



TC
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ABD

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.FAZLI DEMİRTÜRK

01.01.2008- 31.03.2011 TARİHLERİ ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
YAPILAN SERVİKAL PAP SMEAR SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)
DR. MERAL TUĞBA ÇİMŞİR

TOKAT 2012



**TC
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ABD**

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.FAZLI DEMİRTÜRK

**01.01.2008- 31.03.2011 TARİHLERİ ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
YAPILAN SERVİKAL PAP SMEAR SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(UZMANLIK TEZİ)
DR. MERAL TUĞBA ÇİMŞİR**

TOKAT 2012

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleriyle bizlere yol gösteren, bizi en iyi Şekilde yetiőtirmek için büyük çaba harcayan, her türlü sıkıntımızda desteğini bizlerden esirgemeyen değerli hocam ve bölüm başkanımız sayın Prof.Dr.Fazlı DEMİRTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bana verdikleri emeklerinden dolayı değerli hocalarım Doç.Dr Hakan AYTAN, Doç.Dr Ahmet Cantuğ ÇALIŐKAN, Yrd. Doç. Dr Bülent ÇAKMAK ve , Yrd. Doç. Dr Asker Zeki ÖZSOY'a,

Kadın Doğum ihtisasım sebebiyle tanışma fırsatı bulduğum, birlikte 5 yıldır çalıştığımız ve edindiğim dostluklar adına kendimi Őanslı hissettiğim değerli mesai arkadaşlarım Dr. Özgül BEKAR, Dr. Muhammet TOPRAK, Dr.Fulya Zeynep METİN, Dr. Mehmet Can NACAR'a

İhtisasım süresince hayatımın büyük bir kısmını oluşturan yoğun ve zor nöbetlerde, bizlere hep destek olan yardımlarını ve gülerüzlerini esirgemeyen, Kadın Doğum Poliklinik sorumlu hemőtremiz Nihal Alan'a ve diğer Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hemőtireleri ve yardımcı personelimiz Zübeyde ERİŐ'e,

Beni yetiőtiren ve bugünlere ulaşmamı sağlayan çok değerli aileme,

Tüm bu yoğun süreç boyunca sabrını ve desteğini esirgemeyen sevgili eőtım Dr. Hakan ÇİMŞİR ve asistanlığımın son senesinde ailemize katılan minik kızım Hatice Tuğba ÇİMŞİR'e,

Teőtekkürlerimi sunarım.

Dr.Meral Tuğba Çimőtir

ÖZET

Kliniğimizde uygulanan sitolojik tarama kapsamında, 01/01/2008 ile 31/03/2011 tarihleri arasında smear alınan 5051 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelenerek geleceğe dönük yeni stratejiler ve prosedürler planlanmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

Anormal pap smearli hastaların değerlendirilmesi ve takibi özellikle düşük dereceli lezyonlarda tartışma konusudur.

Sonuç olarak %45 normal, %41 inflamasyon, %10 atrofi, %3 yetersiz, %1 ascus, %0,1 ısıl, %0,1 hgsıl, %0,1 asc-h, %0,1 malign %0,1 agus olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 39 olarak hesaplanmıştır. Hastaların normal, inflamasyon ve atrofi çıkanlar bir grupta toplanarak Grup1, diğerleri ise tek bir grupta toplanarak Grup2 olarak gruplandırıldı. Grup 1 ve Grup2 arasında yaş, parite ve menapoz durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,001$). Grup 1 ve Grup 2 arasında gravida sayısı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,059$)

ABSTRACT

Within the cytological screening that performing in our clinic, by the way of retrospectively examining 5051 patient received between 01/01/2008 and 31/03/2011, prospectively new strategy and procedures planning is intended.

Abnormal pap smear resulted patients assesment and follow up at low grade lesions is point at issue.

Consequently, results are %45 normal, %41 inflammation, %10 atrophy, %3 deficient, %1 ascus, %0,1 lsil, %0,1 hgsil, %0,1 asc-h, %0,1 malign % 0,1 agus. Patients mean age is calculated as 39. Normal, inflammation and atrophy resulted patients are grouped and named as Group1, the others are grouped and named as Group2. Between Group1 ve Group2 there was statistically significant difference according to age, parity and menoupousal condition (p:0.001). There was not a statistically significant difference between Group1 and Group2 according to gravid number (p:0.059).

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
Teşekkür	2
Özet	3-4
İndeks	5-6
Kısaltmalar	7-8
Giriş	9
Genel Bilgiler.....	10-51
Materyal ve Metod.....	52
Bulgular.....	53-57
Tartışma	58-62
Sonuç.....	63
Kaynaklar.....	64-69

Tablo ve Şekil İndeksi

Şekil 2: Servikal neoplazide patogeneş şeması	17
Grafik-1: Smear Sonuçları Dağılım Grafiği.....	53
Tablo 1: Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırması	25
Tablo-2: Kolposkopi Terminolojisi.....	43
Tablo-3: Reid Kolposkopik İndeksi 1984	45
Tablo-4: Smear Sonuçları Frekans ve Yüzdeleri.....	54
Tablo-5: Yaş özellikleri.....	54
Tablo-6: Smear Sonuçlarının Yaş Grupları ile Karşılaştırılması.....	55
Tablo-7: Smear Sonuçlarının Gravida Grupları ile Karşılaştırılması.....	55
Tablo-8: Smear Sonuçlarının Parite Grupları ile Karşılaştırılması.....	56
Tablo-9: Smear Sonuçlarının Menapoz Durumu ile Karşılaştırılması.....	56

KISALTMALAR

- **AGH:**Atipik Granüler Hücreler.
- **AGUS:**Atypical Glanduler Cells of Undetermined Significance (anlamı saptanamayan anormal glanduler hücreler).
- **ASCUS:**Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (anlamı saptanamayan anormal yassı epitel hücreleri).
- **ASC-H:** Atypical Squamous Cells-can not exclude HSIL (yüksek grade lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri).
- **CIN:**Cervical Intraepitelial Neoplasm.
- **CIS:**Carcinoma In Situ.
- **ECC:**Endo Cervical Curettage
- **HPV:**Human Papilloma Viruses
- **HSIL:**High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (yüksek grade'li yassı epitel lezyonları)
- **HSV:**Herpes Simplex Viruses
- **LEEP:**Loop Electrosurgical Excision Procedure.
- **LSIL:**Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions düşük grade'li yassı epitel lezyonları).
- **NCI:**National Cancer İnstitute (Ulusal Kanser Enstitüsü)

- **SCJ:**Squamo Columnar Junction.
- **WHO:**World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Serviksin preinvazif lezyonları asemptomatik olmalarına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmekte ve uygun bir tedavi ile serviks kanserine bağlı ölümlerin büyük bir kısmını önlemek mümkün olmaktadır.

