kümesinde nükleusların oryantasyon ve polarizasyonunun korunduğu, kümenin kenarlarında daha net olarak değerlendirilebilen skuamöz hücrelerde nükleus/sitoplazma oranının HSIL'daki gibi yüksek olmadığı ve nükleusların düzenli görünümü dikkati çekiyor. Gerçekteyoğun, kalabalık ve koyu boyanmış bir parabazal hücre kümesi olduğu anlaşılıyor (PAP, X20).



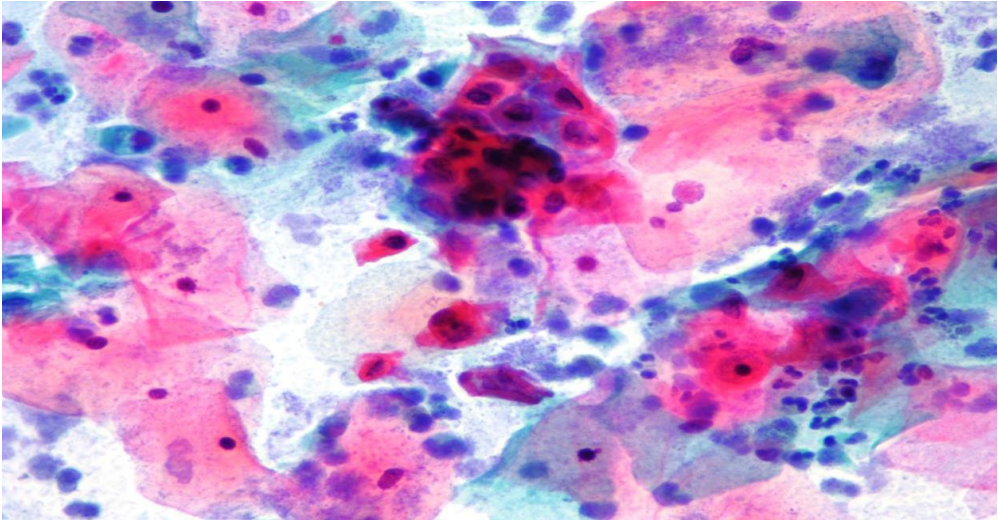
Resim 35. ASC-H olarak değerlendirilmiş bir olguda yoğun, koyu boyanmış, düzensiz görünümde izlenen metaplastik hücre kümesi. Metaplastik hücrelerde nükleus/sitoplazma oranının yeterince yüksek olmadığı görülüyor (PAP, X40).



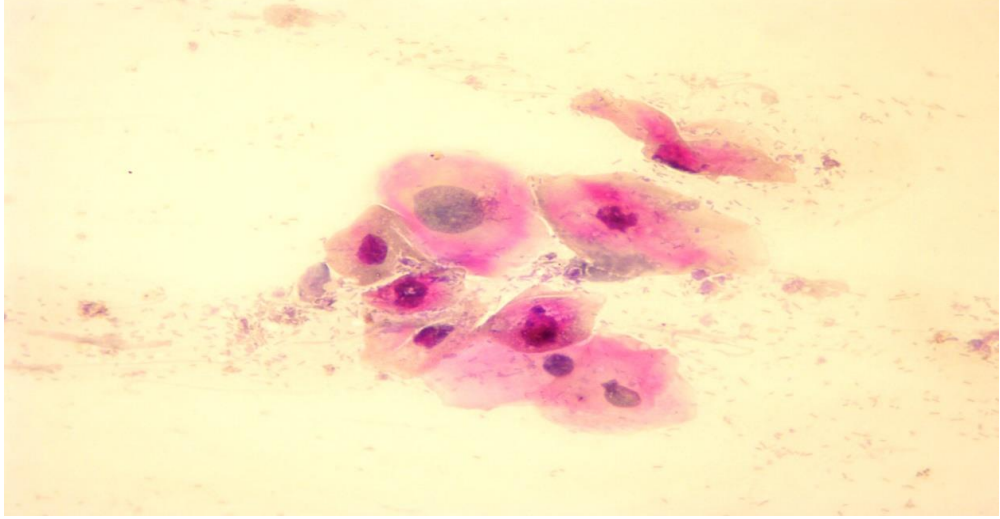
Resim 36. ASC-H olarak değerlendirilmiş bir diğer olgunun yaymasında parabazal hücre kümesi. Nükleusların regüler nükleer membranı ve nükleol belirginliği ile hücrelerin parabazal niteliği net olarak görülüyor (PAP, X20).



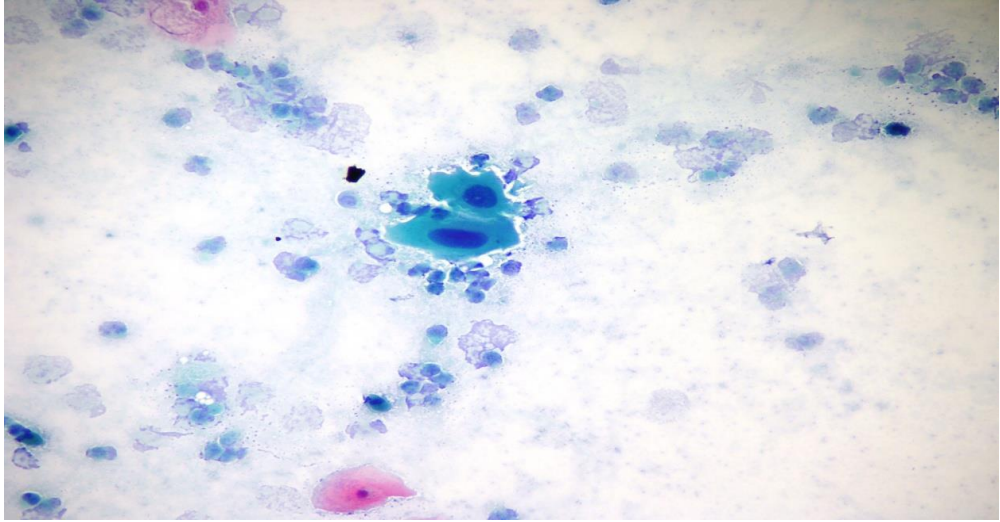
Resim 37. ASC-H ile uyumlu olarak değerlendirilmiş yoğun keratinize sitoplazmalı, nükleomegali ve nükleer membranlarında düzensizlikler izlenen metaplastik hücre kümesi (PAP, X40).



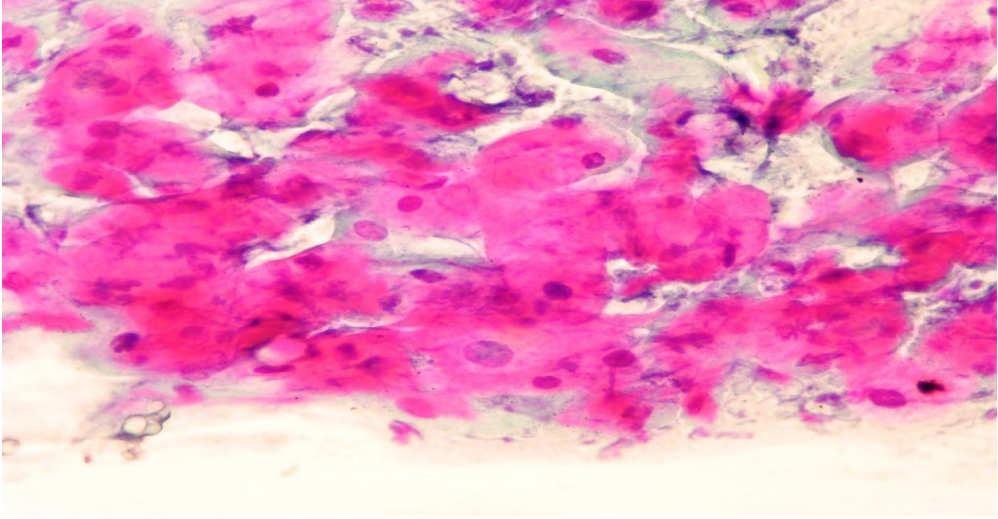
Resim 38. Aynı olgunun bir başka sahasında yoğun koyu boyalı nükleuslu, yoğun keratinize sitoplazmalı ASC-H şüphesi uyandıran metaplastik hücre grubu. Nükleus/sitoplazma oranlarının genelde korunmuş olduğuna dikkat ediniz (PAP, X40).



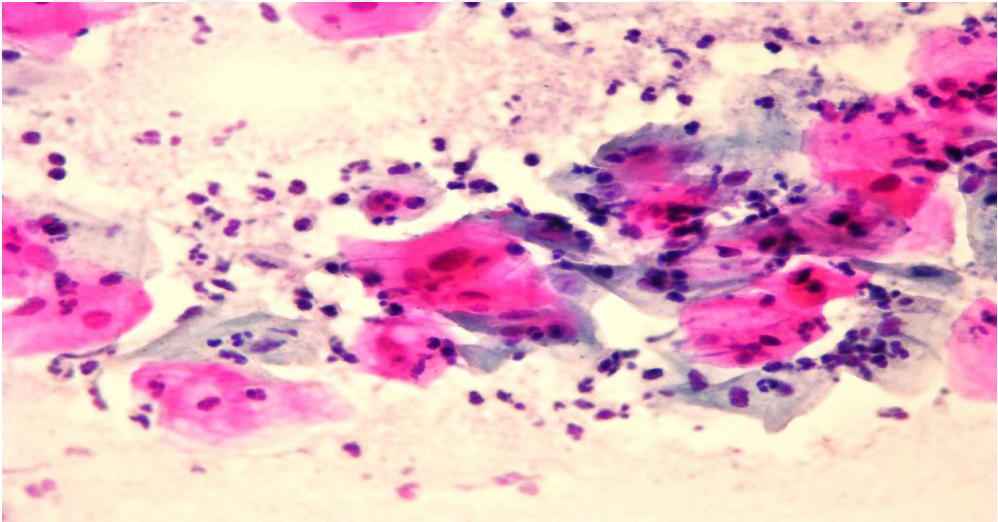
Resim 39. Yaymada LSIL yönünde değerlendirilmiş biyopsi sonucu benign olarak gelmiş olguda olguda büyük nükleuslu hücrede nükleer membran düzensizliği ve perinükleer sitoplazmik açık renkte boyanan perinükleer zon izleniyor. Dikkat edildiğinde nükleol belirginliği mevcut olup perinükleer açık boyanan zon koilositik atipi için gerekli olan halo kriterlerini karşılamamaktadır (PAP, X40).



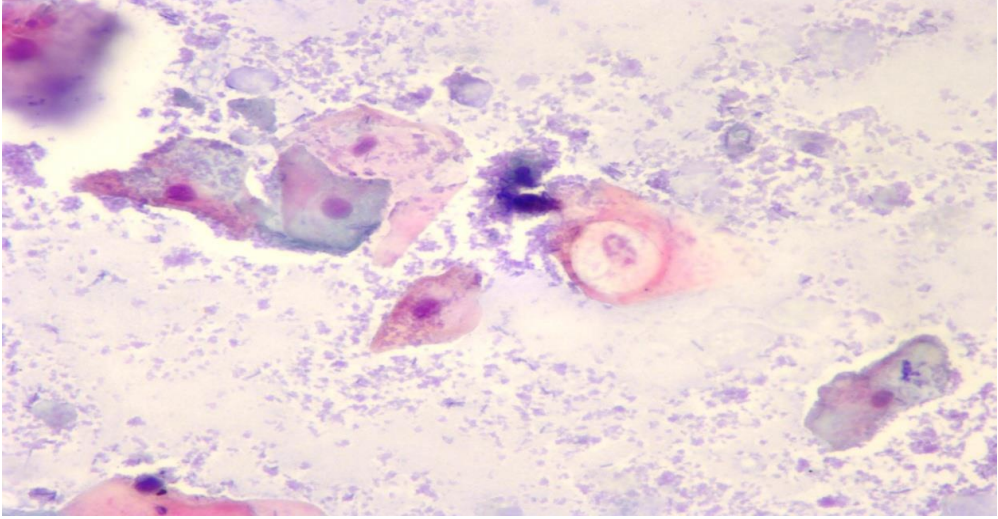
Resim 40. LSIL olarak değerlendirilmiş bir başka olgunun yaymasında nükleuslardaki dejeneratif değişiklikler nükleer membran düzensizliği yönünde yorumlanmış olup binükleer olarak değerlendirilmiş hücrede gerçekte birbirine yakın konumdaki iki intermedier hücredir (PAP, X40).



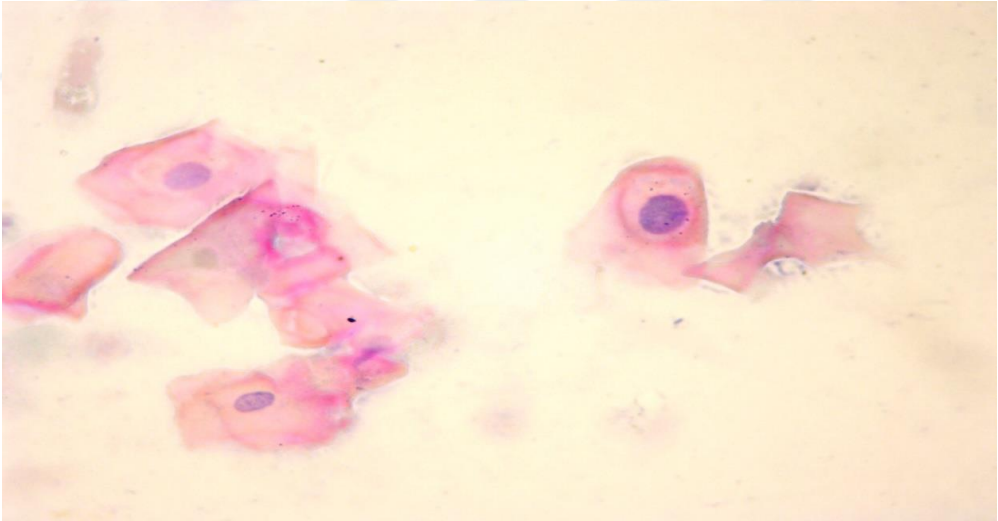
Resim 41. Yayması LSIL yönünde değerlendirilmiş ancak biyopsi sonucu benign olan olguda nükleomegali gösteren intermedier hücrelerden birinde koilositik atipiyi taklit eden psödokoilositik görünüm (PAP, X20).



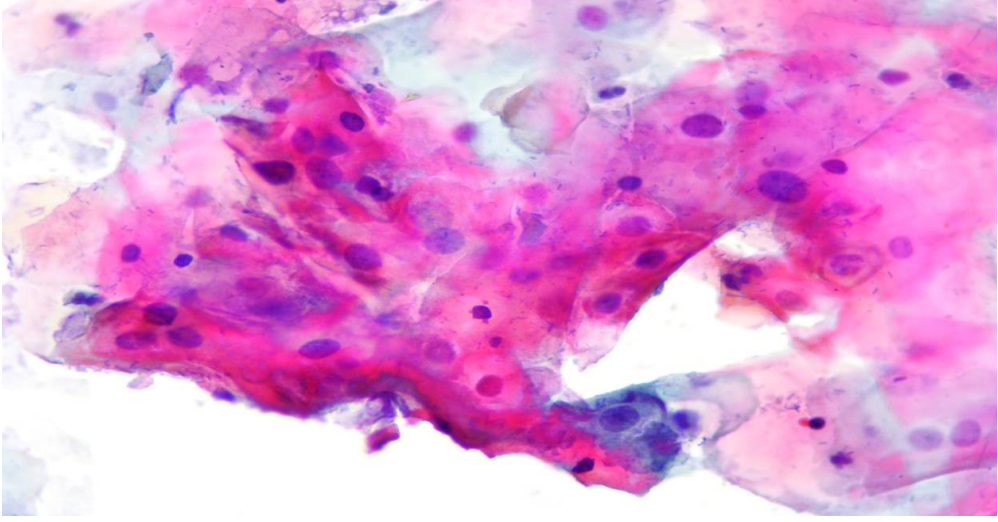
Resim 42. Düzensiz görünümlü nükleuslara sahip intermedier hücreler. Bazılarında psödokoilositik görünüm mevcut olup yine nükleol belirginliği dikkati çekmekte ve nükleus/sitoplazma oranları LSIL için yeterli derecede izlenmemektedir (PAP, X20).



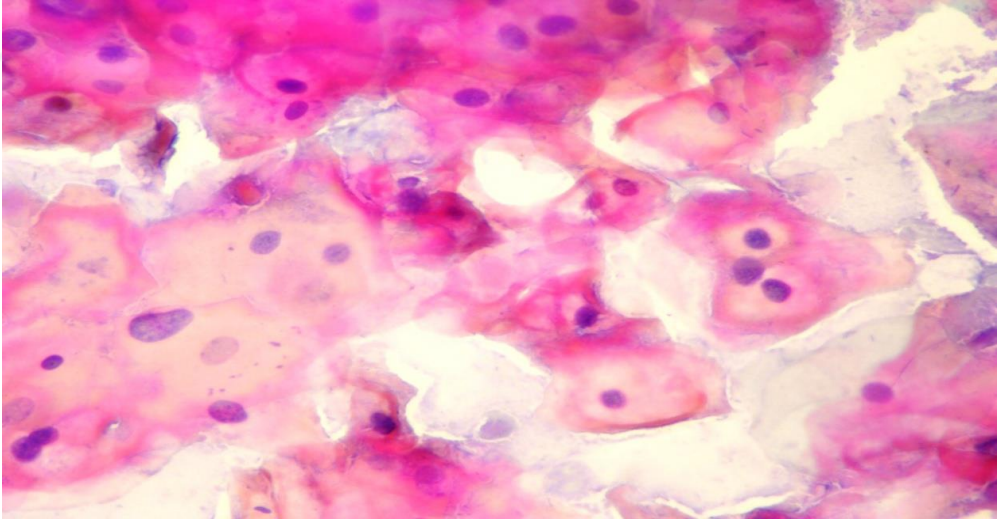
Resim 43. Nükleer dejeneratif değişiklikler yoğun olmakla beraber net koilositik atipinin izlendiği skuamöz hücrenin görüldüğü LSIL olgusuna ait yayma (PAP, X40).