Serviksin malign lezyonları üzerinde uzun yıllardan beri sitolojik, histolojik ve fiziksel tanı yöntemleri ile yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bugünkü bilgilerimize göre, serviks kanserinin aniden ortaya çıkmadığı, preinvazif lezyonların kişiden kişiye farklılık gösterdiği, belirli bir zaman süresi sonunda invazif hale dönüştüğü ve hatta bu preinvazif lezyonların belirli bir ölçüde geriledikleri kabul edilmektedir. (1)

Kolposkopi 1925 yılında Almanya'da Hans Hinselman tarafından keşfedildi. İlk kolposkop bir kitap yığını üzerine tespit edilmiş sabit çift mercekli bir sistemden oluşuyordu. Hinselman o çağda kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olan serviks kanserini bu sistemle etkin bir şekilde tarayacağını umuyordu. Serviksin prekanseröz lezyonlarını büyüterek erken dönemde yakalamayı, invazif hastalık gelişmeden ve yayılmadan yeterli tedaviyi sağlamayı planladı. Ancak onun zamanında bu protokol klinik olarak pratik değildi ve serviks kanseri taraması için alternatif metodların araştırılması devam etti. 1943 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen sitolojik tanı metodu serviks kanserinin taramasında temel yöntem olarak kullanıma girdi. 1960'lara kadar unutulmuş kolposkop, bu tarihten sonra anormal sitolojik bulguları tamamlayıcı bir test olarak keşfedildi. (2,3)

Günümüzde kolposkop serviks lezyonlarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra vulva ve vagina lezyonlarının değerlendirilmesinde de yararlı olduğu gösterilmiştir.

Geçen yüzyılda serviks kanseri A.B.D. ile birlikte dünyada, kadınlar arasında görülen en sık kanserdi. Etkin tarama programlarının yaygın kullanılması ile A.B.D'de serviks kanseri hızla azaldı. Bununla birlikte bu ülkede yılda 15.000 yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve bunların yaklaşık 1/3'ü kaybedilmektedir. Ayrıca yılda 45.000 yüksek grade'li premalign lezyon tespit edilmektedir. A.B.D. dışında özellikle gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri hala yüksek oranlardadır. Yirminci yüzyılın sonlarında dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada serviks kanseri yer almaktadır. (3,4)

Biz de hastanemiz bünyesinde, kendi polikliniğimize 01 Ocak 2008-31 Mart 2011 yılları arasında başvuran hastaların, servikovajinal smear sonuçlarını değerlendirdik. İki yılı geçkin bu periyotta değerlendirilen 5051 olgunun sonuçlarını sunduk .

GENEL BİLGİLER

I- 1-SERVİKS ANATOMİSİ

Serviks (latince;cervix,boyun) uterusun dar, silindirik bir segmentidir. Vajene ön vajinal duvardan geçerek girer ve sıklıkla vajene dik olarak yerleşmiştir. Normal kadında 2-4 cm uzunluğunda olup uterus korpusunun iç tarafı ile devamlılık gösterir. Uterus ve serviks birleşim noktası isthmus olarak bilinir; bu alanda lümen hafif daralmıştır. Önde serviks mesaneden yağ dokusu ile ayrılmıştır ve yanda Broad Ligament ve Parametrium (kan desteğini içinden geçerek sağlar) ile bağlıdır. Serviksin alt intravajinal kısmı, vajen kubbesine doğru uzanan serbest bir segment olup müköz membranla döşelidir. Serviks vajinal kaviteye external os aracılığı ile açılır. Servikal kanal anatomik external os'tan internal os'a uzanarak uterus kavitesine bağlanır. Histolojik internal os, endoservikal bezlerden endometrial bezlere değişimin olduğu yerdir. (5)

Serviksin kanlanması, A.hypogastrica'nın bir dalı olan, A.uterina'nın inen dallarından olur. Serviks ağrı duyusu ve parasempatik liflerini sakral plexustan alır.

Servikal lenfatik drenaj primer ve sekonder grup lenf bezleri ile olur. Primer grup lenf bezleri; Parametrial, Paraservikal (üretral), Obturator, Hypogastric, External iliac ve Sakral lenf bezlerinden, sekonder grup lenf bezleri ise inguinal, periaortik ve commun iliac bezlerden oluşur. Lenfatik drenajın bu özelliği serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde önemlidir. (5)

2-SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Kadında genital kanalı, başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır.

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

Müller kanalları orta hatta birleşerek uterovajinal taslağı meydana getirirler. Tuba, uterus ve vagina 1/3 üst kısmı bu taslaktan gelişmiştir. Serviks epiteli, uterovajinal taslağın alt kısmından oluşmuştur. Serviksin intravajinal kısmı (portio vajinalis, exocervix) çok katlı skuamöz epitelle döşeli olup temelde vajen epiteli ile özdeştir. Portio

vaginalisin çok katlı skuamöz epiteli, geleneksel olarak silindirik epitel ile yerli yassı epitel arasında metaplastik değişime uğramış bir geçiş bazal, parabazal, intermediate ve süperfisyel olarak adlandırılan çeşitli katlardan oluşmuştur. (5) Bazal kat tek sıralı küçük veya alçak silindirik, iri çekirdekli hücrelerden oluşup (1) ince bir bazal membran üzerine oturur. Aktif mitozun olduğu kat budur .İri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşan çok sıralı parabazal hücre tabakası ve sitoplazmaları glikojenden zengin, vakuolizasyon içeren, yassılaşılmaya başlamış hücre sıralarından oluşan intermediate (1) katlar birlikte delikli hücre katını oluştururlar ki bu epidermin aynı katıyla analogtur.(5) Yassılaştırmış, bol sitoplazmalı, küçük piknotik çekirdekli, keratinizasyon gösteren hücrelerden oluşmuş süperfisyel hücre (1) tabakasının kalınlığı östrojen stimülasyonun derecesine bağlı olarak değişir. Epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar ve atrofik vajinitisdeki östrojenin tedavi edici etkisinden sorumludur. Portio vaginalisin normal epitelindeki glikojenin boyanması Schiller testinin temelini oluşturur. (5)

Endoservikal mukoza dallanan katmanlar şeklinde düzenlenmiş olup (Plica palmatae) silindirik epitelle döşelidir. Tek sıralı olarak endoserviksi döşeyen bu epitelin ince, uzun, uniform yapıdaki hücreleri hem apokrin hem de merokrin sekresyon yaparlar. Endoservikal guddeleri döşeyen epitel yüzeyi döşeyen epitelle aynıdır ve bu nedenle endoservikal müküs yapan sistem glandüler bir yapı değil karmaşık bir şekilde kıvrılıp, katlanmış müsinöz bir zar olarak kabul edilir. (1) Silindirik hücreler arasında yer yer salgı yapmayan titretilmiş tüylü (silyalı) hücreler görülür; bunların başlıca görevi endoservikal müküsün yayılması ve mobilizasyonu olarak gözükmektedir. Endoservikal yüzey epiteli ile döşeli olan yarıklar metaplastik olay ile tıkanıp , kör tüneller oluşturabilirler. Lokalize müküs birikimi ile epitelyal kistik bir yapı ortaya çıkar: "Naboth Folikülü" (1)

Serviksin stroması çok katlı kas lifleri ve elastik doku olan bağ dokusundan oluşur.

Squamo Columnar Junction(SCJ):

Endoservikse ait silindirik epitelin bitip ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir. Hiç metaplastik değişiklikler geçirmemiş bir servikte Orijinal Yassı-Silindirik Epitel Sınırından ki bu doğum anındaki sınırdır; metaplazi sonucu yeri kaymışsa "Yeni Yassı-Silindirik Epitel Sınırı"ndan söz edilir. Dolayısıyla birinci durumda keskin bir sınır söz konusuysen, ikinci durumda alanı ayırddedilebilir. İşte

metaplastik değişikliklerin gerekleştii bu geçiş alanının özel bir adı vardır: "*TRANSFORMASYON ZONU*". Bu bölge orijinal yassı-silindirik epitel sınırı ile, metaplazi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan yeni yassı-silindirik epitel sınırı arasında kalan alan şeklinde tarif edilir. Bu bölge mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için mutajenik ve karsinojenik etkilere çok hassastır. (1)

II-SERVİKAL METAPLAZİ

Metaplazi teriminin karşılığı, patoloji sözlüğünde "bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer bir tip dokunun alması" şeklinde geçer. Uterus serviksinde metaplaziden söz edildiği zaman ise yassı epitel metaplazisi yani silindirik müsinoz epitelin yerini çok katlı yassı epitelin alması anlaşılır. Bu olay, fiziksel, kimyasal veya enflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen selim bir reaksiyondur. (1)

Metaplaziyi başlatan olayların temelinde endoserviks epitelinin eversiyonu yatar. Burada söz konusu olan olay hormonal veya çeşitli fizik etkenlerle normalde endoservikal kanalda yer alması gereken silindirik epitelin ektoservikte bulunması ve yassı-silindirik epitel sınırınının dışa kaymasıdır.

Sözü edilen olayın başlıca özelliği makroskopik olarak çıplak gözle ektoservikse bakıldığında dış orifisin etrafını çevreleyen kırmızı bir plak halinde gözükmesidir. Bu kırmızı görünümün nedeni ektoserviks epiteline göre çok daha ince ve şeffaf olan tek sıralı endoservikal epitelle döşeli bir bölge olması ve epitelin hemen altında damardan oldukça zengin serviks stromasının bulunmasıdır. Bu, normal bir fizyolojik bulgudur ve patolojik bir sapma olarak ele alınmamalıdır. (1)

Kesin ortaya konmamakla beraber metaplaziyi kadının belli çağlarında (puberte, gebelik v.b) artan östrojen ve progesteron hormonu veya ona bağlı olarak azalan vagina pH'sı aktive eder. Bu aşamaların herbirinin süresi ve şekli o sırada kişinin içinde bulunduğu koşullara bağlı olarak (host response) değişken olabilir.

Metaplazi: silindirik müsinoz epitel =====> çok katlı yassı epitel

- 1)Kronik irritasyon (fiziksel, kimyasal, enflamatuvar)
- 2)Hormonal
- 3)Düşük pH

Metaplazide evreler aşağıdaki gibidir: (1)

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

EvreII: Subsilindirik hücreler proliferer olur ve silindirik epitel altında çok sıralı bir primitif hücre tabakası oluştururlar. Bunlar iri çekirdekli uniform, yuvarlak, oval veya böbrek şeklinde kromatin yapısı ince granüllü, sitoplazması az bazen ince vakuollü, sınırları belirgin olmayan hücrelerdir.

EvreIII: Tek sıralı bazal hücre tabakası belirginleşir; bunun üstünde çok sıralı, uniform, sitoplazmaları daha eozinofil, hücre sınırları daha belirgin immatür yassı epitel hücreleri ortaya çıkar. Orijinal yassı epitelin tipik katmanları henüz seçilemez; bütün epitel sıralarında hücre tipi aynı olup parabazal hücrelere benzer. Yüzeyde endoservikal epitel kalıntıları bazen korunmuş olarak görülebilir. Silindirik ve metaplastik elemanların bir karışımı şeklinde gözükürken bu evre immatür skuamöz metaplazi evresi olarak adlandırılır.

EvreIV:Farklılaşma ve matürasyon olayı ilerledikçe, orijinal yerli yassı epitele daha çok benzeyen bir yassı epitel ortaya çıkar: "**Matür Skuamöz Metaplazi**".

Metaplazi Evrelerinin Kolposkopik Görünümleri:

Aktif metaplazi süreci boyunca, serviksin kolposkopik görünümünde sürekli bir değişim geçirir. Kolposkopik değişimin aşamalarını da evrelere ayırmak mümkündür. (1)

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

EvreII:Yeni yassı epitelin oluşması ilerledikçe, yüzeyin düzgünlüğü artar, ancak

henüz orijinal villus yapısı korunmaktadır.

EvreIII ve IV:Villusların kaynaşması tamamlanır ve yüzey tamamen düzgün gözüktür.