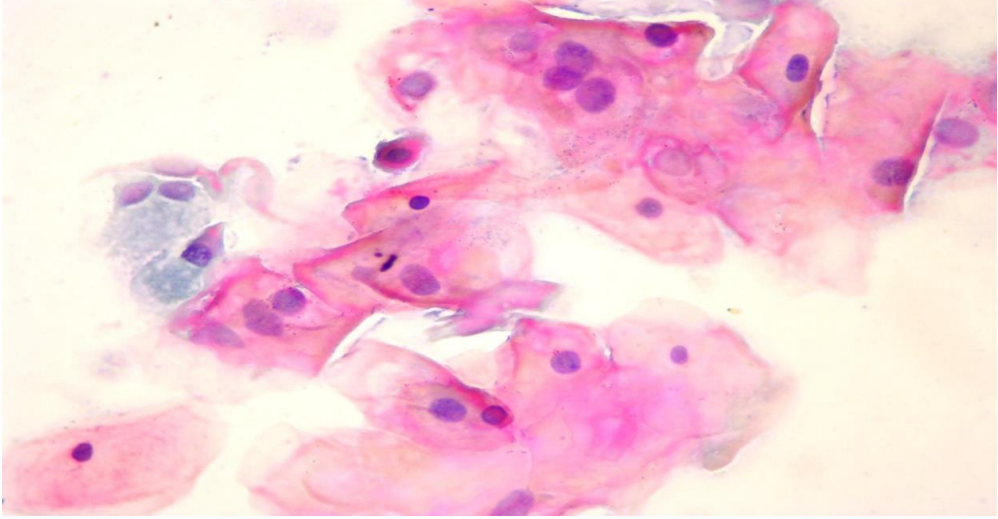
Resim 44. Koilositik atipinin izlendiği skuamöz hücreler. Perinükleer halonun keskin kenarı ile halo ile çevre sitoplazma arasındaki net boyanma farklılığı dikkati çekiyor. LSIL yönünde değerlendirilen ve biyopsi sonucu da LSIL olarak gelen olguda nükleer kromatin değişikliği, koyu boyanma ve nükleollerin izlenmemesi ayırtedici özelliklerdir (PAP, X40).



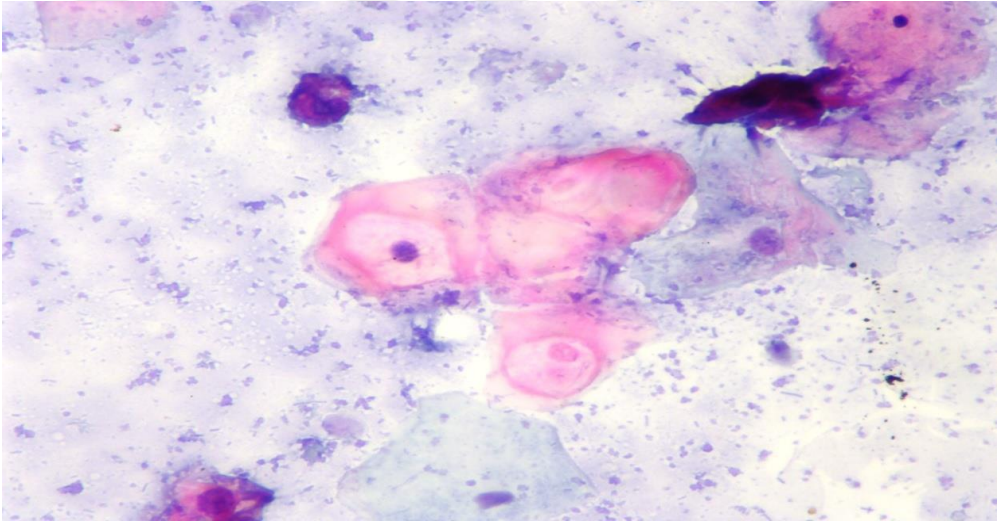
Resim 45. Skuamöz hücre grubunda genel olarak izlenen nükleomegali, nükleuslarda açılanma/köşelenme, nükleer hiperkromazi, nükleer kromatinin homojen dağılımı, nükleol izlenmemesi ve net koilositik hücrelerin görülmesi ile karakterli LSIL olgusuna ait yayma (PAP, X40).



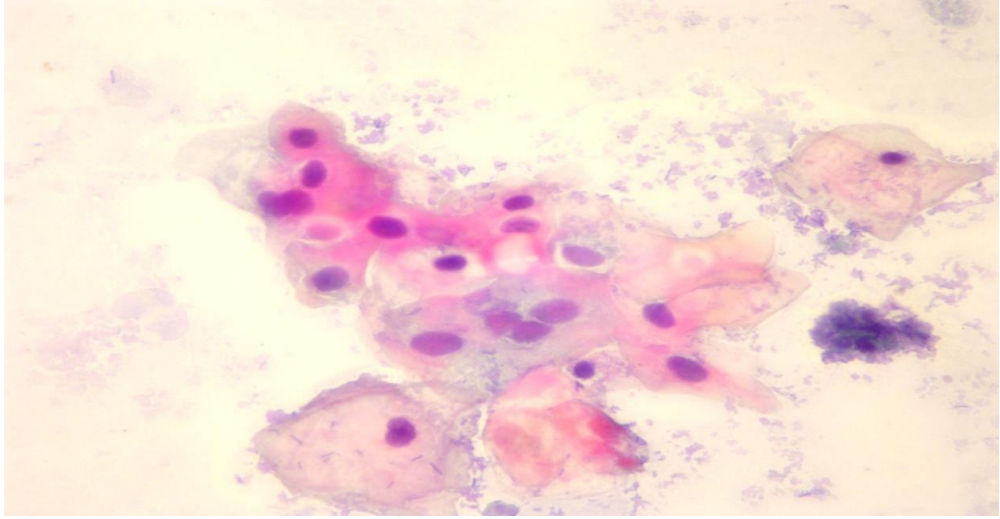
Resim 46. Resim 45'deki olgunun diğer alanlarında izlenen koilositik atipi ile karakterli skuamöz hücreler (PAP, X40).



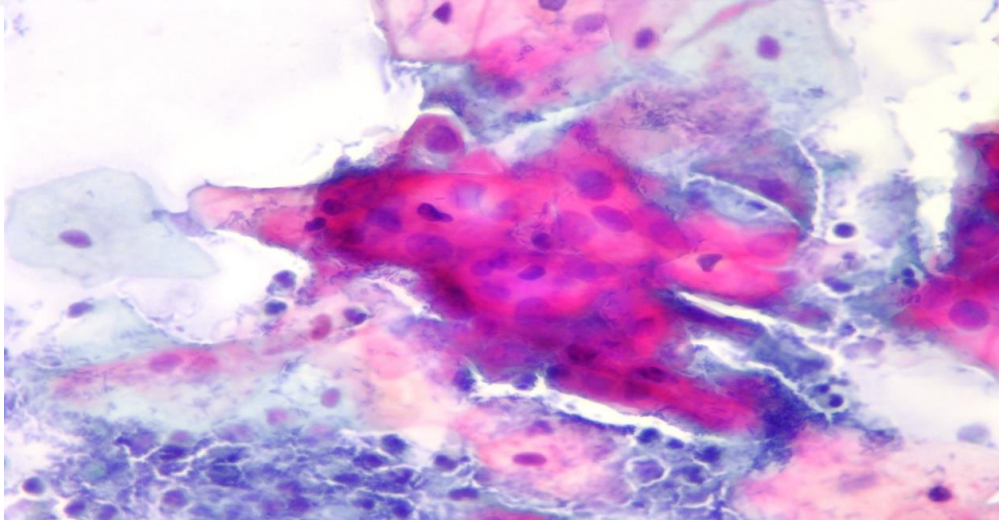
Resim 47. Aynı olgunun yaymasının diğer alanlarındaki koilositler (PAP, X40).



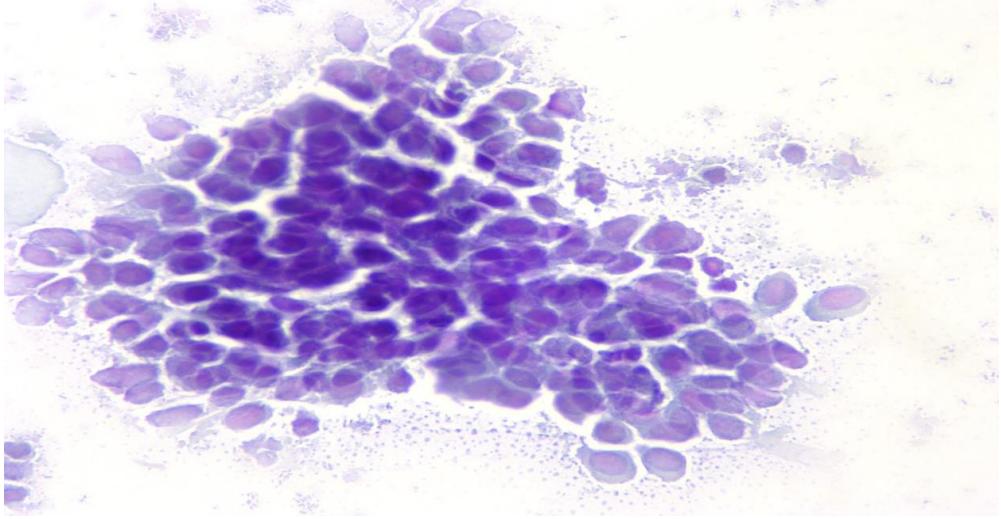
Resim 48. Aynı olgunun yaymasındaki diğer alanlarda izlenen koilositik atipi ile karakterli skuamöz hücreler net olarak izleniyor (PAP, X40).



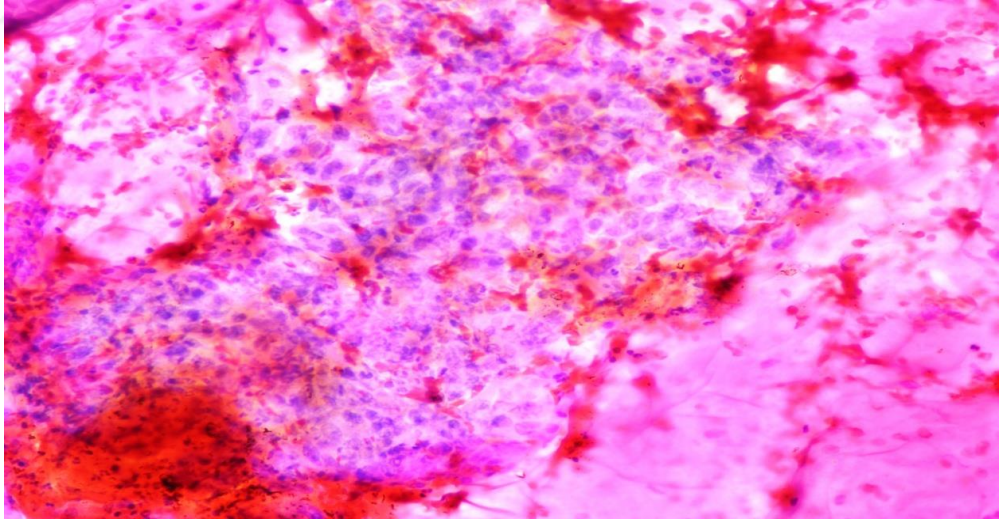
Resim 49. Aynı olgunun yaymasındaki net koilositik atipi ile karakterli skuamöz hücreler (PAP, X40).



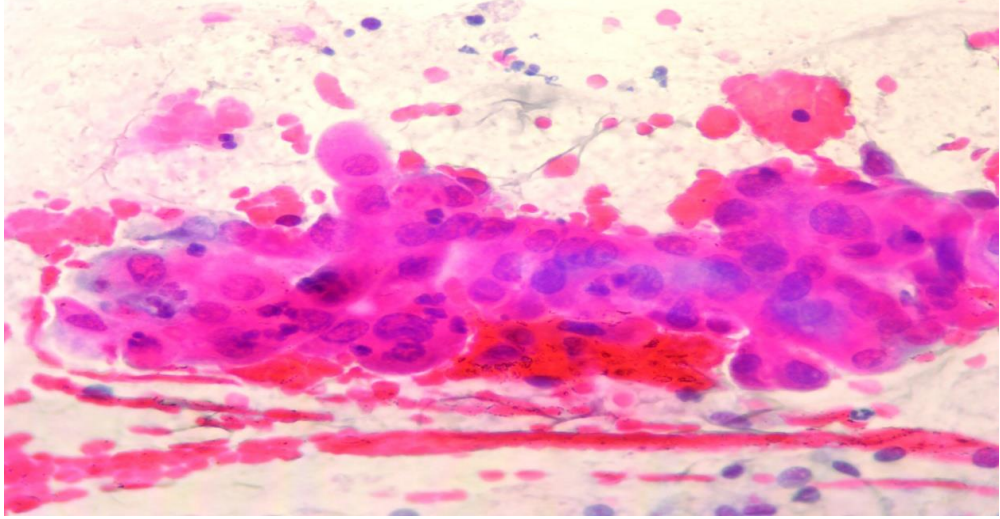
Resim 50. Aynı olgunun diğer alanlarında izlenen büyük nükleuslu, ince kromatin paternli, nükleus/sitoplazma oranı artmış skuamöz hücreler (PAP, X40).



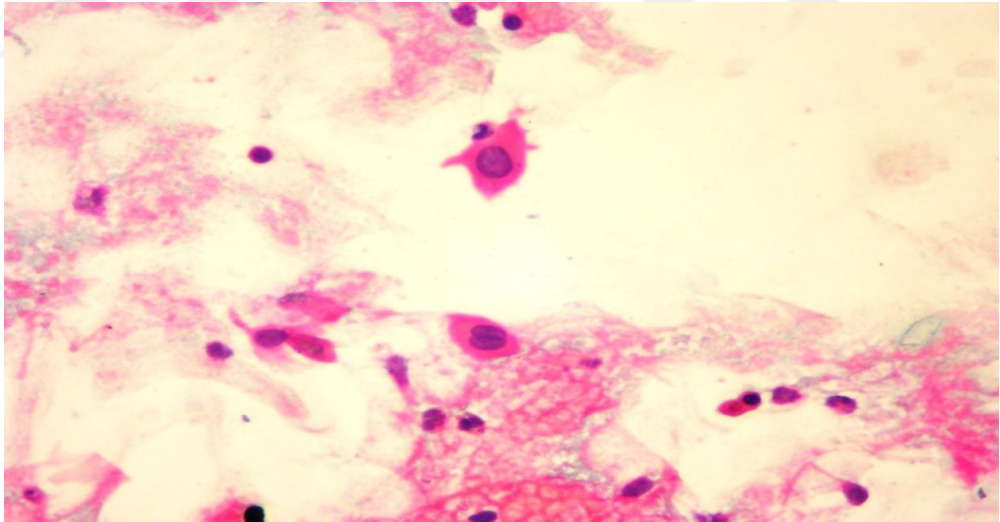
Resim 51. Nükleus/sitoplazma oranı yüksek, koyu boyanan kromatin paternli, metaplastik hücre boyutundaki HSIL ile uyumlu skuamöz hücrelerce oluşturulan kalabalık grup (PAP, X40).



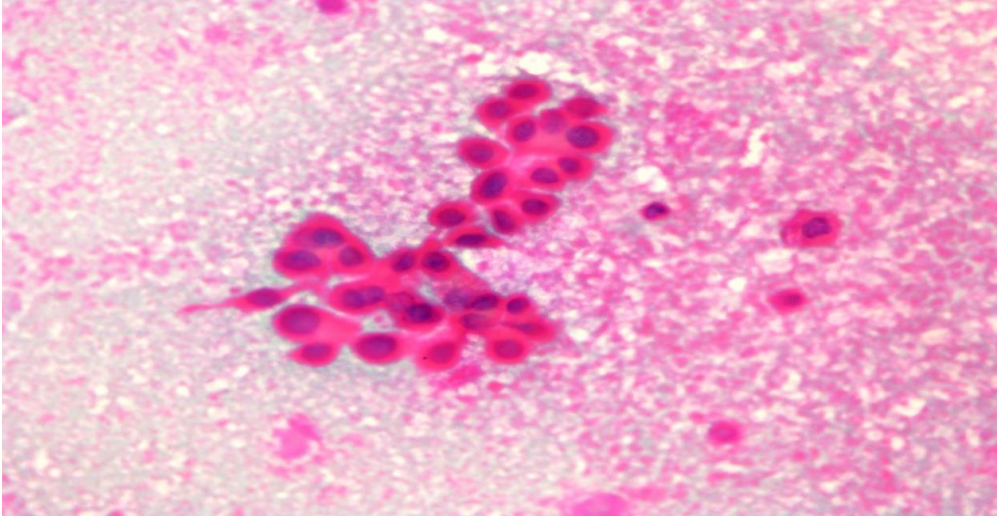
Resim 52. Bir başka HSIL olgusunun yaymasında yoğun kanamalı bir saha içinde pleomorfik, koyu boyanan, ve oryantasyonları bozulmuş olarak izlenen nükleuslarla karakterli yüksek dereceli atipi bulgularının izlendiği skuamöz hücre kümesi (PAP, X30).



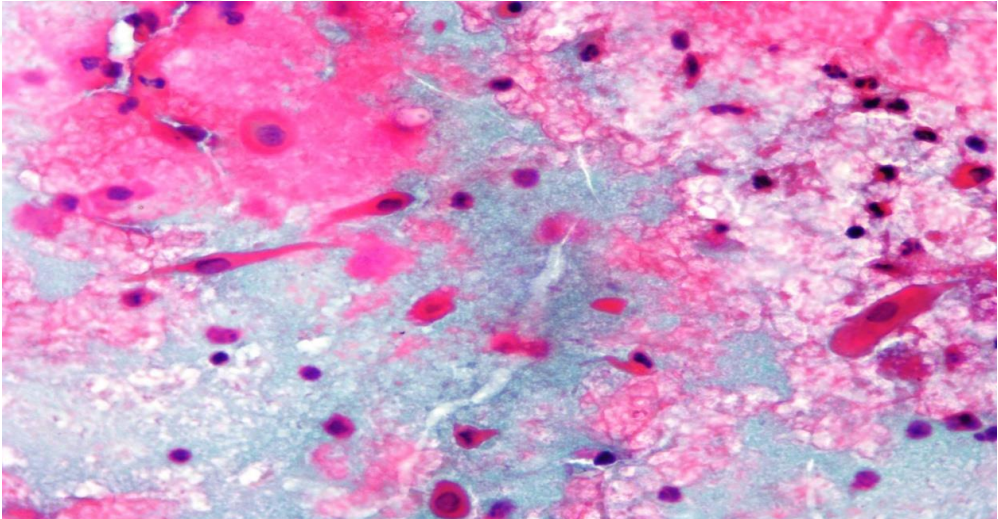
Resim 53. HSIL kategorisinde değerlendirilmiş olgunun yaymasında belirgin nükleer pleomorfizm gösteren atipik karakterde skuamöz hücre kümesi. Nükleer membranlarda belirginleşme, kromatin kabalaşması, nükleuslarda boyut, şekil farklılığı, sitoplazmalarda koyulaşma net olarak izleniyor (PAP, X40).



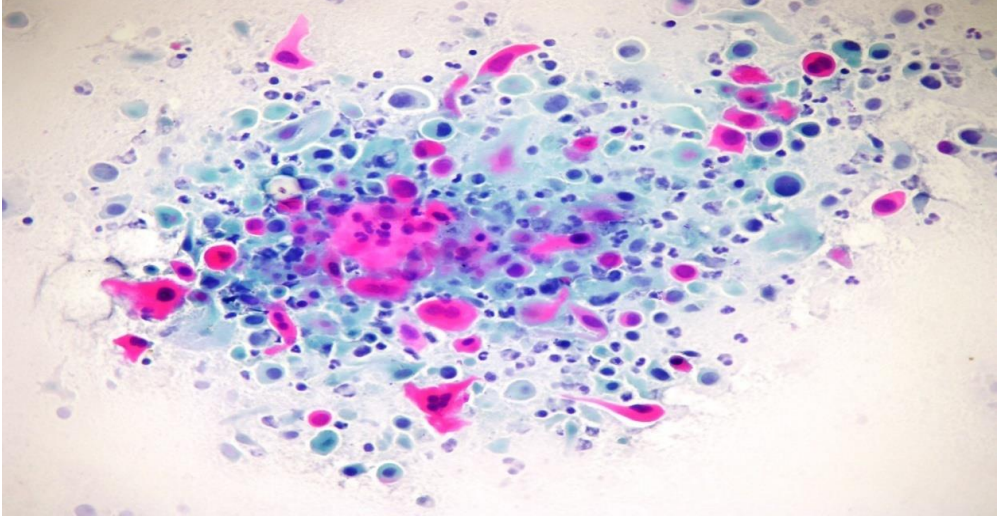
Resim 54. HSIL olgusunun yaymasında nükleer membranların belirginleşmesi, nükelus/sitoplazma oranının artması, binükleasyon, hiperkromazi ile karakterli nükleer değişiklikler ile sitoplazmalarda boyanma artışı özellikle sağ alt taraftaki keratinize sitoplazmalı, belirgin derecede koyu boyanan piknotik görünümde nükleuslu hücrelerde daha net olmak üzere izleniyor (PAP, X40).



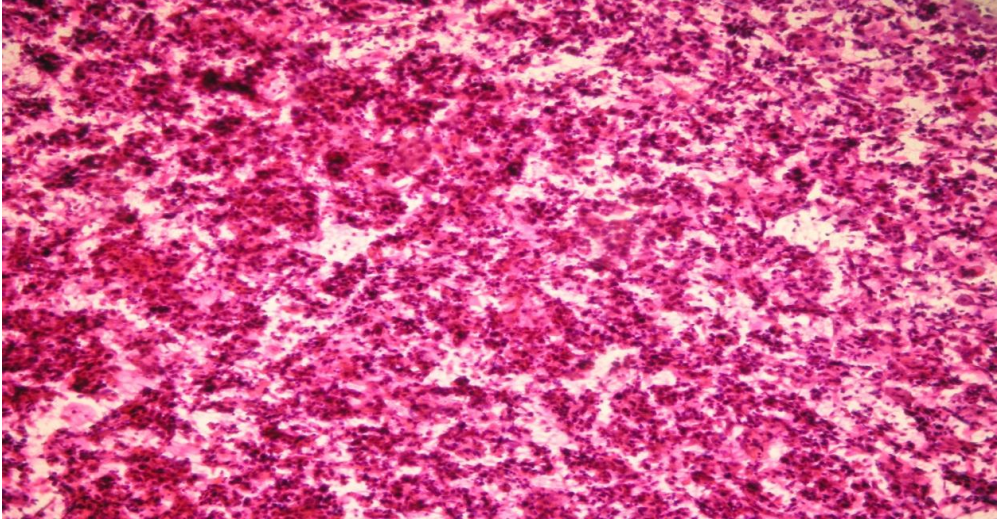
Resim 55. HSIL olgusunda metaplastik hücre boyutunda ancak nükleer şekil, boyut farklılıkları ile kaba kromatin paterni, nükleer membran düzensizliği ile karakterli hücre kümesi (PAP, X40).



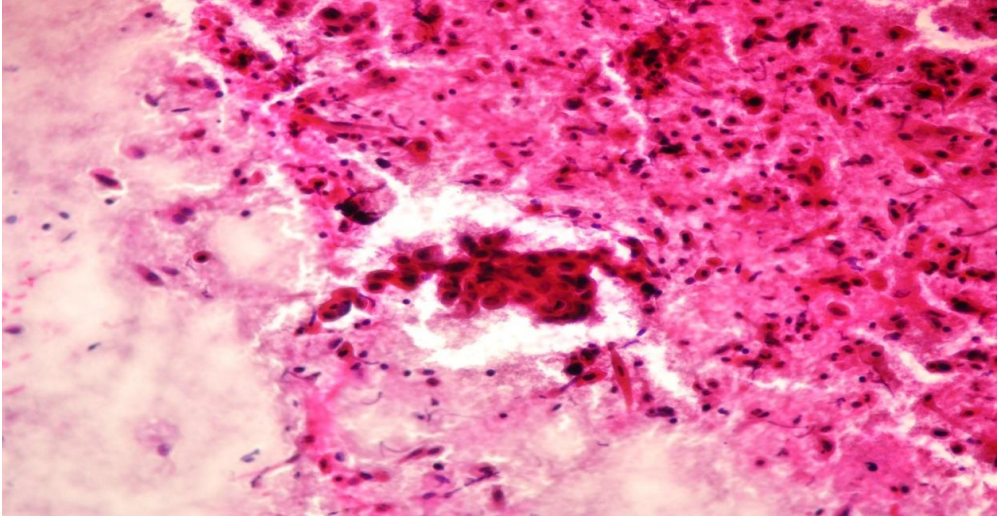
Resim 56. Resim 55'deki HSIL olgusunun yaymasının bir başka alanında iğsilenme gösteren, şerit morfolojisinde atipik nükleuslu skuamöz hücreler ile zeminde çok sayıda piknotik nükleuslu, koyu boyanan keratinize sitoplazmalı diğer atipik skuamöz hücreler (PAP, X40).



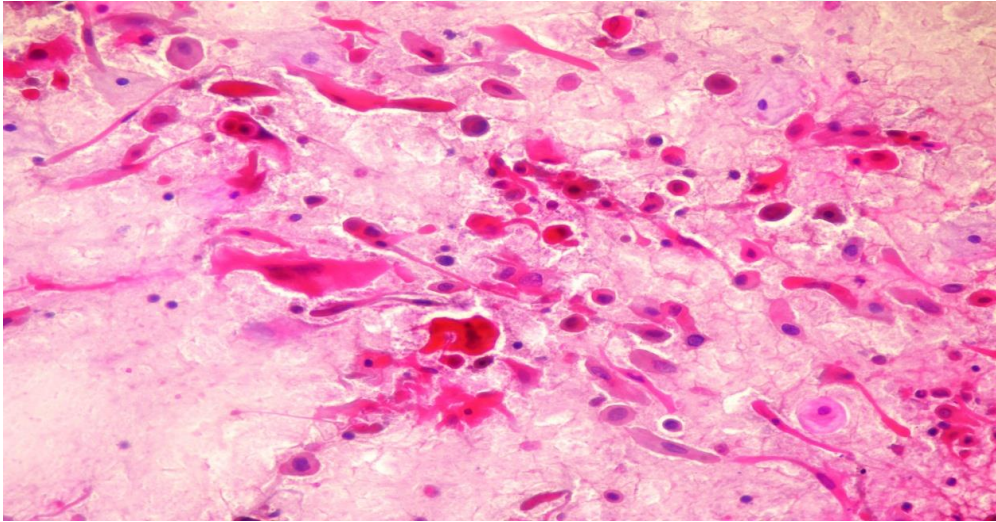
Resim 57. İnflamatuvar zeminde bir kısmı şerit, raket biçimli ve keratinize sitoplazmalı atipik nükleuslu hücrelerden oluşan skuamöz hücreli karsinoma olgusuna ait yayma (PAP, X20).



Resim 58. Yoğun kanamalı, nekrobiyotik zeminde yüksek sellülaritede, keratinize sitoplazmalı atipik skuamöz hücrelerden oluşan skuamöz hücreli karsinomanın küçük büyütmedeki görünümü (PAP, X10).



Resim 59. Resim 58'deki olgunun daha büyük büyütmedeki görünümü. Nekrobiyotik zeminde keratinize sitoplazmalı atipik skuamöz hücrelerin tek tek ve kümeler halinde görünümü (PAP, X20).



Resim 60. Skuamöz hücreli karsinoma olgusunun servikovajinal yaymasında ileri derecede işilenme gösteren atipik skuamöz hücreler

5. TARTIŞMA

Uterin serviks kanseri insidensi Pap smear testinin 1950'lerden itibaren kullanılmaya başlanması ile dramatik bir biçimde azalarak GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünya genelinde yedinci, kadınlar arasında ise dördüncü en sık kanser olarak görülmektedir (28). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2015 verilerine göre Türkiye'de kadınlar arasında dokuzuncu en sık kanser olarak bildirilmiş olup insidans hızı %4,5 olarak rapor edilmiştir (58). Pap testinin rutin uygulamaya girmesinden önce kadınlar arasında serviks kanseri üst sıralarda yer alırken Pap testinin yaygınlaşmasından sonra serviks kanseri, sıralamada dünyanın birçok bölgesinde belirgin şekilde gerilemiştir. Pap test bir tarama testi olup bugüne kadar dünyada benzer başarıya ulaşabilmiş başka bir tarama testi gösterilememektedir (59). Popülasyon bazlı taramalara göre hastane bazlı taramalar daha yaygındır. Dünyada ve Türkiye'de hastane bazlı farklı merkezlerde yapılmış çok sayıda çalışma yanında çok merkezli çalışmaların sonuçları da rapor edilmiştir (59,71-74). Türkiye'den yapılmış iki büyük çalışmadan biri 140334, diğeri 354725 hastanın servikovajinal yayma sonuçları temelindedir (71,72). Pap testinde sitolojik olarak değerlendirilen uterin serviks ve vajenin skuamöz mukozal epiteliyal hücreleri birçok faktörün etkisinde sitomorfolojik değişikliklere uğrayarak gerek benign/reaktif değişiklikler spektrumunda gerekse de displastik epiteliyal değişiklikler spektrumunda geniş bir sitomorfolojik yelpaze sunmaktadır. Bu sitomorfolojik yelpazede farklı kategorilerde olmasına rağmen benzer, hatta neredeyse birbiriyle örtüşen sitomorfolojik değişikliklerle karşılaşmaktadır. Tarihsel gelişim sürecinde ilk olarak displazi derecelendirmesi-karsinoma terminolojisi kullanılan servikovajinal sitolojik değerlendirmede zamanla birçok reaktif/reperatif sürecin tanı karışıklığına yol açması nedeniyle 1988 yılında önerilen ve Bethesda Sistemi olarak adlandırılan sistem 1991, 2001 ve 2014 yıllarında revizyonlardan geçerek günümüzde geçerliliğini korumaktadır (9,13,41,42).

Bethesda sistemi'nde öncelikli önem arzeden durum materyal yeterliliğidir. Materyal yeterliliği servikovajinal yaymaların içerdiği sellüler elemanın miktarı yanında, sellüler kompozisyonun niteliği ve sellüler kompozisyonun mikroskopik değerlendirebilirliği ile ilişkilidir. Materyal yeterliliği, konvansiyonel tekniğe göre hazırlanmış yaymalar için yaklaşık 8000-12000, likid bazlı sitoloji tekniği ile hazırlanmış yaymalar için ise 5000 iyi korunmuş, değerlendirilebilir skuamöz hücrenin

görülmesi olarak tanımlanmaktadır (13). Ayrıca TZ'nu temsil eden hücresel kompozisyonun da izlenmesi şarttır. TZ hücresel komponentleri tek başına yeterlilik kriterini karşılamamakla birlikte önemlidir ve raporda belirtilmelidir (13). Yetersizlik kriterlerinin dikkate alınmaması, yanlış negatiflik oranını yükseltmektedir. Yanlış negatif yaymaların %70 gibi büyük bir kısmının nedeni örnekleme hatasına bağlanmaktadır (75). Literatürde değerlendirme için yetersiz servikovajinal yayma oranı çok değişken olup konvasiyonel yayma tekniğinde %18' lere kadar çıkmaktadır (76). ASCCP' nin 2018 yıllık toplantısında Pap smearlerin %2'sinin yetersiz/uygun olmayan kategoride olduğu bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda da servikovajinal yaymaların %2'sinin yetersiz/uygun olmayan kategoride değerlendirildiği görülmüştür. EHA kategorisinde değerlendirilen 308 olgunun tekrar değerlendirilmesinde 7 olgu daha yetersiz/uygun olmayan kategoriye alınmıştır. Yetersiz/uygun olmayan yaymalarda yetersizlik genelde yoğun kan, mukus ve inflamasyonun sellüler komponentleri örtmesi nedeniyledir.

Reaktif/reperatif durumların daha iyi anlaşılması ve tanınması ile preneoplastik durumlarla karışabilme potansiyellerinin daha detaylı incelenmesi neticesinde ASC-US ve ASC-H kategorileri sistemde yer almış ve bu "ara kategorilerde" hastanın özelliklerine uygun klinik yönetim ile olgularda gerçekte preneoplastik bir durum olup olmadığının ortaya çıkartılması için algoritmalar geliştirilmiştir. ASC-US ve ASC-H kategorileri, özellikle de ASC-US kategorisi gereğinden çok daha fazla kullanıldığı için bazı durumlarda olumsuz klinik sonuçlarla karşılaşılabilir. Benzer şekilde preneoplastik durumların reaktif/reperatif değişiklik sanılması da tanı atlanması ve tanının geciktirilmesine neden olmaktadır. Servikovajinal sitomorfolojinin değerlendirmesinin güç olması ve tecrübe gerektirmesi, birbiri ile örtüşen reaktif/reperatif durumlar ile preneoplastik durumların varlığı ve servikovajinal sitolojide subjektivitenin önemli bir faktör olarak karşımıza çıkması dünya genelinde yaygın biçimde uygulanan Pap smear testinin etkinliğinde azalmalara yol açabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı servikovajinal sitolojinin etkinliğinin mümkün olduğunca yükseltilmesi ve subjektivitenin azaltılması için kalite kontrol uygulamaları kapsamında çalışmalar yoğun olarak yapılmaktadır. Bu kapsamda servikovajinal sitolojinin etkinliğini değerlendirebilmek için objektif verilere ihtiyaç bulunmaktadır. EHA oranı, ASC/SIL oranı ve sitoloji-histoloji korelasyonu bir merkezde uygulanan Pap smear testinin sonuçlarının güvenilirliğini göstermesi açısından kalite kontrol

parametreleri olarak kabul edilmektedir. EHA oranı yüksek gelire sahip gelişmiş ülkelerde %1,5-7,3 arasında değişmektedir (59-68,74,80). Dünya geneline bakıldığında ülkeden ülkeye belirgin şekilde değişen oranlarla karşılaşılmaktadır. Bu aralık %0,3'den başlayıp Güney Afrika'da %17,3-43,2'lere kadar ulaşmaktadır (64,66,84-88). Ülkemizden bildirilen raporlarda EHA oranı ise %1,2-12,6 arasında sıralanmaktadır (71,72,87-98). Raporlardan ikisi çok merkezli çalışmalar olup birinde EHA oranı %1,8 olarak bildirilirken diğer daha kapsamlı olanda %5,08 olarak bildirilmiştir (71,97). Hem ulusal raporlarda hem de yurt dışı raporlarında EHA oranlarının belirgin farklılıklar göstermesinin çeşitli nedenleri olabilir. Bunlardan birincisi hasta popülasyonu ile ilgilidir. Çoğu rapor gerek yurt içi gerekse yurt dışından olsun hastane bazlı hasta popülasyonu temelli olduğu için farklılıklar görülmesi beklenebilir bir durumdur. Bir neden de muhtemel hasta duplikasyonları olabilir. Kimi çalışmalar test bazlı iken kimileri hasta bazlı olabilmektedir. Test bazlı çalışmalarda aynı hastaya ait birden fazla EHA içeren Pap smear sonucu çalışmaya dâhil edilerek EHA oranının yükselmesine yol açabilir. Bizim çalışmamız hasta bazlı olup EHA oranımız revize edilmiş sonuçlara göre %0,59 olarak hesaplandı. Revize edilmiş sonuçlarımıza göre EHA oranımız hem yurt dışı hem de yurtiçinden rapor edilmiş sonuçlara göre düşük kalmaktaydı. Türkmen ve ark.'nın 38 merkezin dâhil edildiği çok merkezli çalışmasındaki 6 merkezin EHA oranının da %1'in altında olduğu görülmektedir. Bir merkezin ise EHA oranı %0,39 olarak bildirilmiştir (71). Revize Pap smear test sonuçlarımıza göre EHA oranımızın belirgin şekilde daha düşük olmasının başlıca nedeni olarak hasta popülasyonumuzun sosyo-kültürel durumunu gösterebiliriz. EHA oranının düşük olarak rapor edildiği bölgelerden yapılmış çalışmalarda, EHA oranının düşüklüğüne sıklıkla getirilen açıklamanın bu yönde olduğu görülmektedir (71). Türkmen ve ark.'nın çalışmasında EHA oranının çok geniş bir aralıkta (%0,39-16,64) değiştiği dikkati çekmiştir. Sekiz merkezin oranlarının %4'ün üzerinde olduğu görülmektedir. Bunlardan beş merkezin ise %8'in üzerindedir (71). Bu oranlar, ilgili merkezlerde değerlendirilen hasta popülasyonunun özelliklerinden ziyade Pap smear sitolojik değerlendirmesindeki sorunlara işaret edebilir. Geri kalan merkezlerin EHA oranları %0,39-3,98 değişmekte olup bu oranların daha olası olduğu düşünülebilir. Pap smear sitolojik değerlendirmesinde sübjektivite önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hem gözlemciler arası uyumsuzluk hem de aynı gözlemcinin farklı zamanlardaki değerlendirmesinde ciddi farklılıklarla karşılaşılmaktadır. Bu

uyumsuzluk özellikle düşük dereceli lezyonların reaktif sitolojik değişikliklerle ayırımının güç olduğu olgularda belirginleşmektedir. Reaktif değişiklikler ile LSIL arasında ayırımın yapılamadığı ya da güç olduğu olgularda başvuru ASC-US tanısı ile reaktif değişiklikler ile HSIL arasında ayırımın yapılamadığı olgularda kullanılan ASC-H tanısı bu anlamda sorunlu kategorilerdir. Ancak ASC-US tanı kategorisinde sorun daha büyüktür. Çünkü HSIL şüphesi uyandıran olgularda sıklıkla daha düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyonlar da izlenebildiğinden SIL açısından emin olabilmek daha mümkündür. Bu nedenle özellikle ASC-US kategorisi gereğinden çok daha fazla başvuru bir kategori olarak karşımıza çıkmaktadır. ASC-US kategorisinin gereğinden fazla kullanımı gereksiz Pap smear testi tekrarına, laboratuvar iş yükünün artmasına ve hastalarda anksiyeteye yol açmaktadır. Bu nedenle ASC-US kategorisinin, bir patoloji/sitoloji merkezinde tüm servikojenital yayma tanıları içinde %5'den daha fazla orana sahip olmaması gerektiği tavsiye edilmektedir (75). Dünyada Bethesda sistemi içerisinde en sık verilen tanı kategorisi olup literatürde %1-9 arasında bir oranda rapor edildiği görülmektedir (101-107). ASC-US kategorisi, EHA içerisinde en sık paya sahip epitelial hücre anomalisidir. Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında EHA olgularının %64,2'sini ASC-US kategorisinin meydana getirdiği izlenmektedir. Aynı çalışmada ASC-US prevalansı % 3,26 olarak rapor edilmiştir (71). Ülkemizden rapor edilmiş bir diğer çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre de ASC-US prevalansı %1,07 olarak bildirilmiştir (97). Aynı çalışmada ASC-US olgularının tüm EHA olgularına oranı %60,9'dur (97). Bolat ve ark.'nın çalışmasında bildirilen ASC-US prevalansı %0,9 iken ASC-US kategorisi tüm EHA olguları içinde %56,3'lük paya sahiptir (99). Bizim çalışmamızda revizyone sonuçlarımıza göre ASC-US prevalansımız %0,37 iken tüm EHA olguları içinde ASC-US olgularımızın oranı %62,9 olarak hesaplanmıştır. Türkiye'den bildirilen raporlarda gerek EHA oranları gerekse de her bir EHA kategorisi oranları Avrupa ve Birleşik Devletler'den rapor edilen oranlara göre belirgin olarak düşüktür (97). Türkiye'den rapor edilen oranlar benzer kültürel özelliklere sahip diğer Müslüman ülkelerinkine benzerdir. Tüm bu ülkelerdeki EHA oranlarının düşüklüğü HPV prevalansını düşüklüğü ile de bağlantılıdır (84-86). ASC-US tanısının gereğinden fazla kullanımının yanında daha yüksek dereceli lezyonların yaymalarda çeşitli sebeplerden tanınamayarak ASC-US kategorisine dâhil edildiği de dikkati çekmektedir. Çeşitli serilerde ASC-US olarak rapor edilen olguların %2,5-15,7'sinde HSIL, %0,4-5,8'inde de invaziv kanser saptandığı bildirilmiştir