Servikal Metaplazinin Önemi

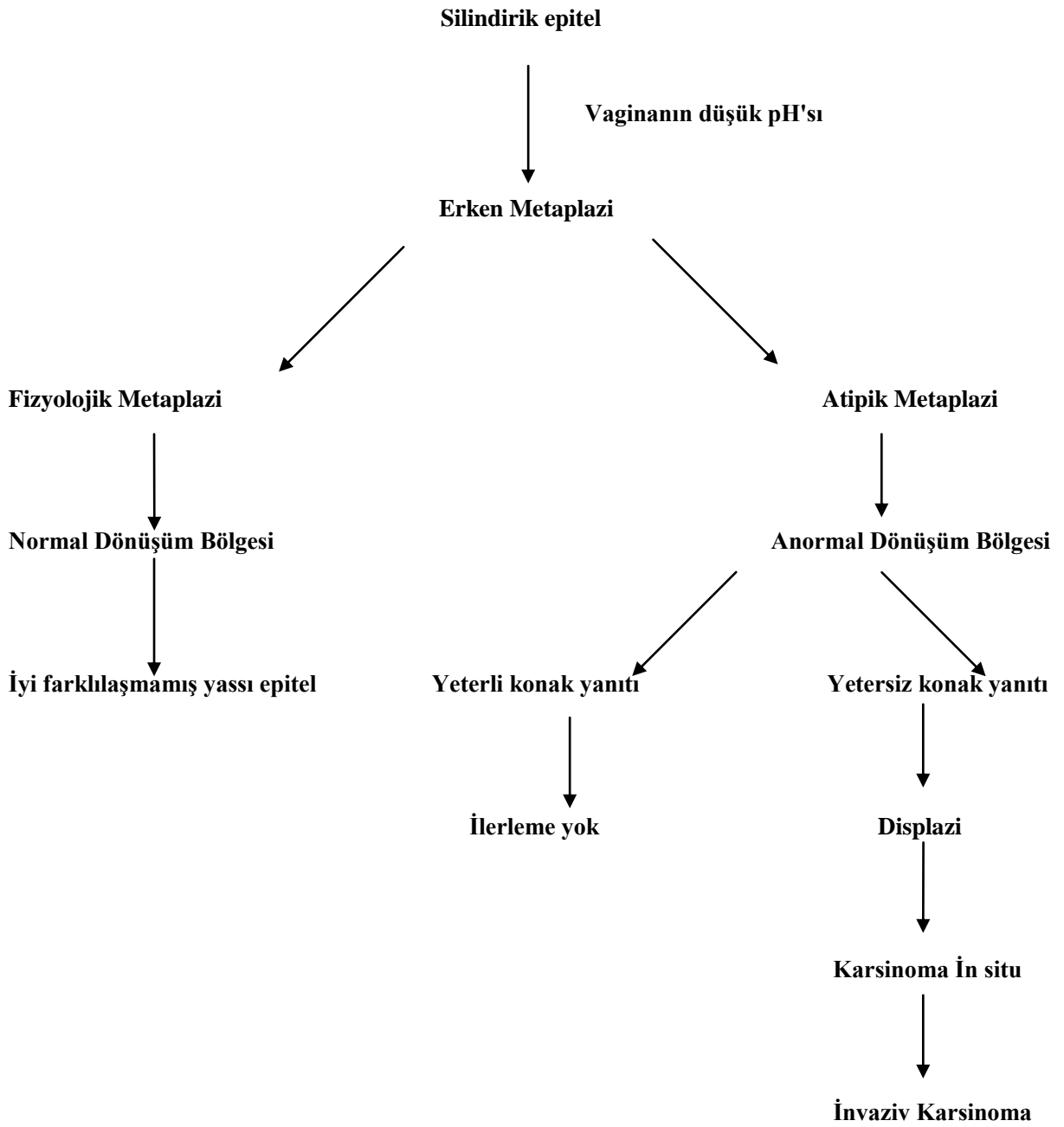
Buraya kadar anlatıldığı gibi, servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve tamamen selim bir olaydır.

Ancak bugün bilinmektedir ki, servikal neoplaziye götüren tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Yassı epitel metaplazisinin daha başlangıcında, genç metaplastik hücrelerin fagositoz yeteneği vardır ve bunlar vaginada ne bulursa fagosite eder. Şu halde yassı epitel metaplazisinin erken dönemler, yani aktif silindirik hücrelerin transformasyonunun en yoğun olduğu sıralar, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada vaginada bir mutajen (viral partiküller gibi) bulunduğu takdirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşme olabilecektir. Bu, yeni viral DNA ile birleşmiş metaplastik olay; atipik metaplazi olarak adlandırılmaktadır. (1)

Atipik metaplastik epitel, hücrelerinin kendi aralarında çekirdek, şekil, büyüklük ve kromozom içeriği ile epitel differansiasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle, fizyolojik olaydan (yani normal metaplaziden) ayrılır. (1)

Sonuç olarak, şunu tekrarlamak gerekir ki, serviksin yassı epitel metaplazisi, hemen her genç kadında rastlanan fizyolojik bir olaydır, selimdir; klinik, kolposkopik, sitolojik veya histolojik olarak saptanmış olması, bir patolojiyi göstermez; sadece uygun ve yeterli bir inceleme yapıldığını kanıtlar. (1)

Şekil 2: Servikal Neoplazide Patogenez Şeması



III-SERVİKS PATOLOJİLERİ

1-SERVİKSİN SELİM LEZYONLARI

A-SERVİKAL ENFEKSİYONLAR: Akut ve kronik servikal enfeksiyonlar erişkin yaştaki kadınların %50' den daha fazlasını etkileyen en yaygın jinekolojik hastalıktır. (6) Akut servisit, gonokoklar, çeşitli piyojenik organizmalar , bir çok aerob ve anaerob organizmalar oluşturulur. Son yıllarda klamidya enfeksiyonu üzerinde de önemle durulmaktadır. Akut vaginitisden sonra sekonder olarak candida, trichomonas ve gardnerella vaginalis'e bağlı olarak ta enfeksiyonlar gelişebilir.Histolojik olarak stromada yaygın ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve sıklıkla odaklar halinde mukoza kayıpları görülür. (7)

Kronik servisit genellikle bir histolojik tanı olup, hemen bütün multiparalarda ve bir çok nulliparda görülür. Mikroskopik olarak, dokuda plazmositler ve mononükleer hücrelerin yanı sıra, seyrek polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu yaygın bir subepitelyal iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. (7)

Servikal enfeksiyonların tanısında pürülan, kokulu akıntı, kırmızı, ödemli serviks ağrılı servikal hareketler, disparoni, kontakt kanama, serviks kültür örnekleri, servikal smear bulguları ve kolposkopi önemlidir.

B-SERVİKAL POLİPLER VE KİSTLER:Endoservikal polipler serviksın en sık rastlanan tümoral gelişmeleridir. Gerçek neoplazmlardan çok, endoservikal mukozanın epitel ve substantia propriası ile birlikte fokal hiperplastik proliferasyonları olarak kabul edilirler. Gebelikte polip stroması desidual değişme gösterebilir.

Nadiren endoservikal stromanın yoğun desidualizasyonu, endoserviksten polipimsi bir uzantı oluşturur, bunlar "desidua polipleri" dir . Bu durum gebelikte kanamalara neden olarak hekimi yanıltır ve abortus başlangıcını düşündürebilir.

Endoservikal poliplerin genellikle çok ince pedikülü vardır, bu pedikülü döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilir. (7) Malign değişiklik insidansı %1'den daha az olup en sık skuamöz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir. (6)

Servikal kistlerden en sık görüleni Naboth Kistleridir. Bu kistler, servikal kripta ağızlarının travma, fibrozis ve dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanmasıyla ortaya çıkan küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, müküs içerirler. (7) Serviksin diğer kistleri arasında embriyolojik kalıntı kistleri (mesonefrik kanal) ve endometriotik kistler sayılabilir. (7)

C-SERVİKAL PAPİLOMLAR:Serviksin portio vaginalisinde bulunan lezyonlar olup, iki tipi vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikte tabandan yüksek skuamöz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdir ve nedeni bilinmez.

Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikte hafifçe yükseklik yapan "condylomata acuminata" olup, etyolojisinde Human Papilloma Virüs (HPV) rol oynar ve insidansı %1-2' dir. Papillomların tanısı, rutin pelvik muayene, servikal smear, kolposkopi ve en önemlisi virüsün izolasyonu ile konur. Servikal smearde büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip skuamöz hücrelerin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV enfeksiyonu için tipiktir. Bu tipik hücrelere "Koilosit"adı verilir. Servikte Condylomata Acuminata'nın bulunması, serviksin skuamöz hücreli kanser riskini önemli ölçüde arttırır. (6,7,8)

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

2-SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

A-SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (CIN)

TERMİNOLOJİ:

İlk olarak 1949 yılında Papanicolaou tarafından invaziv kansere progresyon gösterecek lezyonları belirlemek için "displazi" terimi tanımlanmıştır. İnvaziv kansere dönüşme potansiyeli olmayan lezyonlar; bazal hücre hiperplazisi, rezerv hücre hiperplazisi, immatür skuamöz metaplazi ve matür skuamöz metaplazi gibi benign fizyolojik durumlardan oluşur. Malign potansiyel taşıyan grupta displazi ve karsinoma in situ yer alır. Displazi hafif, orta ve ağır derecelere ayrılır.

Displazi

Benign

- Bazal Hücre Hiperplazisi
- Rezerv Hücre Hiperplazisi
- İmmatür Skuamöz Metaplazi
- Matür Skuamöz Metaplazi

Premalign

- Displazi
 - *hafif *orta *ağır
- Karsinoma in situ

Daha sonra, 1968 yılında Richart ve Barron tarafından displazi sınıflaması modifiye edilerek, invaziv karsinom ile ilişkili lezyonların hepsi "Servikal İntraepitelyal Neoplazi" (CIN) olarak tek ortak kategoriye alındı. (1)

-CIN I.....Hafif displazi

-CIN II.....Orta displazi

-CIN III....Ağır displazi ve karsinoma insitu'ya eşdeğer kabul edildi.

Böylece CIN hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. WHO, displaziye "epitelin kalınlığının değişen oranlarında atipi gösteren hücrelerle yer değiştirdiği bir lezyon " olarak tanımlar.

Yapılan moleküler çalışmalarda, displastik hücrelerin CIS'teki hücrelerle gerçekte aynı yapıda olduğu ve benzer derecede kromozomal anormallikler gösterdiği belirtilmiştir. Yaklaşık CIS olgularının %50 oranında invaziv karsinoma progresyon gösterdiği ve %25 displazi vakasının sonuçta invaziv karsinoma dönüştüğü belirtilmiştir.

Dolayısıyla displazi zararsız görülüp bırakılmamalıdır. Displastik lezyonlar CIS'e dönüşmedende invaziv karsinom geliştirebilir. (9,10)

SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ HİSTOLOJİSİ

CIN, hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade'leme progresyon riski ile sıklıkla ilişkilidir. (10)

CIN'i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

1-Diferansiasyon (Matürasyon , Stratifikasyon)

- a-Varlığı veya yokluğu
- b-Diferansiasyon gösteren epitelin oranı

2-Nükleer anormallikler

- a-Nükleositoplazma oranı
- b-Hiperkromazi
- c-Nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis

3-Mitotik aktivite

- a-Mitoz sayısı
- b-Epiteldeki seviyesi
- c-Anormal konfigürasyon

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

CIN II: Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I 'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 ' de mevcuttur ve anormal formları görülebilir. (1)

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

BETHESDA SİSTEM

1988 yılında Bethesda Maryland'da yapılan bir Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) çalışması, sitolojik raporlar için Bethesda Sistemin'in geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. (15) 1991 yılında Bethesda II olarak yeniden düzenlenmiştir. 2001 yılına kadar yaygın bir şekilde kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır. (12,13,14) Bethesda Sistemi'nde, potansiyel premalign skuamöz lezyonlar dört kategoriye ayrılmaktadır. Önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS), ekarte edilemeyen HSIL (ASC-H) düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL).

Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise bu sistemde; Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinom, endometriyal adenokarsinom, extrauterin adenokarsinom ve orjini belirlenemeyen adenokarsinom başlıkları altında toplanmaktadır. (1)

ASCUS: Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt veremeyen anormal hücrelere ASCUS denir. Daha önceleri "atipik" olarak adlandırılan küçük anormalilelerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. Daha önce Papanicolaou sınıflandırmasının II. Kısımında yer alan ve şimdi LSIL olarak sınıflandırılan kondilomatöz veya koilositotik atipi, ASCUS kategorisinde yer almaz. ASCUS kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sistemi'nde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif ve düzeltici değişiklikler ASCUS kategorisine dahil değildir. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASCUS tanısı pap bulgularının %5'inden fazla olmamalıdır. (5,11)

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

LSIL: CIN I (hafif displazi) ve koilositotik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör:koilositozis ve CIN), LSIL kategorisi altında birleşmektedir; çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır.

Uzun vadeli izleme çalışmaları göstermiştir ki; "koilositosis" olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %14 'ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların % 16'sında ağır displazi / CIS'e dönüşmektedir. (11)

HSIL: CIN II ve CIN III ise (orta displazi, ağır displazi ve karsinoma in situ) yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar arasında yer almaktadır. HSIL nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı, nükleer kontürlerde düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir. (11)

Kansere progresyon ASCUS 'ta %0.25, LSIL'de %0.15 ve HSIL'de %1.44 oranında görülmektedir. Normale gerileme ASCUS'ta %68 , LSIL 'de %47 ve HSIL 'de %35 oranında görülmektedir.(5)

AGUS: Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler. Bu hatalı bir adlandırmadır. İsim ASCUS gibi, önemi belirlenemeyen bir bulguyu tanımlamaktadır, bu sebeple de daha az ciddiye alınabilir. AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. Eddy'nin raporunda, literatürden ve otörün deneyiminden AGUS'u olan ve servikal biyopsi yapılan 2000 hasta bildirilmiştir. Bunların % 36'sında CIN lezyonu (skuamöz lezyon) vardı, bununla birlikte % 6'dan fazlasında endoserviks yada endometriyumda adenokarsinom içeren glandüler lezyonlar bulunmaktadır. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 268 AGUS smearından 68'inde (%18) serviksin premalign yada malign lezyonu olduğu ortaya konmuştur. (5)

Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücrelere (AGUS) sahip pap- smearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve ECC önerilmekte ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse ayrıca endometrial örneklemede yapılmalıdır.