(66,89,96,98). Keskin ve ark.'nın çalışmasında ASC-US denen olguların %80'inin biyopsi sonucu benign/reaktif durumla uyumlu iken %14,9'u LSIL, %4,9'u da HSIL ile uyumlu idi (97). Abalı ve ark.'nın çalışmasında ise ASC-US tanılı olgular %69 benign, %26,6 CIN-1, %2,3 CIN-2 ve %1,2 CIN-3 ile uyumlu olarak sonuçlandı (89). Bolat ve ark.'nın çalışmasında ise ASC-US denen olguların %19,4'ü LSIL ile uyumlu histopatoloji göstermiş ve ASC-US kategorisinde HSIL ve invaziv kanser görülmemiştir (99). Bolat ve ark.'nın ASC-US kategorisinde PPD'i %19,4 iken Keskin ve ark ile Abalı ve ark.'ninki sırası ile %19,8 ve %30 idi (89,98,99). Türkiye adresli diğer çalışmalarda ise ASC-US kategorisindeki PPD %28,5 ile %78,3 arasında değişmekte idi (71,90,92) (Tablo 14). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında ise 41 merkezin takipli olgularının analiz edilmesinde ASC-US tanısı verilmiş 1951 olgunun %62,9'u benign histopatoloji gösterirken %28,7'si LSIL, %7,8'i HSIL ve %0,6'sı invaziv kanser göstermiştir (71). Türkiye adresli çok merkezli bu çalışmanın sonucuna göre ASC-US kategorisinde PPD %37,1 olarak hesaplanmıştır (71). Bizim çalışmamızda ilk sitolojik değerlendirmemizde ASC-US dediğimiz olguların histopatolojileri %3,3'ünde HSIL ve %3,3'ünde de SHK olarak sonuçlanırken bu oranlar sitolojik tanıların revizyone edilmesinden sonra %9,1'e yükselmiştir. Buna bağlı olarak ASC-US kategorisinde PPD ilk değerlendirmede %6,6 iken revizyone sonuçlara göre %18,2'ye yükselmiştir. Revizyone sonuçlarımıza göre ASC-US kategorisindeki PPD, Abalı ve ark (89) ile Türkmen ve ark'ninkine (71) göre düşük kalmaktaydı. Revizyone sonuçlarımızdaki düzelleme ASC-US sayısında ve oranındaki azalmaya bağlıdır. İlk değerlendirmede ASC-US denen 2 olgudan birinin yayması arşivimizde mevcut olmayıp diğer olgunun sitoloji yaymaları tekrar gözden geçirildiğinde yine ASC-US ile uyumlu sitomorfolojik bulgular saptandı. Bu iki olgunun sitolojik yaymalarının, olgularda gerçekte var olan lezyonları, yayma alma tekniğine bağlı olarak tam temsil etmediklerini düşünüyoruz. ASC-US olarak değerlendirilen olgulara klinik olarak nasıl yaklaşılacağı konusunda farklı düşünceler mevcuttur. Kabul gören genel yaklaşım olarak ASC-US tanısı verilen olgulara 6 ayda bir sitolojik değerlendirme ile takip, HPV-DNA bakılması ve kolposkopik muayene önerilmekte iken kolposkop altında biyopsi hatta konizasyon gibi daha agresif yaklaşılmasını önerenler de bulunmaktadır (49,50,89).

ASC-H, tüm ASC olgularının %5-10'unu meydana getirmektedir (71). Bolat ve ark.'nın çalışmasında ASC-H oranı %0,09 oranında bildirilirken tüm EHA olguları

içindeki payı %6,3 idi (99). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında ise ASC-H sıklığı %0,3 iken tüm EHA olguları içindeki payı %5,8 idi (72). Türkiye'den bir diğer çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre de ASC-H sıklığı %0,07 iken tüm EHA olguları içinde payı %4 idi (97). Çalışmamızda revizyone sonuçlara göre ASC-H sıklığı %0,1 iken tüm EHA olguları içindeki payı %18,9 olarak hesaplandı. ASC-H prevalansımız ülkemizden rapor edilen oranlara yakın iken EHA içindeki ASC-H oranımız literatüre göre belirgin derecede yüksek kalmaktaydı. ASC-H saptanan olguların biyopsilerinde %11,1-49 oranında benign reaktif değişiklikler görülürken %25-40,4 oranında da HSIL saptandığı bildirilmiştir (71). Keskin ve ark.'nın çalışmasında ise ASC-H saptanan olguların %50'sinde biyopside LSIL saptandığı bildirilirken HSIL ya da invaziv kanser saptanmadığı bildirilmektedir. Keskin ve ark.'nın bu kateogrideki PPD'i %50 idi (98). Bolat ve ark.'nın çalışmasında ASC-H denen olguların sadece %20'si benign/reaktif değişiklikler ile uyumlu histopatoloji gösterirken %50'si LSIL, %20'si HSIL ve %10'u da invaziv kanser ile uyumlu biyopsi sonucu göstermekteydi. Bolat ve ark.'nın ASC-H kategorisinde PPD %80 gibi yüksek bir seviyede idi (99). Abalı ve ark.'nın çalışmasında ise ASC-H denen olguların %57'si benign/reaktif histopatoloji gösterirken CIN-1, CIN-2 ve CIN-3, her biri aynı oranda (%14,3) saptanmıştır. Abalı ve ark.'nın ASC-H kategorisinde PPD'i %43 idi (89). Türkiye adresli diğer çalışmalarda ise ASC-H kategorisindeki PPD %46,1 ile %83,3 arasında değişmekte idi (71,90,92) (Tablo 14). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasının sonuçlarına göre olguların %40'ı benign histoloji, %27'si LSIL, %28,5'i HSIL ve %4,5'i invaziv kanser olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmanın ASC-H kategorisinde PPD %60 idi (71). Bizim çalışmamızın ilk sitolojik değerlendirme sonuçlarına göre ASC-H denen olguların %86,7'si benign/reaktif değişiklikler ile uyumlu iken %6,7'si HSIL, %6,7'side invaziv kanser ile uyumluydu. Revizyone sitolojik sonuçların analizine göre ise benign/reaktif sonuç ile uyumlu olanların oranı %71,4 iken HSIL ve invaziv karsinoma ile uyumlu olanlar aynı oranda %14,3 idi. Burada da ASC-US kategorisindeki gibi sonuçların revizyonu ile ASC-H denen olguların sayısındaki azalma sayesinde ASC-H kategorisindeki PPD yükselmiş oldu (%13,4'den %28,6'ya). ASC-H olarak değerlendirilen 2 olgu sevk nedeniyle preparatları arşivimizden çıkmış olgular olduğundan preparatları tekrar değerlendirilemedi. Bu olgular revizyonesitolojik tanı kategorilerine ilk değerlendirildikleri tanı kategorisi ile dâhil edilmiş olguları. Revizyone sonuçlarımıza

göre ASC-H kategorisindeki PPD, literatürde bildirilen sınırların içerisinde kalmakla beraber ülkemizden bildirilen sonuçlara göre düşük kalmaktadır. ASC-H kategorisindeki olgularda lezyon, ya tekniğe bağlı ya da lezyonun çok küçük olmasına bağlı olarak yaymalarda yeterince temsil edilemeyebilir. Servikal biyopsi alınmadan histerektomi ya da LEEP yapılan olgularda yüksek dereceli displazilerin izlendiği bildirilmiştir (49,50). Yayma sonucu ASC-H olup negatif kolposkopi bulguları olan olgularda bu faktörler de göz önünde tutulmalıdır.

LSIL, Birleşik Devletler adresli raporlarda %2,1 oranında bir sıklığa sahip iken Türkiye adresli çok merkezli iki çalışmanın sonuçlarına göre %0,3 ve %1,2 olarak bildirilmiştir (71,97,104). Aynı çok merkezli çalışmalarda EHA içindeki LSIL payları ise aynı sırayla %17,3 ve %22,8 idi. Bolat ve ark.'nın çalışmasında LSIL prevalansı %0,3, EHA içindeki LSIL oranı da %18,6 olarak rapor edildi (99). Bizim çalışmamızın revizyone sonuçlarına göre LSIL prevalansımız %0,02 iken tüm EHA olguları içindeki LSIL payı ise %3 gibi literatüre göre belirgin derecede düşük bir oranda idi. Yaymalarda LSIL denen olguların biyopsi sonuçları analiz edildiğinde, %10,3 ila 25 arasında HSIL saptandığı %0,5 oranında ise invaziv kanser görüldüğü bildirilmiştir (66,89). Keskin ve ark.'nın çalışmasında LSIL denen olguların biyopsi sonuçları %25 LSIL ile uyumlu iken %12,5 HSIL ile uyumlu gelmiştir (98). Keskin ve ark'tarafından LSIL denen olgularda invaziv kanser saptanmadığı bildirilmiştir (98). Bolat ve ark.'nın çalışmasında ise LSIL denen olguların %3,5'inde invaziv kanser görüldüğü, %58,6 oranında olgunun ise yine LSIL ile uyumlu geldiği bildirilmiştir (99). Abalı ve ark.'nın raporunda ise LSIL denen olguların %51,6'sı benign biyopsi sonucu gösterirken %38,7 olgu CIN-1, %6,5 olgu CIN-2 ve %3,2 olgu CIN-3 ile uyumlu olarak rapor edilmiştir (89). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında ise LSIL denen olguların %31,2'si benign histopatoloji ile sonuçlanırken %49,7'si LSIL, %18,9'u HSIL ve %3'ü invaziv kanser ile uyumlu gelmiştir (71). LSIL kategorisinde PPD, Keskin ve ark.'nın raporunda %37,5, Bolat ve ark ile Abalı ve ark.'nın raporunda sırasıyla %62 ve %48 olarak bildirilmiştir (86,98,99). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmalarının sonucuna göre ise PPD %68,8 idi (71). Türkiye adresli diğer çalışmalarda ise LSIL kategorisindeki PPD % 46,1 ile % 91,9 arasında değişmekte idi (71,90,92) (Tablo 14). Bizim çalışmamızın sonuçları ise özellikle revizyone sonuçlarımıza göre bu kategoride olgu sayısının 2'ye inmesi nedeniyle güvenilir olmaktan uzaktır. İlk değerlendirmemize göre LSIL denen 7 olgunun 5'inde biyopsi sonucu benign/reaktif değişiklikler ile

uyumlu iken 1 olgu LSIL, 1 olgu da HSIL ile uyumlu gelmiştir. Revizyon ile LSIL denen ve biyopsi sonucu benign olan 5 olgu başka kategorilere dağılınca bu kategoride 2 olgu kalmıştır. Bu iki olgunun biyopsi sonuçları da LSIL ve HSIL ile uyumlu gelmiştir. Dolayısıyla bu kategoride çalışmamızın revizyone sonuçlarına göre PPD %100 çıkmaktadır. Ancak bu oran bu kategoride sadece 2 olgu kalması nedeniyle ihtiyatla yaklaşılması gereken bir değerdir. İlk değerlendirmemize göre ise PPD %28,6'dır.

HSIL prevalansı Birleşik Devletler'de %0,5 olarak bildirilmiştir (104,105). Türkiye adresli iki büyük çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre de HSIL prevalansı Türkiye genelinde sırasıyla %0,17 ve %0,2 olarak rapor edilmişti (71,97). Bolat ve ark.'nın çalışmasında ise HSIL prevalansı %0,08'dir (99). Bizim çalışmamızın revizyone sonuçları da Bolat ve ark.'ninkine yakın olup %0,07 idi. HSIL olgularında sitoloji-histoloji korelasyonunu analiz eden çalışmaların sonuçlarına göre %6,5-12 olguda benign/reaktif değişiklikler saptanırken %65-72 oranında yine HSIL ve %1,7-2 oranında invaziv kanser saptandığı bildirilmektedir (100,108). Keskin ve ark.'nın çalışmasında %25 olgu benign/reaktif durum ile uyumlu gelirken %75 olgunun yine HSIL ile uyumlu geldiği bildirilmiştir (98). Bolat ve ark.'nın çalışmasında ise %11 olgu benign biyopsi sonucu ile uyumlu gelirken %44,4 olgu invaziv kanser, %33,3 olgu HSIL ve %11 olgu LSIL ile uyumlu gelmiştir (99). Abalı ve ark.'nın sonuçlarına göre ise %12,5 olgu benign/reaktif değişiklikler ile uyumlu iken %20,8 olgu invaziv kanser, %56,3 HSIL, %6,3 HSIL, %4,2 LSIL ile uyumlu gelmiştir (89). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmalarında da HSIL denen olguların %13'ü benign histopatoloji ile sonuçlanırken %62,5 olgu HSIL ile uyumlu idi. %13 olgu LSIL ve %11,5 olgu invaziv kanser ile uyumluydu (71). Bizim çalışmamızda ise ilk değerlendirme sonuçlarına göre %50 olgu (CIN-2,3) HSIL, %42,9 SHK, %7,1 olgu da (CIN-1) LSIL gelmiştir. Revizyone sonuçlarımız da benzer olup %38,5 olgu SHK gelirken %53,8 olgu (CIN-2,3) HSIL ile uyumluydu. Histopatoloji sonucu %7,7 olguda CIN-1 (LSIL) idi. Her iki analize göre HSIL dediğimiz olgularda benign/reaktif biyopsi sonucu görülmedi. Çalışmamızın HSIL kategorisinde PPD'i hem ilk hem de revizyone sonuçlarımıza göre %100 iken Keskin ve ark.'nın %75, Abalı ve ark.'nın %87, Bolat ve ark.'nın %88,8, Türkmen ve ark.'ninki ise %87 olarak PPD rapor edilmiştir (71,89,98,99). Türkiye adresli diğer çalışmalarda ise HSIL kategorisindeki PPD % 73,9 ile % 100 arasında değişmekte idi (87,90,92,109) (Tablo 14). Bu kategoride çalışmamızın PPD ülkemiz

adresli bir çok çalışmanınkinden daha yüksek idi. Genel olarak yüksek dereceli skuamöz lezyonlarda histoloji ile korelasyon diğer kategorilere göre daha yüksek çıkmaktadır. Yüksek dereceli lezyonların daha kolay tanınabilir, subjektivitenin daha az etkili olduğu sitomorfolojik özellikler taşınması ve bu aşamaya gelene kadar serviks mukozasında daha geniş bir alana yayılıp sitolojik örneklemede atipik hücrelerin daha yüksek bir olasılıkla elde edilebilmesi PPD'in yüksek çıkmasında etkili faktörlerdir. HSIL'a benzer şekilde invaziv kanser kategorisinde de, sitomorfolojik bulguların çok daha tanıtıcı olması, tümör diatezi gibi ek bulguların eşlik etmesi nedeniyle PPD %100 ya da buna çok yakın oranlarda çıkmaktadır. Kır ve ark, Boztosun ve ark, Bolat ve ark ile Abalı ve ark.'nın çalışmalarında da %100 oranında PPD elde edilirken (Tablo 14) Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmalarında PPD %97,4 idi (71,88,89). Bizim çalışmamızın hem ilk değerlendirme hem de revizyone sonuçlarının analizinde de PPD %100' idi. Bu kategoride daha düşük PPD çok daha büyük bir olasılıkla örnekleme hatası ya da tecrübe eksikliği ile ilgili olacaktır.

Yukarıda ayrıntılarını vermeye çalıştığımız sınırlı sayıdaki olgularımızdan da görülmektedir ki servikovajinal sitolojide subjektiviteye, tecrübe eksikliğine, bilgilerin belli aralarla güncellenmemesine, iş yüküne, uterin serviksin ve lezyonlarının doğasına, yayma hazırlama ve boyama tekniğine ve belki de servikovajinal sitolojinin tüm sitolojik/patolojik incelemelerde görece daha az gönüllü olarak icra edilen ve maalesef çoğu zaman angarya olarak görülen bir sitolojik inceleme alanı olmasına bağlı olarak değerlendirmelerde bariz hatalarla karşılaşmaktadır. Öyleyse bu değerlendirme hatalarının önüne geçmek için neler yapılmalıdır? Bunun için kalite kontrol çalışmaları ve eğitim programları geliştirilmiştir. ASC/SIL oranı laboratuvarın kendi içinde ve laboratuvarlar arasında karşılaştırmada önemli bir kalite kontrol aracı olarak kullanılmaktadır. EHA oranları ile karşılaştırıldığında ASC/SIL oranının daha az değişken olduğu görülmektedir (97). Kimi otörlere göre bu oranın 2'yi, kimilerine göre ise 3'ü aşmaması önerilmektedir (71,89,105). Ülkemizde ASC/SIL oranının 3'ün altında olması önerilmektedir. Bu oranın sınırları ile ilgili sitolojik incelemeyi yapanın profesyonellik durumuna göre daha spesifik aralıklar da tanımlanmıştır. Sitopatologlar için tavsiye edilen ASC/SIL oranı 1,73-2,05 arasında değişirken sitoteknisyenler için bu aralık 0,87-4,5 arasında değişmektedir (105). Diğer otörler yani genel patoloğlar için bu oranın 2 ya da 3'ün altında olması önerilmektedir (89,105). Türkiye'den bildirilmiş hastane bazlı çalışmalarda ASC/SIL oranı 2,25-12,6 arasında değişmektedir

(70-73,87-99). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında ASC/SIL oranı 2,61 olup merkezlerde 0,21-13,94 arasında değişmekte idi (71). Türkmen ve ark.'nın çalışmasında ASC/SIL oranının EHA oranı ile korelasyonuna baktığımızda total olarak bir uyumun bulunmadığını gördük. Bazı çok yüksek EHA oranına sahip merkezlerin ASC/SIL oranı çok düşük iken bazı düşük EHA oranına sahip merkezlerinde çok yüksek ASC/SIL oranı gösterdiği dikkati çekmekte idi. Bu durum iki farklı şekilde yorumlanabilir. EHA için yüksek riskli popülasyonlarda yüksek EHA oranı ile birlikte düşük ASC/SIL oranı beklenen bir durum olup düşük riskli popülasyonlarda da düşük EHA oranına yüksek ASC/SIL oranı eşlik edebilir (71,89). Bununla beraber Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında bu durumla açıklanamayacak EHA ve ASC/SIL oranı gösteren merkezler de dikkati çekmektedir (71). Bu merkezlerin hem EHA oranları hem de ASC/SIL oranları belirgin derecede yüksek kalmaktaydı. Bu durum gereksiz ASC-US ve/veya ASC-H tanısı verildiğini gösteren bulgulardır. Bu şekilde 5 merkez mevcut olup EHA oranları %4,36-8,84 arasında değişirken ASC/SIL oranları 4,11-13,94 arasında değişmekte idi. Bu merkezlerin yıllık servikovajinal yayma sayıları 3200-19782 arasında değişmekteydi. Buradan bu merkezlerin ekseriyetle yüksek olgu sayısına sahip merkezler olduğunu anlamaktayız. Bunlardan iki merkezin kalite kontrol çalışması yaptığı dikkati çeken bir diğer bulgu idi (71). Buradan servikovajinal sitoloji değerlendirmesinin güçlükler gösterdiği, tecrübe gerektirdiği, bir laboratuarda dahi standardizasyonun sağlanmasının zor olduğu anlaşılmaktadır. Bir diğer durum da Pap smear değerlendirmesinin birçok merkezde büyük bir iş yükü oluşturması ve sitolojik değerlendirme yapan genel patologlar tarafından diğer sitoloji ve biyopsi değerlendirmelerine göre angarya olarak görülmesinin de etkili bir faktör olduğunu belirtmek gerekir. Bizim çalışmamızın da revize edilmiş sonuçlarına göre EHA oranımız %0,59 iken ASC/SIL oranımız 4,3 idi. Bu sonuçlar, belirttiğimiz gibi revize edilmiş, tüm olgularımız tekrar değerlendirildikten sonraki sonuçlarımız idi. Tekrar değerlendirme yapılmadan ilk sitolojik değerlendirmelerimiz dikkate alınarak analizler yapıldığında EHA oranımız %1,38, ASC/SIL oranımız %5,16 idi. Revize sonuçlardan farklı olan bu sonuçlarımız incelendiğinde özellikle ASC-US tanısının gereğinden çok fazla kullanıldığını ve bu nedenle EHA oranında ve ASC/SIL oranında belirgin artışa neden olduğu görüldü. İlk değerlendirmelerimiz dikkate alındığında 218 ASC-US tanısı görülürken revize edilmiş sonuçlarımıza göre ASC-US sayısı 83'e indi. ASC-H kategorisi incelendiğinde ilk değerlendirmede 40 olguya ASC-H tanısı verilmişken

revize sonuçlarımıza göre bu sayı 25'e geriledi. LSIL ve HSIL kategorilerinde de sırasıyla 21'den 4'e ve 25'den 16'ya olgu sayıları azaldı. Bir başka ifadeyle ilk değerlendirmelere göre ASC-US denen olguların ancak %33,9'u tekrar değerlendirmede yine ASC-US olarak değerlendirildi. ASC-H için bu oran %57,5 iken LSIL için %14,3 ve HSIL için %60 idi. Benzer bir çalışmada Özer ve ark, ASC-US için %53,3 ve LSIL kategorisi için %80 tekrarlanabilirlik oranları rapor ettiler (75). Bizim ASC-US ve LSIL kategorileri için tekrarlanabilirlik oranlarımız, Özer ve ark'ninkine göre özellikle LSIL için belirgin derecede düşük kalmaktaydı. İlk değerlendirmede LSIL denen olguların %42,9'u, tekrar değerlendirmede benign kategoriye alınırken bu oran ASC-US kategorisinde %63,3, ASC-H'de %37,5 ve HSIL kategorisinde %24 idi. Özellikle uyumsuzluğun en yüksek olduğu LSIL kategorisi irdelendiğinde, ilk değerlendirmede LSIL denen olgulardan 8'inin (%38,1) daha düşük dereceli bir EHA kategorisine atandığı (6'sı ASC-US ve 2'si ASC-H), 1 olgunun da (%4,8) HSIL kategorisinde değerlendirildiği dikkati çekmektedir. HSIL kategorisinde ise 2 olgu (%8), tekrar değerlendirmede ASC-US kategorisine atanırken, 1 olgu (%4) LSIL, 1 olgu da (%4) SHK kategorisinde değerlendirilmiştir. Bu oranlara bakıldığında özellikle LSIL ve ASC-US kategorileri başta olmak üzere EHA tanı kriterlerini uygulamada optimum davranılmadığı ve aynı laboratuvarında uzmanlar arasında standardizasyonun sağlanmasında güçlükler olduğu anlaşılmaktadır. Çalışma kapsamında değerlendirilen olgular 2003-2108 yılları arasında değerlendirilmiş olgular olduğundan 15 yıllık bir periyot içerisinde bireysel tecrübenin de bu farkın ortaya çıkmasında önemli olduğunu ifade etmek gerekir. İlk sitolojik değerlendirmemiz ile revizyone sonuçlarımızı istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptadık ($p < 0,001$). Buradan da Pap smear test değerlendirmemizde revizyone sonuçlarımızın ilk değerlendirmemize göre anlamlı farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. İlk değerlendirmede herhangi bir kategoride EHA tanısı koyduğumuz olguların %54,5'i tekrar değerlendirmede benign kategoriye geçmiştir. Fark en büyük ASC-US (%63,3) ve LSIL (%42,9), daha sonrada ASC-H (%37,5) ve HSIL (%24) kategorilerinde ortaya çıkmaktadır. İlk ve tekrar değerlendirmelerimizde kategorilerin uyum oranları ASC-US için %33,9 iken ASC-H, LSIL, HSIL ve SHK kategorilerinde sırasıyla %57,5, %14,3, %60 ve %100 idi. Literatürde sıklıkla vurgulandığı gibi EHA spektrumunda derece arttıkça hem gözlemciler arası uyum hem de sitoloji-histoloji korelasyonu artmaktadır. Ancak bizim ilk ve revizyone sitolojik tanılarımızı karşılaştırmamızda, diğer merkezlerde neredeyse

standartlaşmış bu durumun bizim merkezimiz için tam geçerli olmadığını, LSIL kategorisinde en büyük uyumsuzluğun bulunduğu dikkatimizi çekti. Merkezimizde biraz abartılı reperatif/rejeneratif değişikliklere kolayca ASC-US denmesi yanında LSIL tanısının da kolayca verilmiş olduğu analizlerden anlaşılmaktaydı. Sitoloji-histoloji korelasyonuna baktığımızda ilk sitolojik değerlendirme sonuçlarımız ile biyopsi sonuçlarımız istatistiksel anlamlı fark göstermekteydi ($p<0,001$). Bu fark özellikle ASC-US ve ASC-H kategorilerinde ortaya çıkmaktaydı. ASC-US, ASC-H ve LSIL kategorilerine dâhil edilen olguların sırasıyla %93,3, %86,7 ve %71,4'ü benign/reaktif histolojik özellikler gösterirken HSIL tanısı konan olguların %57,1'i CIN-1 ve CIN-2,3, geri kalan %42,9'u da SHK ile uyumlu histopatoloji göstermekteydi. Burada özellikle sorgulanması gereken LSIL kategorisinde çok önemli bir oranda (%71,4) benign histoloji ile karşılaşılmıştır. Buradan da LSIL tanı kriterlerinin bu olgularda (5 olgu) gevşetilerek kolaylıkla verildiği görülmektedir. ASC-US ve ASC-H kategorilerinin kolaylıkla kullanılmasının yanında LSIL tanısının da çok yüksek bir isabetsizlik göstermesi tüm bu kategorilerin kriterlerini uygulamamızdaki eksikliklere titizlikle eğilmemiz gerektiğini ortaya koymaktadır. Sitolojik olarak LSIL tanısı verilen sadece 2 olguda (%24,6) histopatolojik olarak CIN-1 (LSIL) ve CIN-2,3 (HSIL) saptanması, bu çıkarımımıza diğer yönden bakarak verilecek bir destektir. Analizimizde bir diğer dikkatlerin çekilmesi gereken nokta, ASC-US denen 1 olgunun CIN-2,3 (HSIL), diğer bir olgunun da SHK ile uyumlu histopatoloji sonucu göstermesidir. İlk sitolojik değerlendirmemizde ASC-US ve ASC-H dediğimiz olguların sırasıyla %93,3 ve %86,7'sinde biyopsi sonuçları benign gelirken ASC-US dediğimiz 2 olgudan birinin CIN-2,3 diğerinin de SHK olarak sonuçlanması başka açıdan sorunlu bir durum idi. Bir başka deyişle yüksek dereceli SIL ve SHK kategorisindeki 22 olgudan 2'sini (%9,1) tanıyamadığımız ve ancak ASC-US kategorisinde değerlendirebildiğimiz görülmektedir. Dolayısıyla gereğinden fazla ASC-US tanısı yanında yüksek dereceli SIL ve SHK tanılarında da sorunlar olduğu dikkati çekmektedir. Servikovajinal yaymaların tekrar değerlendirilmesi ile tanıların revizyone edilmesi sonrası sitoloji-histoloji korelasyonu yapıldığında da benzer durumla karşılaşılmıştır. ASC-US ve ASC-H denen olguların sırasıyla %81,8'inin ve %71,4'ünün benign histopatoloji gösterdiği görülmektedir. HSIL ve SHK kategorilerindeki olguların tamamına yakınında biyopsilerin sonuçlarının yüksek dereceli SIL ve SHK çıktığı dikkati çekmektedir. İstatistiksel farkın bu analizde de

ortaya çıktığı görülmekte ($p < 0,001$), revize sitolojik tanımlar ile histopatoloji sonuçları arasında özellikle LSIL, HSIL ve SHK kategorilerinde tam uyumun olduğu dikkati çekmektedir. İlk sitolojik tanımların korelasyon analizinde olduğu gibi ASC-US tanısı konan 2 olgudan biri CIN-2,3 (HSIL) diğeri de SHK histopatolojisi ile uyumlu gelmiştir. Bu iki olgu sitolojik olarak yüksek dereceli SIL ve SHK olarak tanınmamış ve ancak ASC-US kategorisinde değerlendirilebilmiştir. ASC-H tanısı konan 2 olgunun da histopatolojileri birinde CIN-2,3 (HSIL) ve diğeri SHK olarak raporlanmıştır. Bu iki olguda da sitolojik olarak yüksek dereceli SIL ve SHK tanısı konamamış ASC-US'a göre daha üst bir EHA kategorisi olan ASC-H kategorisinde değerlendirilebilmişlerdir. Bu 4 olgunun, revizyondan sonra dahi sitolojik olarak daha alt kategorilere dâhil edilmesi, sitolojik değerlendirmedeki yetersizlikten ziyade örneklemedeki yetersizlikle açıklamak daha mantıklı görünmektedir. Sitoloji-histoloji korelasyon oranlarına baktığımızda ilk sitolojik tanımlara göre ASC-US, ASC-H ve LSIL kategorilerinde korelasyon sırasıyla % 6,6, %13,4 ve %28,6 gelirken revize sitolojik tanımlara göre bu oranlar sırasıyla %18,2, %28,6 ve %100 olarak hesaplanmıştır. Revize tanımlara göre özellikle LSIL kategorisinde tam bir düzelme görülmekle beraber bu kategoride korelasyon analizi yapılabilen ancak 2 olgu bulunduğundan yorum yapma kabiliyetimiz ciddi olarak sınırlanmaktadır. Diğeri iki kategoride bir dereceye kadar uyum oranlarında düzelme söz konusudur. İlk değerlendirmede ASC-US ve ASC-H denen olguların revizyon için tekrar gözden geçirildiklerinde, intermedier hücrelerde nükleomegalinin görülmesi ile diğeri özelliklere yeterince önem verilmeden ASC-US tanısının konmuş olduğu sonucuna ulaşıldı. ASC-H kategorisinin de abartılı replasyon durumlarında metaplastik hücrelerde hafif nükleer düzensizlik ve hiperkromazi bulgularının izlenmesiyle verilmiş olduğu dikkati çekti. Hem ilk tanı hem de revizyone sitolojik tanımların histolojik sonuçlar ile karşılaştırıldığı korelasyon analizinde ASC-US ve ASC-H kategorilerinin büyük bölümlerinin benign histoloji göstermeleri (ilk tanı için sırasıyla %93,3 ve %86,7 revizyone sitolojik tanımlar için sırasıyla %81,8 ve %71,4) özellikle ASC-US kategorisinin, nükleomegali ve hafif nükleer düzensizlik izlenen olgularda, biraz risk almamak biraz da sitolojik değerlendirmeyi bir sonraki smear tetkikine kadar ertelemek amacıyla kolayca başvuru olan bir kategori olduğu anlaşılmaktadır (Resim 21-38). ASC-US'a göre daha az kullanılmış olan ASC-H kategorisi için de benzer bir yorum yapılabilir. Sitoloji-histoloji korelasyon analizinde dikkati çeken ve açıklanması gereken bir diğeri durum, ilk sitolojikdeğerlendirmede

LSIL tanısı konmuş 5 olgunun biyopsi sonuçlarının benign/reaktif gelmesidir. Bu olguların sitoloji lamalarının bir kez daha gözden geçirilmesi sonucunda 1 olguda abartılı reperatif değişikliklere psödokoilositlerin eşlik etmesinin (Resim 41, 42), diğer 3 olguda da ASC-US kategorisinde değerlendirilebilecek büyük ve irregüler membranlı nükleuslara sahip intermedier hücrelerin bolca izlenmesinin LSIL kategorisine gözlemciyi yönlendirdiği izlenimi edinilmiştir (Resim 39). Bir olguda ise LSIL'dan ziyade ASC-H dedirtebilecek şekilde metaplastik/parabazal hücre boyutundaki hücrelerde belirgin nükleomegali ve irregüler nükleer membranlar ile binükleer şekiller dikkati çekmiştir (Resim 40). Dikkati çeken bir diğer bulgu reaktif durumlarda daha çok gözlemlenebilen sitoplazmik metakromazidir. Bu olgu revizyon için ikinci kez değerlendirmede ASC-H kategorisinde değerlendirilmiştir. Bu olguların ilk sitolojik incelemede LSIL kategorisinde değerlendirilmesi, özellikle 4'ü için şaşırtıcıdır. Bu 4 olguda en çok ASC-US kategorisi tercih edilmesi gerekirken olguların SIL kategorisine taşınmaları sübjektivitenin Pap smear değerlendirmesindeki etkisine işaret etmesi açısından önemlidir. Bunlar korelasyon analizi sonrası, sitolojik tanıları daha yüksek dereceden verilmiş ancak biyopsi sonuçları benign çıkan olgularımız idi. Bir de hem ilk hem de revizyone değerlendirmede ASC-US kategorisinde değerlendirilen ancak biyopsi sonuçları birinde CIN-2,3 diğerinde ise SHK çıkan 2 olgu ile ASC-H olarak değerlendirilip SHK çıkan bir üçüncü olgumuz daha dikkati çekmekteydi. Bu olgularımızdan sadece 1'inin, ASC-H kategorisinde değerlendirilmiş olan olgunun, sitoloji camları arşivimizde mevcut idi. Diğer iki olgunun servikovajinal yaymaları, daha önceden de belirttiğimiz gibi başka bir merkeze konsültasyon için giden ve geri dönmeyen slaytlardı. Sözkonusu ASC-H tanısı verilmiş olan olgunun sitoloji lamı bir kez daha tarandığında hem ASC-H kategorisi ve hem de arada HSIL kategorisi ile uyumlu olacak şekilde metaplastik/parabazal hücre boyutunda olan, nükleusları belirgin derecede hiperkromazi, nükleer büyüme, nükleer membran düzensizliği ve kromatin kabalaşması gösteren hücrelerin olduğu dikkati çekmekteydi. Yaymalar yoğun kanamalı bir zemine sahip olup değerlendirme çoğu alanda güçlü. Ancak taramada çok seyrek bir iki alanda içsi morfolojide ve raket görünümünde atipik nükleuslu skuamöz hücreler dikkati çekti. Çok sınırlı olarak izlenen bu atipik hücreler SHK ya da en azından HSIL açısından kuvvetle uyarıcı iken hem ilk hem de ikinci sitolojik değerlendirmemizde bu olgu ancak ASC-H kategorisinde değerlendirilebilmiş idi (Resim 54-56).