Tablo 1: Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırması

Bethesda sistemi	Displazi/CIN sistemi	Papanicolaou
Normal limitler içinde	Normal	I
İnfeksiyon	İnflamatuvar atipi	II
Reaktif ve Tamire ait değişiklikler		
Skvamöz hücre anormallikleri		
Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS)	Skvamöz atipi	
LSIL	HPV atipisi	III
	Hafif Displazi (CIN I)	
HSIL	Orta derecede displazi (CIN 2)	IV
	Şiddetli displazi /Ca insitu (CIN 3)	
Skvamöz Hücreli Ca	Skvamöz Hücreli Ca	V

III-SERVİKSİN MALİGN LEZYONLARI

A-İNVAZİF SERVİKS KANSERİ:

İnvazif serviks kanseri, uzun preinvazif dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvazif lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir. (11)

Serviks kanseri görülme yaşı genel olarak 20-80 yaş gibi geniş bir yelpazeye yayılır. En sık 50-59 yaşları arasında görülmektedir. Ülkemiz koşullarında invaziv serviks kanserlerinin %65'i 40-60 yaş grubunda görülmektedir.

Erken serviks kanserinin olası ilk semptomu, sıklıkla hasta tarafından farkına varılmayan ince, su gibi, kanla bulaşık vaginal akıntıdır. Klasik semptomu, en sık rastlanan belirti olmamasına rağmen ara ara olan, ağrısız metroraji veya postkoital lekelenmelerdir. Geç semptomlar veya daha fazla ilerlemiş hastalık belirtileri, sekonder olarak üreterler, pelvik duvar veya siyatik sinirlerin tutulumuna bağlı yana veya bacağı vuran ağrı gelişmesidir. Hastaların çoğu, dizüri, hematüri, rektal kanama veya konstipasyondan şikayetçidir. Terminal dönemde ise üremi gelişimi söz konusudur. (5)

Serviks karsinomasının görüntüsü oldukça değişkendir. Makroskopik olarak, en yaygın görülen serviks kanseri tipi "Ekzofitik" olup, "infiltratif" ve "ülseratif" tiplerine de rastlanır.

Serviks kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı skuamöz hücrelidir ve kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognoza sahip olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir. (5)

B-SERVİKAL DİSPLAZİ ve KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Literatürdeki bir çok epidemiyolojik çalışmada serviks kanseri ile multipl bağımsız sosyal faktörler arasında pozitif bir birliktelik olduğu bildirilmiştir. (5)

Siyahlarda ve Meksika Amerikalısı olanlarda serviks kanseri insidansının daha yüksek olması şüphesiz ki sosyoekonomik statülerinin daha düşük olmasıyla ilgilidir.

Bir kadının seksüel aktivitesi onun CIN riskini etkileyebilir. Gittikçe artan veriler

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

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

Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin daha sık görüldüğüne dair bazı çalışmalar vardır. Hormonal etkilere serviksin hassasiyetinden dolayı, oral kontraseptiflerin servikal karsinomayı arttırdığı veya indüklediği biyolojik olarak kabul edilebilir. Oral kontraseptiflerin özellikle servikal adeno kanser oluşumunda risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir. (1) Gestagenden zengin olan kontraseptiflerin uzun süre kullanılması halinde servikal silindirik epitelin kontraseptiflerin uzun süre kullanılması halinde servikal silindirik epitelin adenomatöz hiperplaziye uğradığı ve bu değişikliğin aynı endometrial hiperplazi kadar riskli olduğu bildirilmektedir. Ursin ve arkadaşları özellikle 12 yıldan

daha fazla oral kontraseptif kullananlarda serviks adenokarsinomu riskinin 2 kat arttığını bildirmişlerdir. Buna karşılık oral kontraseptiflerin koruyucu olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır. Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin artmadığını, sadece oral kontraseptif kullanıldığı için sıkça yapılan kontroller sayesinde yakalanma oranının arttığını savunanlar da vardır. (5)

Çok doğum yapan kadınlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Yine bu kadınlarda serviks kanseri görülmesindeki artış muhtemelen ilk evlilikteki yaş ve ilk gebelikteki yaş gibi diğer faktörlerle de ilgilidir. (5)

Vitamin eksikliğinin servikal kanseri de içine alan bazı malignitelerde rolü olduğu düşünülmektedir. Butterworth 294 displazili hasta ve 170 vakalılık kontrol grubunda sitolojik ve kolposkopik değerlendirme yapmıştır. Kandaki 12 nutrisyonel faktör ve servikal neoplazinin bilinen risk faktörleri değerlendirilmiştir. Plazmadaki besin düzeyleri risklerle ilişkili değildir fakat eritrositlerdeki 660 nmol/L 'nin altındaki folat düzeyleri HPV-16 enfeksiyonu ile ilişkilidir. (5)

Vitamin A bazı kanserleri önleyebilir. Vitamin A deriveleri, özellikle de retinoidler in vitro ve in vivo olarak normal epitel hücrelerinin büyümesini modüle ederler, bunu yaparken de proliferasyonu önleyip hücrelerin diferansiyasyon ve matürasyonunu sağlarlar. Meyskens yaptığı randomize prospektif bir çalışmada CIN II ve CIN III'lü hastalara transretinoik asit yada bir plasebo ile tedavi vermiştir. Retinoik asit verilen CIN II'li hastaların %43'ünde komplet histolojik gerileme görülürken plasebo grubunda bu oran %27'dir. (p=0.41) CIN III'lü hastalarda tedaviler arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucu da servikal neoplazinin önlenmesinde vitamin A'nın rolünü göstermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, servikal neoplazinin başlangıcı ve promosyonuyla ilişkili olan ve cinsel yolla bulaşan ajan yıllar boyu araştırılmıştır. 1970'li yıllarda HSV-II yoğun şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu vaka kontrollü çalışmalardır ve kanserli hastalarda kontrol grubuna göre HSV-II prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalarda HSV-I ve II arasındaki çapraz reaktivite ve sonuçların standardizasyonunda problem yaşanmıştır. Virüs ve enfeksiyonun kanseri başlattığı belirlenememiştir. Yüksek risk faktörleri sabit tutulduğunda bir çok çalışmada hastalar ve kontrol grubu arasında HSV-II antikoru prevalansı açısından bir risk bulunamamıştır. Çoğu araştırmacı bugün HSV-II'yi servikal neoplazide ciddi bir etyolojik ajan olarak görmemektedir fakat bazıları bir şekilde kofaktör olarak rol aldığını düşünmektedir. (5)