Sitoloji-histoloji değerlendirme sonuçlarının karşılaştırmasında yaşanan uyumsuzluklarda öncelikli olarak sitolojik değerlendirmenin yanlış olduğu düşünülmeyle beraber biyopsi sonuçlarının da gözden geçirilmesinde fayda vardır. Histopatolojik değerlendirmede yorum hatası, az sayıda seri kesitle inceleme, biyopsi örneklemesinin yetersiz olması gibi faktörlerden kaynaklı olarak sitolojik değerlendirme doğru olduğu halde histopatolojik değerlendirmenin yetersiz ve hatalı olmasından kaynaklanan uyumsuzluklar da söz konusudur. Yeşil ve ark, bu konu ile ilgili çalışmalarında, servikovajinal yaymaları LSIL ve HSIL olarak değerlendirilmiş ancak serviks biyopsi sonuçları benign/kronik servisititis olarak gelmiş 43 olguyu geriye dönük incelemelerinde, biyopsilerine ulaşabildikleri 37 olgunun 9' unun biyopsi sonucunun SIL ile uyumlu olduğu sonucuna varmışlardır (110). Uyumsuzluğun olduğu bu 9 olgunun biyopsi doku örneklerini seri kesitlerle tekrar incelediklerinde, 6 olguda yorum hatası, 3 olguda ise az sayıda kesitle incelemenin uyumsuzluğun nedeni olduğunu saptamışlardır. Biyopsi sonucu benign gelmiş 11 olgunun biyopsi örneklerinde ise SKB'nin yer almadığını tespit etmişlerdir. Yeşil ve ark.'nın çalışmasında serviks biyopsilerinin yanlış negatiflik oranı %21 olup bu olguların 2/3'ü yorum hatası, 1/3'ünün ise az sayıda seri kesitle incelenmesi hatanın nedeni olarak saptanmıştır (110). Joste ve ark'nın benzer bir çalışmasında da, daha çok sayıda seri kesitlerle serviks biyopsilerinin geriye dönük olarak tekrar değerlendirildiği 111 olgunun 27' sinde (%24,3) SIL saptandığı bildirilmiştir (111). Histopatolojik olarak SIL tanısı, özellikle LSIL tanısı deneyim gerektirir. Koilositik atipinin, düşük dereceli displastik değişikliklerin, reaktif/rejeneratif durumların ve immatür metaplazinin tanınması önemlidir. Değerlendirmeye p16, Ki67 ve HPV immünohistokimyasal belirteçleri ile analizin de eklenmesi tanı hatalarını azaltacaktır. Serviks biyopsi örneklerinde SKB'nin görülmesi çok önemlidir. Servikal preneoplastik neoplazilerin büyük kısmının başlangıç yerinin SKB olduğu düşünüldüğünde bunun neden önemli olduğu açıktır. Yeşil ve ark'nın çalışmasında SKB' nin önemi, ilk değerlendirmede benign/kronik servisititis denen, seri kesitlerle tekrar değerlendirildiğinde SKB'lerinde küçük HSIL odakları saptanan 2 olguda ortaya çıkmıştır (110). Bu nedenle uterin serviks biyopsilerinde SKB' nin ısrarla aranması, çok sayıda seri kesitle incelemeye rağmen SKB görülüyorsa bunun raporda belirtilmesi gerekmektedir. Yeşil ark' nın çalışmasında sitolojisi pozitif olup biyopsi sonucu tekrar değerlendirmeye rağmen negatif olan 11 olgunun serviks biyopsilerinde SKB'nin görülmemesi bir diğer önemli

bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeşil ve ark bu olguların en azından bir kısmında uyumsuzluğun nedeni olarak biyopsilerde SKB'nin görülmemesini sorumlu tutmaktadırlar (110). Bizim çalışmamızda ise serviks biyopsilerine ulaşılan olguların (70 olgu), benign/reaktif tanılı olanlarında seri kesitlerle tekrarlanan incelemeye rağmen SIL ya da daha ileri bir lezyona rastlanmadı. Bununla beraber 18 olgunun uterin serviks biyopsilerinde çok sayıda seri kesitle yapılan incelemeye rağmen SKB görülmedi. Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer olgu, sitolojik analizlerinde HSIL olarak değerlendirilip biyopsi sonucu CIN-1 (LSIL) gelen olgumuz idi. Biyopsi doku örneklerinin tekrar değerlendirilmesinde yine LSIL ile uyumlu olduğu görülen olgunun, çok sayıda seri kesitle histopatolojik incelemesi sürdürüldüğünde CIN-2 (HSIL) alanları gösterdiği saptandı. Buradan serviks biyopsilerinde SKB'nin ısrarla aranması yanında, sitolojik SIL kategorisine göre daha düşük histolojik SIL kategorisi ile sonuçlanmış biyopsilerin ısrarla çok sayıda seri kesitle incelenmesine devam edilmesinin gerekli olduğu anlaşılmaktadır. Düşük dereceli SIL ile yüksek dereceli SIL arasında olgunun takibi ve tedavisi açısından büyük farkın olduğu düşünüldüğünde bu durumun ne kadar önemli olduğu daha iyi anlaşılacaktır.

Çalışmamızda Bethesda tanı kategorilerine göre yaş analizi de yapılmış olup ilk değerlendirme sonuçları temelinde ASC-US kategorisi ile benign/negatif kategori arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü. İki kategorinin ortalama yaşları arasında yaklaşık 7 yıl vardı. ASC-US ile uyumlu sitomorfolojik değişikliklerin daha genç yaş grubunda görülmesi, seksüel aktivite, rejeneratif ve reperatif olaylar ile enfeksiyöz ve karsinojenik ajanlara daha yüksek olasılıkla maruziyet riskine bağlanabilir. İstatistiksel anlam görülmemekle beraber ASC-US ve LSIL kategorilerinin ortalama yaşları, SHK kategorisine göre 10-11 yıl daha düşük idi. Benzer bir fark revizyone sonuçlardan sonra da aynı kategoriler arasında söz konusu idi. Bu sonuç, prekanseröz lezyonlar ile invaziv lezyonlar arasında en azından 1 dekadlık bir sürenin yer aldığı klasik bilgisi ile uyumlu olarak yorumlanabilir.

Servikovajinal sitoloji değerlendirme kalitesini etkileyen faktörlerden birisi iş yüküdür. İş yükü değişken olabilir. Bu nedenle saatlik ya da günlük değerlendirilen yayma sayısı üzerinden değerlendirmeler yapılabilir (60). EHA oranı hesaba katılarak düzeltilmiş iş yükü, EHA için ortalama %10 oranı esas alındığında, günlük maksimum 7 olguya ait yaymada EHA saptanması temelinde servikovajinal yayma değerlendirmesinde kalitenin olumsuz etkilenmemesi için günlük maksimum 70

servikovajinal yayma değerlendirmesi önerilmektedir (109). Bununla beraber Türkmen ve ark.'nın çalışması analiz edildiğinde iş yükünün tek başına servikovajinal yayma değerlendirme kalitesini etkilemediği anlaşılmaktadır. İş yükü çok yüksek olan iki merkezin ASC/SIL oranı çok düşük iken iş yükü düşük olan 7 merkezin ASC/SIL oranı 4'ün üzerinde, 16 merkezin de 3'ün üzerinde çıkmaktadır (71). Bu sonuçlardan ASC/SIL oranının tek başına iş yüküne bağlı olarak olumsuz etkilendiğini söylemek mümkün görünmemektedir. Kalite kontrol çalışmalarının önemi patoloji/sitoloji laboratuvarlarında inkâr edilemez önemde olup Hawthorne etkisi (ya da gözlemci etkisi de denen) durumla daha iyi açıklanabilir. Küçük merkezlerde tek başına çalışan patolog/sitologların daha yüksek hata oranlarına sahip olmalarını bu durumla açıklamaktadır (87). Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında kalite kontrol çalışması yapan 14 merkezin 4'ünde ASC/SIL oranı 3'ün üzerinde kalmaktaydı (71). Buradan kalite kontrol çalışmalarının kaliteyi sağlamada tek başına yeterli olmadığı, aynı zamanda kalite-kontrol çalışmaları kapsamında ortaya çıkan olumsuz sonuçlara karşı düzeltici ve önleyici önlemlerin de alınması gerektiği anlaşılmaktadır.

Servikovajinal yayma sitoloji değerlendirmesi tüm patologlarca mı yapılmalı yoksa konu üzerinde deneyim kazanmış sitologlarca mı gerçekleştirilmelidir? Bu tartışılmaya devam eden bir konu olarak karşımızda durmaktadır. şüphesiz ki servikal sitoloji konusunda özel deneyim kazanmış sitologların değerlendireceği yaymaların sonucu daha güvenilir olacaktır. Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmalarında ASC/SIL oranı 4'ün üzerinde olan merkezlerin %89'unda kurumlarda çalışan tüm patologlar tarafından servikovajinal yaymalar değerlendirilirken düşük ASC/SIL oranına sahip merkezlerde böyle bir çalışma prensibi %46'ya inmektedir (71). Buradan da servikovajinal sitoloji konusunda özel deneyimli sitologların hata oranının daha düşük olacağı anlaşılmaktadır ancak günlük rutinde hem spesifikleşmiş sitologların sayısının yeterli olmaması hem de günümüz sisteminde performans uygulamaları nedeniyle genel olarak servikovajinal sitoloji değerlendirmesi tüm patolog/sitologlarca gerçekleştirilmektedir.

Servikovajinal sitolojinin kalite kontrolünde en iyi parametre servikal biyopsi ile teyit edilen EHA oranıdır. Servikovajinal yayma testinin duyarlılığı (sensitivite) ve özgülüğü (spesifite) geniş bir aralıkta değişmektedir (99,100). Testin sensitivitesi %11-99 (ortalama %58) arasında değişirken spesifite %14-97 (ortalama %69) arasında değişmektedir (109,110,113). Bizim alışmamızda Pap testin sensitivitesi her iki

sitolojik analizimize göre %100 idi. Hem total hem de EHA saptanan olgu sayımızın düşük olması ayrıca biyopsi ile takibi olan olgularımızın sayısının da düşük olması nedeni ile %100 olarak saptadığımız sensitivite değerimize ihtiyatla yaklaşmamız gerekmektedir. Spesifite yani sağlıklı olguları ayırt edebilme oranımız ise ilk değerlendirmede %47,1 iken revizyone sonuçlarımıza göre %83,3'e yükseldi. Orandaki bu düzelmenin nedeni, ilk değerlendirmemize göre 46 olgu yanlış pozitif kategoride yer alırken revizyondan sonra bu sayının 14'e gerilemesi idi.

Atipi derecesindeki artış ile tanı kategorilerinde sitoloji-histoloji korelasyonu artmaktadır. Literatüre göre HSIL kategorisinde korelasyon %100 iken ASC-US kategorisinde bu oran %54'lere gerilemektedir (96,101,108). PPD olarak da ifade edebileceğimiz bu korelasyon, tanı kategorilerine göre bizim çalışmamızda da belirgin farklılıklara sahipti. İlk sitolojik tanılarımıza göre PPD'lerimiz ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve SHK kategorilerinde sırasıyla %6,6, %13,3, %28,6, %100 ve %100 iken revizyone tanılarımıza göre aynı sırayla %18,2, %28,6 %100, %100 ve %100 idi. Literatür verileri ile uyumlu olacak şekilde atipi derecesi yüksek olan kategorilerde uyum en yüksek idi. Ancak ilk tanılarımıza göre LSIL kategorisi belirgin derecede düşük PPD'e sahipti. Sitolojik olarak LSIL denen 5 olgunun biyopsi sonucu kronik servisitisi ile uyumluydu. Bunun nedenleri yukarıda tartışılmış idi. Hem ilk hem de revizyone sitolojik tanılarımıza göre ASC-US ve ASC-H kategorilerimizin PPD'leri literatüre göre belirgin derecede düşük kalmaktaydı. Sitolojik değerlendirmenin revizyone edilmesinden sonra bir miktar PPD'leri düzelmesine rağmen yine de bu iki kategorideki PPD'lerimiz düşük idi. Türkmen ve ark.'nın derlemesinde düşük PPD gösteren merkezler, ASC/SIL oranı 4'den daha yüksek olan merkezlerdi (71). Bizim çalışmamızda da hem ilk hem de revizyone sitolojik tanılarımıza göre ASC/SIL oranlarımız 4'ün üzerinde olduğundan (sırasıyla 5,2 ve 4,3) ASC-US ve ASC-H kategorilerinde, ilk tanılara göre LSIL kategorisinde de, literatür verilerine göre PPD'lerimiz belirgin derecede düşük kalmaktaydı. PPD'ler üzerinde biyopsi ile takibi yapılan hastaların sayısı önemli etkiye sahiptir. Türkmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında da belirtildiği üzere bazı merkezlerin takip biyopsi sayısı çok az olduğundan PPD'ler çok düşük ya da çok yüksek çıkabilmektedir (71). Bu durum bizim çalışmamız için de geçerlidir. İlk sitolojik tanılarımıza göre 308 olguda EHA rapor edilmesine rağmen sadece 70 olguda takip biyopsisine ulaşılabilirdi. Başka bir merkezde biyopsi ile takibe alınmış olgu sayısı bilinmemekte olup korelasyon analizleri

merkezimizde sadece 70 EHA tanısı konmuş olguda gerçekleştirilebildi. Bethesda sitolojik tanı kategorilerine göre bu sayı daha da azaldığı için PPD'ler gerçekte olduğundan çok düşük ya da çok yüksek çıkmış olabilir. Sitoloji-histopatoloji korelasyonu yapılan grubun total olarak PPD'i analiz edildiğinde ilk tanılara göre PPD %34,3 iken sitolojik tanıların revizyone edilmesinden sonra %63,2'ye yükselmiştir. Sitolojik tanılarımızın revizyone edilmesinden sonra PPD'in artmasının nedeni yanlış pozitif olgularımızın sayısının 46'dan 14'e gerilemesidir. Çalışmamızın NPD' i ise her iki sitolojik analizde de %100 çıkmıştır. Çalışmamızın NPD'i korelasyon çok az sayıda olguda gerçekleştirildiği için gerçeği yansıtmaktan uzaktır. Çalışmamızda yanlış negatif hasta saptanmamıştır. Bunun başlıca nedeni servikovajinal yayma sonucu negatif olanların takibinin tam yapılamamış olmasıdır. Dolayısıyla çalışmamızın %100 olarak hesaplanan sensitivite ve NPD parametrelerine ihtiyatla yaklaşılmalıdır.

Pap smear için literatürde bildirilen yanlış negatiflik oranları %2 ile %55 arasında değişmektedir (114). Yanlış negatiflik oranlarının, konvansiyonel Pap smearlerin sensitivitesinin %30-87, spesifitenin de %86-100 arasında değişmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (115). Doğruyu yansıtmayan yüksek sensitivite oranlarının azalmış spesifite oranlarının yanında gereksiz kolposkopi, biyopsi, hasta anksiyetesi, güven ve zaman kaybı ile yüksek maliyetlere yol açmasının da altı çizilmelidir (116). Bizim çalışmamızda da %100 sensitivite oranına karşın düşük spesifite oranı ile karşılaşılması bu duruma örnek teşkil etmektedir. Pap smear testinin sensitivite ve spesifitesini yükseltmek için spesifik ve karşılaştırılabilir metotlara ihtiyaç bulunmaktadır. Servikovajinal sitoloji değerlendirmesinde yapılan hataların (yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik) nedenleri genişçe bir spektrumda olup bunlar örneğin alımı, transportu ve laboratuvar işlemlerinden sitolojinin değerlendirmesi ve yorumlanmasında yapılan yanlışlıklara kadar değişmektedir. Serviks Kanseri Taramasında Avrupa Kalite Güvencesi Rehberi-SKAR (European Guidelines on Quality Assurance in Cervical Cancer Screening), 1-personel ve organizasyonu, 2-laboratuvar ve çalışma ortamı malzemelerinin gereksinimi, 3-servikal örneklerin işlenmesi ve analizi, 4-sonuçların arşivlenmesi ve 5-kalite yönetimi ana başlıkları altında ayrıntılı olarak, optimum servikovajinal sitoloji değerlendirmesi ve raporlanması için yapılması gerekenler ayrıntıları ile tanımlamıştır (117). Hepsinden önce, SKAR otörleri patoloji/sitoloji servisinin, alanında yetkin bir medikal profesyonel tarafından yönetilen sitoloji alanında deneyimli personelden oluşması ve yıllık

incelenen Pap smear sayısının da 15000' nin altına düşmemesi gerektiğini ifade etmektedirler. Merkezimizde yıllık incelenen servikovajinal yayma sayısı çok düşük kalmakta olup 15 yıllık süreçte yıllık ortalama 1400 yayma değerlendirilmiştir. Ortalama yıllık servikovajinal yayma sayımız önerilen alt sınırın 1/10' ine denk gelmektedir. Rehber gere servikovajinal yaymalar primer ve sekonder taramaya tabii tutulmalıdır. Primer taramada yetersiz/uygunsuz kalitede değerlendirilen, EHA içeren, önceki yaymasında smear tekrarı ya da kolposkopi/biyopsi önerilen olgular ile klinik olarak yüksek riskli olguların yaymalarının sekonder taramaya tabii tutulması önerilmektedir. Ülkelerin kendi içlerindeki düzenlemelere göre primer ve sekonder taramaların sitoteknisyen ve/veya sitopatologlarca yapılabileceği de ifade edilmiştir. Servikovajinal sitolojide kalitenin yüksek tutulması ve devamı için iş yükünün tarifi de yapılmıştır. Bu iş yükü, yaymanın konvansiyonel ya da sıvı bazlı tekniğe göre hazırlanması temelinde değişmektedir. Avrupa ülkelerinde sitoteknisyen tarafından günlük taranan servikovajinal yayma sayısının üst sınırı 25 ile 80 arasında değişmektedir. Almanya gibi bazı ülkelerde ise saat başı en fazla taranması gereken olgu sayısı (10 olgu/saat gibi) tanımlaması yapılmıştır. Rehber ara vermeden 2 saatten daha çok tarama yapılmaması ve primer taramanın 6 saati aşmaması gerektiğini tavsiye etmektedir. Merkezimizde tarama primer ve sekonder olarak ayrılmamakta olup günlük iş yükü tanımlaması da yapılmamıştır. Rehber, arşivleme işlemi için de yaymaların ve raporlarının en az 10 yıl saklanmasını tavsiye etmektedir (117).

Servikovajinal sitoloji değerlendirmesinde kalite yönetimi için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bu metotların uygulanması ile hem değerlendirme hatalarının zamanla azalması hem de servikovajinal sitoloji değerlendirmesini yapan personelin eğitimi sağlanmış olmaktadır. Kalite yönetimi iç ve dış yönetim şeklinde ayrılmıştır. İç kalite yönetiminde 3 ana metot uygulanmakta olup bunlar; 1-yaymaların tekrar taranması, 2-EHA oranlarının izlenmesi ve 3-sitoloji ile klinik/histolojik sonuçların korelasyon analizidir (117). Yaymaların tekrar taranması önemli bir kalite kontrol yönetimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun için farklı metotlar tanımlanmıştır. Bunlar; 1-sitolojileri negatif/yetersiz olan olguların tekrar gözden geçirilmesi (hızlı tekrar tarama) 2-tüm yaymaların hızlı ön taraması (*Hızlı gözden geçirme-hızlı ön tarama*), 3-negatif ve yetersiz/uygun olmayan yaymalardan rastgele seçilen %10' unun tam olarak bir daha taranması (*%10 rastgele tekrar tarama*), 4- spesifik risk altındaki hasta gruplarının yaymalarının tekrar taranması (*hedeflenmiş tekrar tarama*), 5- taranmış ve tekrar

taranmış olgu havuzuna bilinen anormal olguların eklenecek tekrar taranması (*anormal sitolojili olgu ekleme*), 6-yüksek dereceli EHA tanılı olguların negatif gelmiş yaymalarının geriye dönük gözden geçirilmesi (*hedeflenmiş geriye dönük gözden geçirme*), 7-negatif olarak raporlanmış olguların otomatize sistemler ile gözden geçirilmesidir (117).

Hızlı tekrar tarama (rapid review-RR) negatif ya da yetersiz olarak değerlendirilmiş tüm yaymaların, her bir yayma için 30-120 saniye harcayacak şekilde tekrar hızlıca gözden geçirilmesi esasına dayanmaktadır. Şüpheli görülenler daha deneyimli sitoteknisyen ya da sitopatolog tarafından tam olarak incelenmelidir. Bu yöntem İngiltere’de geliştirilmiş ve uygulamaya sokulmuştur. *Hızlı gözden geçirme/ön tarama (Rapid preview/prescreening-RP)* yönteminde tüm yaymalar, yaymaların tam olarak incelenmesinden önce, her bir yayma için en fazla 120 saniye olmak üzere, hızlıca gözden geçirilmektedir. Bu yöntem umut verici bir kalite kontrol metodu olarak düşünülmektedir. Hızlı tekrar tarama ile benzer, %10 rastgele tekrar tarama yönteminden ise daha yüksek sensitivite kazanımı sağladığı bildirilmiştir. *%10 rastgele tarama yöntemi* Birleşik Devletler’de yaygın olarak uygulanmakta, bazı Avrupa ülkelerince de önerilmektedir. Bu metodun etkinliği tartışmalıdır. *Hedeflenmiş tekrar tarama*, anormal uterin kanamalı, tekrarlayan genital infeksiyonlu, önceden anormal sitolojili, anormal kolposkopi bulgulu olguların yaymalarının tekrar gözden geçirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemin diğer yöntemlere üstünlüğü bilinmemektedir. Yine de iyi bir kalite yönetimi metodu olduğu ileri sürülmektedir. *Otomatize sistemler ile tekrar tarama* ise pahalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (117).

İç kalite kontrol yöntemleri içinde en sık kullanılanı negatif olgulardan rastgele seçilen %10’unun tekrar taranması yöntemidir (118). Bu yöntemin yanlış negatiflik oranlarını düşürmediği bildirilmiştir (118). Hızlı tekrar tarama yönteminin avantajı, incelemeyi yapanın performansını değerlendirmeye imkân vermesidir. Dezavantaj olarak ise pozitif olguların çıkarıldığı bilmesi nedeniyle oluşabilecek olan konsantrasyon düşüklüğü nedeni hatalar olarak ileri sürülmektedir (118). Literatürde hızlı tekrar tarama yönteminin yanlış negatif sonuçları saptamadaki etkinliği ve zaman içinde skuamöz lezyonları saptama oranındaki düzelmelere katkısını gösteren araştırmalar mevcuttur (118,119). Magalhaes ve ark’nın, hızlı tekrar tarama yönteminin kalite kontrol yöntemi olarak merkezlerinde uygulanmaya başlamasından sonra 2004 ve 2013 yıllarında servikovajinal yayma sonuçları negatif ve yetersiz olarak değerlendirilmiş

olguları hızlı tekrar tarama yöntemi ile gözden geçirdikleri Brezilya adresli çalışmalarında, 10 yıllık sürecin sonunda düşük dereceli skuamöz lezyonların yanında özellikle yüksek dereceli lezyonların saptanmasında ve ayrıca yanlış negatif sonuçların da saptanması ve tanınmasında önemli bir artışa yol açtığını rapor etmişlerdir (119). Rao ve ark.'nın benzer bir çalışmasında da düşük dereceli lezyonlarda daha yüksek bir oranda olmak üzere skuamöz lezyonların saptanma oranında artış bildirilmiştir (120). Hızlı tekrar tarama yönteminin özellikle deneyimli sitologların performansında daha belirgin düzelmeye yol açtığı Montemor ve ark.'nın benzer bir çalışmasında ifade edilmektedir (121).

Servikovajinal sitoloji ile ilgili güncel literatür tarandığında yoğun olarak, özellikle iç kalite kontrol yöntemleri uygulanarak yanlış negatiflik oranlarının ve nedenlerinin analiz edildiği çalışmalar görülmektedir. Pap smear değerlendirmesinde en büyük hedef sensitivite ve spesifite oranlarının mümkün olan en yüksek düzeylere çıkartılmasıdır. Bu sayede özellikle yüksek dereceli lezyonu atlanan ve bu nedenle tedavi şansını büyük ölçüde yitiren olgu sayısının mümkün olduğunca azaltılması yanında yanlış yüksek riskli lezyon tanısı ya da şüphesi belirtilen olgularda da ortaya çıkacak olan gereksiz kolposkopi, biyopsi, invaziv işleme bağlı komplikasyonlar, hasta anksiyetesi, güven azalması ve maliyet artışı gibi durumların da büyük ölçüde önüne geçilmiş olacaktır.

Bizim çalışmamız 15 yıllık bir periyodun bir iç kalite kontrolü şeklinde servikovajinal sitoloji değerlendirmesindeki durumumuzu ortaya koymasından açısından önemli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamız, 15 yıllık süreçte analiz edilmiş olan toplam 22374 servikovajinal yayma içinde EHA kategorisinde değerlendirilmiş 308 olgunun tekrar gözden geçirilmesi temeline oturtulmuş bir çalışma idi. Altın standart olarak histopatoloji sonuçları ile korelasyon kabul edildi. Yaymaları EHA olarak değerlendirilen olguları tarayarak bunların içinde histopatolojik incelemeye tabii tutulan olguları seçtik. Yani biz, sadece histopatolojisine ulaşabildiğimiz olgular içinde korelasyon analizlerimizi gerçekleştirerek NPD, PPD, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları ile korelasyon analizlerimizi gerçekleştirdik. Bu sayı son derecede az olup analizler sadece EHA olarak değerlendirilmiş olguların sadece 70' inde gerçekleştirilebildi. Geriye kalan sitolojileri EHA olarak değerlendirilmiş ancak histopatolojileri bilinmeyen olgular ile sitolojileri negatif kategorideki olguların durumu analiz edilememiştir. Sonuçlarımız, 15 yıllık süreç içinde incelediğimiz 22372

yaymanın gerçek durumunu ortaya koymak açısından yetersizlikler göstermektedir. Nitekim sensitivite ve NPD' in %100 çıkması bu duruma en iyi işaret eden sonuçlarımızdır. Sensitivite ve NPD' imiz gerçeği yansıtmaktan uzaktır. Spesifite ve PPD' imiz çok daha gerçekçi sonuçlarımızdır. ASC/SIL oranımız her iki analizimizde de yüksek kalmaktadır. Yıllara göre ASC/SIL oranlarımıza bakıldığında kabul edilemeyecek düzeyde yüksek değerler görülmektedir. ASC kategorisinde (ASC-US+ASC-H) değerlendirilen olgularımızın tüm PAP tanılarına oranı, her iki analizde de belirgin olarak düşük iken (sırasıyla %1,15 ve %0,50), ASC-H/ASC oranı önerilen %5-10 arası değere göre her iki analizde de çok yüksek çıkmaktaydı (sırasıyla %15,5 ve %23). PPD'lerimiz ASC-US ve ASC-H kategorilerinde yine her iki analizde de düşük değerlerde kalmaktaydı. Kısacası 15 yıllık periyotta servikovajinal sitoloji değerlendirmemizin, analiz edebildiğimiz kalite kontrol parametrelerinin hemen tamamının olumsuz şekilde sonuçlandığını görmekteyiz. Bu sonuçların nedenleri, yeni kurulmuş bir merkezde preanalitik, analitik süreçlerin tam oturmaması, deneyim eksikliği, farklı merkezlerden gelen uzmanların deneyim ve nosyon farklılıkları, bölüm içinde servikovajinal sitoloji değerlendirmesini standardize etmeye yönelik eğitim programı uygulanmamış olması, genel olarak servikovajinal sitoloji değerlendirmesine diğer patoloji ve sitoloji materyallerine göre daha az ilginin olması, yıllık değerlendirilen servikovajinal yayma sayısının çok az olması, merkezimizin hizmet verdiği bölgenin sosyokültürel özellikleri gereği EHA oranlarının çok düşük olması şeklinde sıralanabilir.

Çalışmamızla merkezimizin servikovajinal sitoloji değerlendirmesindeki durumunu ortaya koymuş bulunuyoruz. Bundan sonraki süreçte kalite kontrol süreçlerini yıllık olarak analiz ederek uyumsuz sonuçların ve önerilen değerlerin dışındaki parametrelerin saptanması ile bunların nedenlerinin analiz edilmesi bölüm içi eğitim programları ile birlikte gerçekleştirilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız kapsamında yapılan retrospektif taramada merkezimizde 2003-2018 yılları arasında 15 yıllık süreç içerisinde Bethesda 2001 sistemi temelinde 22372 servikovajinal yaymanın değerlendirildiği görüldü.
2. 15 yıllık süreçte değerlendirilen 22372 yayma içinde 308 olgunun EHA olarak değerlendirildiği saptandı.
3. 15 yıllık süreçte EHA oranımız %1,38 olarak hesaplandı.
4. EHA olarak değerlendirilen 308 olgunun kategorilere dağılımı; ASC-US 218 olgu (%70,8), ASC-H 40 olgu (%13), LSIL 21 olgu (%6,8), HSIL 25 olgu (%8,1) ve SHK 4 olgu (%1,3) şeklindeydi.
5. 15 yıllık süreç içinde AGH, AIS ve adenokarsinoma kategorisinde değerlendirilen olgu görülmedi.
6. 308 olgu tekrar gözden geçirildi ve Bethesda 2011 sistemine göre değerlendirildi.
7. 308 olgunun tekrar değerlendirilmesi neticesinde EHA olgu sayısını 133'e, EHA oranımız da %0,59'a geriledi.
8. Revizyon sonucunda EHA kategorilerine olguların dağılımı ise; ASC-US 83 olgu (%62,4), ASC-H 25 olgu (%18,8), LSIL 4 olgu (%3), HSIL 16 olgu (%12) ve SHK 5 olgu (%3,8) şeklinde oldu.
9. Servikovajinal yaymaları benign/negatif kategoride değerlendirilmiş olgular içinde histopatoloji sonuçlarına ulaşılabilen 41 olgu daha analizlere dâhil edildi. Bu olguların histopatoloji sonuçları da benign/kronik servisitisi kategorisinde idi.
10. İlk değerlendirme temelinde EHA olarak değerlendirilen toplam 308 olgunun 70'inin biyopsi sonucu arşivimizden elde edildi. Benign kategorideki 41 olgunun da dâhil edilmesi ile 111 olguda sitoloji-histoloji korelasyonları yapıldı.
11. Tekrar değerlendirmede sitoloji-histoloji korelasyonu 108 olguda gerçekleştirildi.
12. İlk sitolojik değerlendirmemiz temelinde, ortalama yaş analizi benign grup (50,8±9,3) ile ASC-US kategorisi (43,95±10,59) arasında istatistiksel anlamlı fark ortaya koydu ($F=3,783$, $p=0,002$). ASC-US kategorisinde 218 olgunun ortalama yaşı 43,95 iken benign kategorinin ortalama yaşı 50,8 idi.

13. Revizyone sitolojik tanı ve histopatolojik tanı kategorilerine göre ise hiçbir grup arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark görülmedi.
14. Sitolojik tanılarımızın revize edilmesi ile ASC-US oranımız %0,97'den %0,37'ye, ASC-H %0,18'den %0,1'e, LSIL %0,09'dan %0,02'ye ve HSIL %0,11'den %0,07'ye geriledi.
15. Merkezimizde, tüm Pap smearler içinde ASC-US kategorisi, %1'in altında bir oranla kullanılmıştır (%0,97 ve %0,37).
16. Merkezimizin ASC/SIL oranı ilk sitolojik değerlendirmemiz temelinde 5,2 iken revizyone sitolojik değerlendirme sonucu 4,3'e geriledi.
17. Merkezimizin ASC/SIL oranı yıllara göre hesaplandığında ilk sitolojik değerlendirmeler temelinde 0,33-18 arasında değişirken sitolojik değerlendirmelerin revizyone edilmesinden sonra 0,33-20 arasında değiştiği görüldü.
18. En yüksek ASC/SIL oranları 2007, 2008, 2013, 2014, 2015 ve 2016 yılları arasında görülmekteydi.
19. ASC kategorisinde (ASC-US+ASC-H) değerlendirilen olgularımızın tüm Pap smear tanılarına oranı, ilk değerlendirmede %1,15 iken revizyone değerlendirilmede %0,5 olarak hesaplanmıştır.
20. ASC-H/ASC oranı önerilen %5-10 arası değere göre ilk analizde %15,5 iken revizyone değerlendirilmede %23' dür.
21. İlk sitolojik değerlendirme temelinde sitoloji-histoloji korelasyonu analizi neticesinde uyum oranları ASCUS kategorisinde, %6,6, ASC-H kategorisinde %13,4, LSIL kategorisinde %28,6, HSIL kategorisinde %100 ve SHK kategorisinde %100 olarak hesaplandı.
22. İlk sitolojik değerlendirme temelinde, korelasyon analizi yaptığımız 111 olguluk grubun tamamı için sitoloji-histoloji korelasyon oranımız %58,6 idi.
23. İlk sitolojik değerlendirme temelinde sitoloji-histoloji tanıları arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2=108,734, p<0,001$).
24. Sitolojik değerlendirmelerimizin revizyonu temelinde sitoloji-histoloji korelasyon analizi yaptığımızda uyum oranları ASC-US kategorisinde %18,2, ASC-H kategorisinde %28,6, LSIL kategorisinde %100, HSIL kategorisinde %100 ve SHK kategorisinde %100 olarak hesaplandı.

- 25.** Sitolojik değerlendirmelerin revizyonu temelinde, korelasyon analizi yaptığımız 108 olguluk grubun tamamında sitoloji-histoloji korelasyon oranımız %87 olarak hesaplandı.
- 26.** Revizyone sitolojik değerlendirme temelinde sitoloji-histoloji tanıları arasındaki korelasyon da istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2=142,325$, $p<0,001$).
- 27.** Çalışmamızda ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve SHK gruplarında PPD ilk sitolojik değerlendirmeye göre sırasıyla %6,6, %13,4, %28,6, %100 ve %100 iken revizyone değerlendirmeye göre aynı sırayla %18,2, %28,6, %100, %100 ve %100 idi.
- 28.** Çalışmamızda Pap smear testinin PPD’i ilk sitolojik değerlendirmemize göre %34,3 iken revizyone sitolojik değerledirmemizde bu oran %63,2’ye yükseldi.
- 29.** Çalışmamızda Pap smear testinin NPD’ i her iki sitolojik değerlendirmede de %100 idi.
- 30.** Çalışmamıza göre Pap smear testinin sensitivitesi her iki sitolojik değerlendirmede de %100 idi.
- 31.** Çalışmamızda Pap smear testinin spesifitesi ilk değerlendirmemize göre %47,1 iken revizyone sitolojik değerlendirmemizde %83,3’e yükseldi.

7. ELEŞTİRİ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızın 15 yıllık bir periyodun bir iç kalite kontrolü şeklinde servikovajinal sitoloji değerlendirmesindeki durumumuzu ortaya koyması açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.
2. Çalışmamız, 15 yıllık süreçte analiz edilmiş olan toplam 22372 servikovajinal yayma içinde EHA kategorisinde değerlendirilmiş 308 olgunun tekrar gözden geçirilmesi temeline oturtulmuş bir çalışma idi.
3. Altın standart histopatoloji sonuçları ile korelasyon idi. EHA kategorisinde değerlendirilmiş olguları tarayarak karşılık gelen histopatolojileri olan olgular analize alındı. Sadece histopatolojisine ulaşabildiğimiz olgular içinde korelasyon analizlerimizi gerçekleştirerek NPD, PPD, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları ile korelasyon analizlerimizi gerçekleştirdik. Bu sayı son derecede yetersiz olup analizler EHA olarak değerlendirilmiş olguların sadece 70' inde gerçekleştirilebildi.
4. EHA olarak değerlendirilmiş ancak histopatolojileri bilinmeyen olgular negatif sitolojili olguların durumu analiz edilememiştir.
5. Sonuçlarımız, 15 yıllık süreç içinde incelediğimiz 22372 yaymanın gerçek durumunu ortaya koymak açısından yetersizlikler göstermektedir.
6. Nitekim sensitivite ve NPD' in %100 çıkması bu duruma en iyi işaret eden sonuçlarımızdır. Sensitivite ve NPD' imiz gerçeği yansıtmaktan uzaktır.
7. Spesifite ve PPD' imiz çok daha gerçekçi sonuçlarımızdır.
8. ASC/SIL oranımız her iki analizimizde de yüksek kalmaktadır.
9. Yıllara göre ASC/SIL oranlarımıza bakıldığında kabul edilemeyecek düzeyde yüksek değerler görülmektedir.
10. ASC-H/ASC oranımız önerilen değerlerin üst sınırının çok üstündedir.
11. PPD' lerimiz ASC-US ve ASC-H kategorilerinde düşük kalmaktadır.
12. Kısacası 15 yıllık periyotta servikovajinal sitoloji değerlendirmemizin, analiz edebildiğimiz kalite kontrol parametrelerinin hemen tamamının olumsuz şekilde sonuçlandığını görmekteyiz. Bu sonuçların nedenleri, yeni kurulmuş bir merkezde preanalitik, analitik süreçlerin tam oturmaması, deneyim eksikliği, farklı merkezlerden gelen uzmanların deneyim ve yaklaşım farklılıkları, bölüm içinde servikovajinal sitoloji değerlendirmesini standardize etmeye yönelik eğitim programı uygulanmamış olması, genel

olarak servikovajinal sitoloji değerlendirmesine diğer patoloji ve sitoloji materyallerine göre daha az ilginin olması, merkezimizde henüz ilgi alanlarına göre uzmanlaşmaya gidilmemiş olması, yıllık değerlendirilen servikovajinal yayma sayısının çok az olması ve merkezimizin hizmet verdiği bölgenin sosyokültürel özellikleri gereği EHA oranlarının çok düşük olması şeklinde sıralanabilir.

- 13.** Çalışmamızla merkezimizin servikovajinal sitoloji değerlendirmesindeki durumunu ortaya koymuş bulunuyoruz. Bundan sonraki süreçte kalite kontrol süreçlerini yıllık olarak analiz ederek uyumsuz sonuçların ve önerilen değerlerin dışındaki parametrelerin saptanması ile bunların nedenlerinin analiz edilmesi bölüm içi eğitim programları ile birlikte gerçekleştirilecektir. Daha uzun süreçte ilgi alanlarına göre uzmanlaşmaya gidilecektir.

8. KAYNAKLAR

1. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. Rock JA, Thompson JD. *Te Linde's Operative Gynecology*. 8th edition, Lippincott-Raven Publishers-Philadelphia; 1997; 1385-1412.
3. Disaia JP, Creasman T. Servikal Lezyonlar, *Williams Klinik Jinekolojik Onkoloji* 6. Baskı: 2003; 3-61.
4. Atasü T, Aydın K. Servikal Lezyonların Patolojisi, *Jinekolojik Onkoloji*, 1999; 178-259.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *The Female Genital Track, Pathologic Basis of Disease, Ninth Edition*, Saunder Elsevier, 2015; 1001-1003.
6. Ayhan A, Baykal C. Servikal Lezyonların Patolojisi, *Jinekolojik Onkoloji*, 2017; 110-114.
7. Mc Crory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, Myers E, Nanda K. et al. Evaluation of cervical cytology. *Evidence Report Technology Assessment (summ.)*, 1999; (5):1-6.
8. Kong S.C, Mc Cluggage G. *The Female Genital Track And Periton, Sternbergs Diagnostic Surgical Pathology, Sixth Edition*, 2015; 2405-2409.
9. Nayar R, Wilbur DC (eds). *Epithelial Abnormalities: Glandular, The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*, ed 3. New York, Springer, 2015; 6:193-240.
10. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2):186–192.
11. Koss LG, Durfee GR. Unusual Patterns Of Squamous Epithelium Of The Uterine Cervix: Cytologic And Pathologic Study Of Koilocytotic Atypia, *Ann NY Acad Science* 1956 Mar 30;63(6):1245-1261.
12. Fluhmann CF, *The Cerviks Uteri*, In: Jordan JA, Singer A, eds *WB Saunders*, London. 1976;46:453-468.
13. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology For Reporting Results Of Cervical Cytology. *JAMA* 2002; 287(16):2114-2119.