1970'li yılların ortalarında Zur Hausen HPV'nin genital sistem neoplazilerinde rolü olduğunu ileri sürmüştür. (5) HPV, sebep olduğu uzun süredir bilinen tipik karnabahar görünümlü kondilomların yanı sıra, servikal neoplazinin öncüsü olduğu düşünülen ve kolposkopide saptanabilen düz beyaz lezyonlara da sebep olur. İmmünoperoksidaz teknikleriyle HPV'nin saptanması bu gözlemi doğrulamaktadır. Ayrıca genital lezyonlarda yapılan hibridizasyon çalışmasıyla da HPV DNA saptanmıştır. Günümüze dek 70'den fazla HPV tipi bulunmuştur. Düşük riskli tipler (6,11,42,43,44) nadiren maligniteye ilerleyen kondülom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli tipler ise (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58) intraepitelyal ve invaziv kanserlerde saptanmıştır. Servikal kanserlerin %85'ten fazlası yüksek riskli HPV sekanslarını içermektedir. HPV 6 ve 11 genital kondülom ve hafif CIN olgularıyla ilişkiliyken, HPV 16 ve 18 servikal kanser ve ciddi CIN olgularıyla ilişkilidir. HPV'nin malign ve selim tipleri arasındaki bu ayırım sonucunda servikal neoplazisi olmayan bir hastada malign tiplerin (özellikle 16 ve 18) saptanması hastayı yüksek risk grubuna sokar. Eğer bu tipler hafif CIN olgusunda mevcutsa bu olgunun ciddi CIN ve hatta invaziv kansere ilerleme riski artmaktadır. (5)

Bütün bu risk faktörlerinin dışında; servikal kanser için en büyük risk hiç pap-smear yaptırmamak veya onun sık olarak kullanılmamasıdır. Dünyada servikal kanser ve ondan ölüm oranı insidanslarının azaldığı her yerde aktif bir tarama programı mevcuttur. (5)

IV-SERVİKS LEZYONLARINDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

IV-1-SERVİKOVAGİNAL SİTOLOJİ(PAP-SMEAR)

Dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir.

Serviks uterusun diagnostik sitolojisi bugün en iyi bilinen sitolojik yöntem olarak, tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

İlk defa 1942 yılında Papanicolaou vaginal smardan servikal kanseri teşhis etmede yararlanılabileceğini göstermiştir. (1)

Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği almak açısından elverişlidir. Sitolojinin görevi diğer basamakların, yani hasta için yapılması gereken klinik ve laboratuvar işlemlerinin mümkün olduğunca tartışılmaz biçimde oluşturulmasını sağlamaktır. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer yöntemlerle (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir yansımadır. Sitolojik incelemenin yanlış negatif oranları ilk yayınlarda %40 olarak bildirilmiştir. 1947 yılında Dr.Ayre'nin sayesinde (Ayre Spatülü) yanlış negatiflik %20'lere düşmüştür (%10- 35). Yanlış pozitiflik ise % 5'tir. (1)

Servikal smear'in yanlış negatif oranını azaltmak için dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıdaki gibi sıralanabilir : (16)

- 1- Hastanın kanaması olmamalıdır. Hasta proliferatif fazda iken yapılmalıdır.
- 2- Vaginal spekulum kuru ve steril olmalı, lumbrikan kullanılmamalıdır
- 3- Postmenopozal hastalarda endoservikal fırça kullanılmalıdır
- 4- Smeari fikse etmek için %95 'lik alkol spreye tercih edilmelidir
- 5- Smear alınmadan 48 saat önce koit, vaginal duş yapılmamalı, 7 gün önce de vaginal ovüller bırakılmamalıdır.
- 6- Serviks kanseri tanısı için sitolojik örnekler vaginal forniks, ektoserviks ve endoserviksten alınırken, hormonal değerlendirme için örnek vagen yan duvarlarından alınmalıdır. Servikal smearde yetersiz sonuç, endoservikal hücrelerin bulunmaması anlamında kullanılır. Yapılan Smearlerin %10-20 kadarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. (17,18,19)

IV-2-KİMLER TARANMALIDIR?

Amerikan Kanser Derneği'nin (American Cancer Society) taramaya başlama yaşı ve sıklığı ile ilgili önerisi şudur: (1)

"Halen veya geçmişte cinsel olarak aktif olan veya 18 yaşına gelen tüm kadınlar, yıllık pap test ve pelvik muayeneden geçmelidirler. Bir kadında üç veya daha fazla sayıda birbirini izleyen normal yıllık muayene bulgusu saptanmışsa, paptest daha seyrek olarak ve hekimin yönlendirdiği doğrultuda tekrarlanabilir." Amerikan Kanser Derneği, düşük ve yüksek riskli gruplarda tarama sıklığını da farklı önermekte, yüksek riskli grupta ilk smear negatif bile olsa, yılda bir taramanın devamını uygun görmektedir.

Pap-smear preparatı incelendiğinde materyal, ağırlıkla endoservikal epitelin salgıladığı genellikle mukoid bir sıvı içinde yer alan, ektoservikse ve vaginaya ait çok katlı yassı epitel hücreleri, endoservikse ait endoservikal silindirik hücreler ile, bu epitel katmalarının yüzeyinden diapedez ile vagina boşluğuna dökülen mononükleer ve polinükleer iltihabi hücreler içerir. Bu ortam içinde ayrıca değişik gruplar halinde saprofit bakteriler ve yukarı genital sistem epitel hücreleri de normal koşullarda bulunabilir.

Sitolojinin görevi, dökülen normal hücreleri göstermenin yanı sıra, servikte meydana gelmiş değişikliklerin neoplastik mi, yoksa nonneoplastik mi olduğunu mümkün olduğunca objektif kriterler kullanarak ayırt etmeye çalışmaktır.