14. Anderson MC, Robboy SJ. Glandular lesions of the cervix. *Current Diagnostic Pathology* 2000;3:99-108.
15. Adenocarcinoma in situ image, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CervixAdenocarcinomainsitu\(1799756431\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CervixAdenocarcinomainsitu(1799756431).jpg).
16. Kişnişçi H. Servikal Kanser, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1996; 933-942.
17. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal İntraepiteliyal Neoplazi, Servikal Neoplazilerde Tarama Pratik El Kitabı, 1. Baskı, 2005; 101-103.
18. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz L, Loening T, McCluggage WG, et al. Glandular Tumors And Precursors. Tumours Of The Uterine Cervix. In: WHO Classification Of Tumors Of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014; 183-194.
19. Pathology Outlines, Cervical Adenocarcinoma, <http://www.pathologyoutlines.com/imgau/cervixhpvadenocarcinomaParra-Herran05.jpg>
20. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management Of Women Who Test Positive For High-Risk Types Of Human Papillomavirus: The HART Study. *Lancet* 2003; 362: 1871-1876.
21. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human Papillomavirus is A Necessary Cause Of İnvasive Cervical Cancer Worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12-19.
22. Human Papillomavirus İllustration, Revista Medica, http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/184/522.
23. Monsonego J. Role of HPV Testing in Secondary And Primary Screening Of Cervical Neoplasia. *CME J. Gynecol Oncol.* 2000; 5: 64-68.
24. Jeon S, Allen BF, Hoffman BF, Lambert PF, Integration Of Human Papillomavirus Type 16 into The Human Genome Correlates with A Selective Growth Advantage Of Cells, *Virology Journal* 1995; 69:2989-2997.

25. Meyers C, Frattini MG, Hudson JB, Laimins LA. Biosynthesis Of Human Papillomavirus From A Continuous Cell Line Upon Epithelial Differentiation, *Science* 1992; 257:971-973.
26. Quint WG, Scholte G, Van Doorn LJ, Kleter B, Smits PH, Lindeman J. Comparative Analysis Of Human Papillomavirus Infections In Cervical Scrapes And Biopsy Specimens By General SPF PCR And HPV Genotyping. *J Pathol.* 2001; 194: 51–58.
27. Onan M, HPV ve Servikal Kanser İlişkisi, 11. TJOD ve 5. FGOM Kongresi, 2014.
28. Globocan 2018, Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2018, <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
29. Werner CL. Preinvasive Lesions of the Lower Genital Tract, *Williams Gynecology* (3rd ed) 2016; 624-657.
30. Palefsky J. M, MD, Cranston R. D, Dezube B. J, MD, Dizon S, Vora S. R, Virology Of Human Papillomavirus Infections And The Link To Cancer Literature Review Current Through: In: Dizon DS, Goff B, editors. *UpToDate*, Oct 2016.
31. Keskin D, Keskin S, Güngül E, Özdemir Ö, Yücel O, Endoservikal Küretaj: Normal ve Yeterli Olduğunda Minimal Servikal Sitolojik Anormalliklerde Kolposkopik Muayene, *Yeni Tıp Dergisi* 2014;31:177-179.
32. Kolposkopi Kullanımı <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Colposcopy>.
33. Fusco E, Padula F, Mancini E, Cavaliere A, Grubisic G, History of Colposcopy: A Brief Biography Of Hinselmann, *J Prenat Med.* 2008;2(2): 19–23.
34. Basic Colposcopy Images, <https://mortakis.hpvinfoscenter.gr/en/index.php/basic-colposcopic-images>.
35. Pretorius R, Zhang W, Belinson J, Huang M, Wu LY, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically Directed Biopsy, Random Cervical Biopsy And Endocervical Curettage In The Diagnosis Of Cervical Intraepithelial Neoplasia II Or Worse, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191: 430-434.

36. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Cuenin C, Tissier I, Meyer P. Cytology And Colposcopy After Loop Electrosurgical Excision: Implications For Follow-Up. *Obstet Gynecol.* 1998;92:124–130.
37. Papanicolaou, G.N. and Traut, H.F. "The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1941; 42: 193-206.
38. Papanicolaou G.N. *Atlas of Exfoliative Cytology.* New York, The Commonwealth Fund, Harvard University Press, 1954.
39. Ozan H. Pap smear ne zaman? nasıl? kimden? TJOD-Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler, 2005;2:35-41.
40. Bushanam K, Rao S, Sailaja M, Devi G, Screening And Prevention Of Cervical Cancers, *JSMR Journal* 2014; 2:99-108.
41. Lundberg G.D, The 1988 Bethesda System For Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnoses. National Cancer Institute Workshop *JAMA* 1989;262(7):931-934.
42. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cytology: the 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994;271:1866-1869.
43. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C American Cancer Society Guideline For The Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CACancer J Clin* 2002;52:342-362.
44. NCRT-ICMR. Cancer Registry Abstract Crab, The News Letter of NCRP 2011; 16(1):1-24.
45. Goodman A, Wilbur DC, Cervical Cancer, *N Engl J Med* 2003; 349: 1555-1564.
46. Santesso N, Schünemann H, Blumenthal P, De Vuyst H, Gage J, Garcia F et al. World Health Organization Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 118(2):97–102.
47. WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Geneva, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2011 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241502856/en/>, accessed on 24 October 2013).

48. WHO Guidelines For Screening And Treatment Of Precancerous Lesions For Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization; 2013. [12 December2013].http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatmentofprecancerouslesions/en/index.html
49. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (C4-GEP). Geneva, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion, 2006. (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/>, accessed on 20 August 2013).
50. Tıraş MB. Chapter 40. Bening Disorders of The Uterine Cervix, Current Diagnosis and Treatment: Obstetric and Gynecology. 11th ed. NY: Lange; 2014;657-59.
51. Barbieri D, Nocera M, Gallinella G, Gentilomi GA, Plazzi M, Costa S, Santini D, Venturoli S. Comparison of HPV Sign Genotyping Test With INNO-Lipa HPV Genotyping Extra Assay On Histologic And Cytologic Cervical Specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74(1): 43-48.
52. Van Hamont D, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG. Detection, Management, And Follow-Up of Pre-Malignant Cervical Lesions and The Role for Human Papillomavirus. *Reviews İn Medical Virology* 2008; 18(2): 117-132.
53. Cox JT. Human Papillomavirus Testing İn Primary Cervical Screening and Abnormal Papanicolaou Management. *Obstetrical Gynecological Survey* 2006; 61(6): 15-25.
54. Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Verheijen RH. HPV testing in cervical screening, Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2006; 20(2): 253-266.
55. Yüce K. HPV infeksiyonu geçiş yolları ve korunma. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik-Özel Sayı*, 2009; 2(1): 82-85.
56. Abha S. LEEP Versus Cryotherapy in CIN, *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2011; 61(4):431-435.
57. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo M. A Randomised Clinical Trial Of Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) Versus

- Cryotherapy In The Treatment of Cervical İntraepithelial Neoplasia, *J Obstet Gynaecol.* 2001;21(6):617-621.
58. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri 2015, <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/708>.
59. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-689.
60. Renshaw AA, Brimo F, Auger M. Surrogate İndicators Of Sensitivity İn Gynecologic Cytology: Can They Be Used To İmprove The Measurement of Sensitivity İn The Laboratory. *Cytojournal*, 2009; 9: 6-19.
61. Eddy GL, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Biopsy Findings İn Five Hundred Thirtyone Patients With Atypical Glandular Cells Of Uncertain Significance As Defined By The Bethesda System. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1188-1195.
62. Nascimento AF, Cibas ES. The ASC/SIL Ratio For Cytopathologists As A Quality Control Measure. *Am J Clin Pathol* 2007;128:653-656.
63. Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R. Comparative Analysis Of Conventional Papanicolaou Tests And A Fluid-Based Thin-Layer Method. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:200-204.
64. Okonda S, Wright C, Michelow P. The Status Of Cervical Cytology İn Swaziland, Southern Africa:A Descriptive Study. *Cytojournal* 2009;6:14.
65. Jeong H, Hong SR, Chae SW, Jin SY, Yoon HK, Lee J, et al. Comparison Unsatisfactory Samples From Conventional Smear Versus Liquid-Based Cytology İn Uterine Cervical Cancer Screening Test. *J Pathol Transl Med.* 2017; 51(3):314–319.
66. Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical Cytologic Reports Of ASC-US and LSIL. Cyto-Histological Correlation And İmplication For Management. *Minerva Ginecol.* 2002;54:263-269.
67. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New Dimensions İn Cervical Cancer Screening. *Vaccine* 2006; (31)24 Suppl 3:90-97.
68. Vandana M, Vasanth V, C Balachandran. PAP SMEAR, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; (75)2: 214-216.

69. Desdicioğlu R, Yıldırım M, Söngü N, Akyol M, Yavuz AF, The Evaluation Of Cervical Cytology Results İn A Tertiary Health Centre Between 2006-2015. Ankara Medical Journal2017; (4): 267-274.
70. Büyökkayacı DN, Knowledge and Practices Breastand Cervical Cancer Screening Among Womens Over Age of 40, JAREN 2015;1(1):30-38.
71. Türkmen İÇ, Usubütün A, Çakır A, Aydın Ö, Bolat FA, Akbulut M. What Does The Data Of 354725 Patients From Turkey Tell Us About Cevical Smear Epithelial Cell Abnormalities? Turk Patoloji Derg 2017;33:134-143.
72. Türkmen İÇ, Başsüllü N, Korkmaz P, Günenç B, Baykal CM, Güdücü N, İşçi H, Dünder I, Doğusoy Gb. Patients With Epithelial Cell Abnormality İn Pap smears: Correlation Of Results With Follow-Up Smears and Cervical Biopsies. Turk Patoloji Derg2013;29:179-184.
73. Barut UM, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt B, Ağaçayak E, Özekinci S. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions, Med Sci Monit 2015; 21: 3860–3867.
74. Hedge D, Shetty H, Shetty PK, Rai S. Diagnostic Value Of Acetic Acid Comparing With Conventional Pap smear İn The Detection Of Colposcopic Biopsy-Proved CIN. J. Cancer Res Ther 2011; 7(4):454-458.
75. Özer H, Tuncer E, Arıcı DS, Elagöz Ş, Müslehiddinoğlu A, Çetin A. Servikovajinal smearlerin Bethesda Sistemine göre değerlendirilmesi: 43 olguda retrospektif inceleme. Turkish Journal of Neoplasia 2005;10(2); 57-63.
76. Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima C. Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese women: A systematic review and meta-analysis Cancer Science. 2018;109:934–943.
77. Nia J Thompson Decreasing the rate of insufficient Pap smears amongst OBGYN residents in an academic training environment. ASCCP Annual Meeting 2018. www.asccp.org > 0500-nia-thompson-pdf

78. Screening for Cervical Cancer 2018. Available at www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/cervicalcancer-screening2
79. ACOG Committee on Practice Bulletins, Screening for Cervical Cancer. ACOG Practice Bulletin No. 168, Gynecology. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):111–130.
80. Huh WK, Ault, KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use Of Primary High-Risk Human Papillomavirus Testing For Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance. *Gynecol Oncol* 2015;125(2):330-337.
81. El-All HS, Refaat A, Dandash K. Prevalence Of Cervical Neoplastic Lesions And Human Papilloma Virus Infection in Egypt: National Cervical Cancer Screening Project. *Infect Agent Cancer* 2007;2:12.
82. Nokiani FA, Akbari H, Rezaei M, Madani H, Ale Agha ME. Cost-Effectiveness Of Papsmear In Kermanshah, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(1):107–110.
83. Jamal A, Al-Maghrabi JA. Profile Of Pap smear Cytology In The Western Region Of Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003;24(11):1225–1229.
84. Inal MM, Köse S, Yildirim Y, Ozdemir Y, Töz E, Ertopçu K, Et Al. The Relationship Between Human Papillomavirus Infection And Cervical Intraepithelial Neoplasia In Turkish Women. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1266–1270.
85. Tuncer ZS, Basaran M, Ustaçelebi S, Kuzey GM. High-Risk Human Papilloma Virus (HPV) Infection Determined By Hybrid Capture II Assay In A Turkish University Hospital Outpatient Clinic. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2006;12(2):129–34.
86. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic Potential Of Human Papillomavirus (HPV) And Its Relation With Cervical Cancer. *Virol J* 2011; 8:269.
87. Kaygusuz E.I, Cetiner H, Sahin D. LSIL/ASC-H (LSIL-H) in cervicovaginal Smear: Histopathological Outcomes and Clinical Significance. *Turk Patoloji Derg* 2011;27:46-50.

88. Mehmetoglu HC, Sadikoglu G, Ozcakir A, Bilgel N: Pap smear Screening In The Primary Health Care Setting: A Study From Turkey. *N Am J Med Sci* 2010;2:467-472.
89. Abali R, Bacanakgil Bh, Celik S, Aras O, Koca P, Boran B, Dursun. Histopathological Correlation Of Squamous Cell Abnormalities Detected On Cervical Cytology. *Turk Patoloji Dergisi*2011;27:144-148.
90. Boztosun A, Mutlu AM, Özer H, Aker H, Yanık A: Servikovajinal Smearde Epitelyal Hücre Anomalisi Saptanan Hastaların Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2012; 1: 13-19.
91. Atilgan R, Celik A, Boztosun A, Ilter E, Yalta T, Ozercan R: Evaluation Of Cervical Cytological Abnormalities In Turkish Population. *Indian J Pathol Microbiol* 2012; 55:52-55.
92. Kır G, Karateke A, Aker F: ASCUS, LSIL Ve HSIL Tanılarının Sitohistolojik Korelasyonu, Bethesda 2001 Ascus Alt Gruplarının İrdelenmesi. *Turk Patoloji Dergisi* 2003; 19: 14-16.
93. Coşkun A, Köstü B, Kıran G, Arıkan Dc, Analan A: Pap smear Screening Results in Kahramanmaraş. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2008; 14: 182-185.
94. Ersöz Ş, Reis A, Baki N: Trabzon İlinde Servikal Tarama Programı. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2010; 7:35-39.
95. Isaoglu U, Yilmaz M, Delibas I.B, Bilici A, Kabalar M. Evaluation Of 37,438 Consecutive Cervical Smear Results In The Turkish Population. *Arch Med Sci* 2015; 11(2):402-405.
96. Yaltı S, Gürbüz B, Bilgiç R, Çakar Y, Eren S. Evaluation Of Cytologic Screening Results of The Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 292–294.
97. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group: Prevalence Of Cervical Cytological Abnormalities In Turkey. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106:206-209.
98. Keskin HL, Seçen Eİ, Taş EE, Kaya S, Avşar AF: Servikal Smear Sitolojisi İle Kolposkopi Eşliğinde Biyopsi Korrelasyonu. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2011; 3:71-75.

99. Bolat F, Erkanlı S, Kayaselçuk F, Bağış T, Bal N, Kılıçdağ E. Servikal Smearlarda Sitopatolojik Ve Kolposkopik Korelasyon. Turkish Journal Of Neoplasia, 2005; 10(2):64-68.
100. Bofin AM, Nygård JF, Skare GB, Dybdahl BM, Westerhagen U, Sauer T: Papanicolaou Smear History in Women With Lowgrade Cytology Before Cervical Cancer Diagnosis. Cancer 2007; (25)111:210-216.
101. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz Mr, Clayton AC, Souers R, Fatheree La, Chmara Ba, Tench WD, Henry Mr, Wilbur DC: Practices of Participants in The College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program In Cervicovaginal Cytology 2006. Arch Pathol Lab Med 2010; 134:331-335.
102. Llewellyn H. Relationship Between The Cytologic Reporting Rate For High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Or Worse And Papanicolaou Smear Sensitivity: A Simple Mathematic Proof With Practical Implications. Cancer 2007; 111:137-140.
103. Sigurdsson K, Sigvaldason H. Longitudinal Trends In Cervical Cytological Lesions And The Effect Of Risk Factors. A 30-Year Overview. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85:350-358.
104. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
105. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 Implementation And Reporting Rates: 2003 Practices of Participants in The College Of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. Arch Pathol Lab Med 2004;128(11):1224–1229.
106. Renshaw AA, Deschênes M, Auger M. ASC/SIL Ratio For Cytotechnologists: A Surrogate Marker of Screening Sensitivity. Am J Clin Pathol 2009; 131: 776-781.
107. Sidaway MK, Tabbara SO. Reactive Change And Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance In Papanicolaou Smears: A Cytohistologic Correlation. Diagn Cytopathol 1993;9:423–429.

108. Jones BA, Davey DD. Quality Management in Gynecologic Cytology Using Interlaboratory Comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 672–681.
109. Mete Ö, Yavuz E, Tuzlalı S, İlhan R, Özlük Y, Topuz S, İyibozkurt C, İplikçi A: Kolposkopik Biyopsi Yapılan 112 Hastanın Retrospektif İncelemesi: Sitolojik Bulguların Histoloji İle Karşılaştırılması. *TurkPatoloji Dergisi* 2007; 23:33-37.
110. Yesil C, Onder S, Boynukalin K, Ergul Ö, Fırat P, Kuzey GM, Usubutun A: Correlation Between Cytological And Histopathological Diagnosis İn Premalignant Lesions of The Cervix. *Turk Patoloji Dergisi* 2010; 26:38-43.
111. Joste NE, Wolz M, Pai RK, Lahtrop SL. Noncorrelating Pap tests and cervical biopsies: histological predictors of subsequent correlation. *Diagn Cytopathol* 2005; 32: 310-314.
112. Tworek J, Nayar R, Savaloja L, Tabbara S, Thomas N, Winkler B, Howell LP. General Quality Practices in Gynecologic Cytopathology: Findings From The College Of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference Working Group 3. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(2):190-198.
113. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European Guidelines For Quality Assurance in Cervical Cancer Screening: Recommendations For Cytology Laboratories. *Cytopathology* 2007; 18(2):67-78.
114. van der Graaf Y, Vooijs GP. False negative rate in cervical cytology. *J Clin Pathol.* 1987 Apr;40(4):438-42.
115. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000 May 16;132(10):810-9. Review.
116. Branca M, Longatto-Filho A Recommendations on Quality Control and Quality Assurance in Cervical Cytology. *Acta Cytol.* 2015;59(5):361-9. doi: 10.1159/000441515. Epub 2015 Nov 17. Review.

117. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology*. 2007 Apr;18(2):67-78.
118. Queiroz Filho J, de Oliveira Crispim Freitas JC, Caldas Pessoa D, Eleutério Júnior J, Giraldo PC, Gonçalves AK. Assessment of 100% Rapid Review as an Effective Tool for Internal Quality Control in Cytopathological Services. *Acta Cytol*. 2017;61(3):207-213. doi: 10.1159/000475833.
119. Magalhães JC, Ázara CZS, Tavares SBDN, Manrique EJC, Amaral RG. Impact of Implementing 100% Rapid Review as a Quality Control Tool in Cervical Cytology. *Acta Cytol*. 2018;62(2):115-120. doi: 10.1159/000487426. Epub 2018 Mar 29.
120. Rao AC, Nayal B, Patil RG. Comparison of RR100, R10 and morphologic guided list criteria in rescreening of 4000 cervical smears-an experience in a tertiary care hospital. *Int J Sci Res Publ* 2015; 5: 1-6.
121. Montemor EB, Roteli-Martins CM, Zeferino LC, et al. Whole, Turret and step methods of rapid rescreening: is there any difference in performance? *Diagn Cytopathol* 2011; 39: 832-836.