İlk tarama18 yaşında veya cinsel aktivitenin başlangıcı

Yüksek risk grubunda (*)

İlk smear negatif ise.....yılıda bir

Düşük risk grubunda ()**

İlk smear negatif ise.....3 yıl ard arda negatif ise 3 yılda bir

**DES çocukları.....14 yaşında adetlerin ve cinsel aktivitenin
başlangıcında 6—12 ayda bir**

Selim hastalık için

Histerektomiyi takiben.....3 yılda bir

CIN veya invazif kanser

Tedavisini takiben.....ilk 2 yıl 3 ayda bir

3 yıl 6 ayda bir

sonra yılda bir

(*): Erken yaşta cinsel ilişki, multipl seks partneri, yüksek riskli erkek partner, HPV inf,

(): bekar, her iki partner monogamik**

IV-3-TESPİT EDİLEN DEĞİŞİKLİKLER

Nonneoplastik regeneratif tip değişiklikler;

Endoservikal epitelde ve orijinal veya metaplastik çok katlı yassı epitelde meydana gelebilir. Serviks dokusu fiziksel , kimyasal etkenler , hormonlar ve çok çeşitli canlı enfeksiyöz ajanlar nedeniyle temel anlamda "uyarılır". Bu dış etkenlerin devamı halinde, etyolojisi ne olursa olsun , patolojik tanımlaması Sonuçta "iltihap" olan olay (servisit), oluşan doku yanıtının cinsini yansıtabilecek şekilde, mononükleer hücreler ve polimorfların serviks dokusu içinde ortaya çıkmasına yol açar. Vücudun her hangi bir dokusunda olduğu gibi, serviks dokusunda da dokuyu oluşturan epitelyal ve mezenkimal hücrelerde ışık mikroskopuyla saptanabilecek düzeyde şekil değişiklikleri oluşmaya başlar.

Çekirdekte büyüme veya küçülme, kromatin miktarında değişme, azalma veya artma (hiperkromazi), çekirdekçiklerin ortaya çıkması, çekirdek sayısı, büyüklük ve boyanma özelliklerinde değişimler gözlemlenebilir. Çekirdek içinde, sitoplazmada inklüzyonlar ortaya çıkabilir. Mitoz sayısında artma, bazen atipik mitozlar görülebilir.

Tek tek hücrelerde oluşan bu normalden sapma haline "atipi" adı verilir. Bu hücre grupları bir arada ele alındığında genellikle birbiriyle olan pozisyon ilişkilerinde bozulduğu görülür. Bu normalden sapsmış genel görünümüne de "displazi" adı verilmektedir. Bu değişimler nonneoplastik regeneratif grupta, hücre katmanlarının alt 1/3 (hafif displazi) veya alt 2/3 (orta displazi) bölümünde ortaya çıkar. Tüm katmanlarda oluşması bu tip lezyonlar için enderdir ve görülmesi halinde lezyonun neoplastik nitelikte olduğu öncelikle düşünülmelidir. (1)

Non neoplastik regeneratif değişikliklerin bir diğer örneği de, bir grup endoservikal epitel hücresinde görülen ve "çok katlı yassı epitel metaplazisi" olarak adlandırılan değişimdir.

Çeşitli etkenler ile oluşan bu morfolojik değişiklikler servikal hücrelerde

reversibl veya irreversibl değişikliklere neden olurlar . (1)

Preneoplastik ve neoplastik tip epitelyal değişiklikler;

Serviks yüzey epitelinin en önemli hastalık grubunu oluşturan preneoplastik ve neoplastik değişikliklerini kapsar. Sonucu invaziv tipte karsinom olan bu hastalağın özellikle CIN III dışında kalan prekanseröz dönemlerinin, yukarıda birinci grupta sözü edilen değişikliklerden morfolojik olarak ayırt edilmeleri bazen son derece güç olabilmektedir. (1)

IV-4-SİTOLOJİK SINIFLAMA

-PAPANİCOLAOU SINIFLAMASI Bir servikovajinal smear raporu, smeari alan klinisyene net bir mesaj taşımalıdır. Sitolojik tanıların ifadesi universal olmalıdır.

-PAPANİCOLAOU SINIFLAMASI

PAP I (negatif I) :Tamamen normal yayma görünümü

PAP II (negatif II):Kesinlikle selim tipte hücreler ve tam iltihabi yayma görünümü

PAP III (şüpheli):Anormal hücrelerin bulunuşu. Bunlar normalden sapmış oldukları ve kuşku uyandırdıkları halde habis tanımına uyacak kadar da anormal değildirler.

PAP IV (zayıf pozitif):Ağır displazi veya in situ karsinom

PAP V (kuvvetli pozitif):İnvaziv kanseri gösterir.

-CIN SINIFLAMASI

CIN I : Hafif displazi

CIN II: Orta derecede displazi

CIN III: Ağır displazi / in situ karsinom

BETHESDA SINIFLAMASI

Klinisyen ile sitoloğun anlaşmasında ve histolojik terminoloji ile uyum sağlamada papanicolaou ve CIN sınıflamasının yetersiz kalmaya başladığı farkedildikten sonra geliştirilen bir diğer sistemde Bethesda Sistemidir. 12-13 Aralık 1988' de ABD'nde Bethesda' da National Canser İnstitute'nün önderliği altında bir komite toplanarak yeni ve deskriptif bir rapor sistemi hazırlamışlardır. (1) 1991 yılında Bethesda II sistemi olarak yeniden düzenlenmiştir. 2001 yılına kadar yaygın olarak kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır.

Bethesda Sistemi, gönderilen materyali başlıca 3 özelliği ile ele almaktadır:

- 1)Materyalin yeterlilik durumu
- 2)Tanı ile ilgili genel bir kategorizasyon (normal sınırla içinde veya değil)
- 3)Deskriptif tanı

(2001 BETHESDA)

Bu sisteme göre, HPV ile CIN I düşük grade lezyonlar (LSIL) , CIN II ve CIN III yüksek grade lezyonlar (HSIL) içinde yer almıştır.

Sitolojisi, serviksin neoplastik lezyonları yönünden kuşkulu, normalden sapmalar

gösteren her kadın, kolposkopik incelemeye alınmalı ve anormal alanlardan biyopsi planlanmalıdır. Anormal olarak bildirilen pap-smear sonuçlarının %30'unda servikal displazi olduğu gözlenmiştir. (19,20)

Anormal pap-smear'in nedenleri arasında, servikal displaziden başka, atrofik değişiklikler, enfeksiyon, servikal yaralanmalardan sonra iyileşme süreçleri , vaginal kanser, vulva kanseri, daha önceden yapılan radyasyon tedavisi sayılabilir. (1)

ANORMAL SERVİKOVAGİNAL SMEARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Atipik skuamöz hücrelerin değerlendirilmesi üstesinden gelinmesi gereken zor bir konudur. Çünkü uygun tedavi ve değerlendirmeler konusunda çelişkili bilgiler vardır.

ASCUS pap smearlar %3-10 oranında yüksek grade lezyon barındırırlar. Bu hastaların iki farklı şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir. ASCUS ile birlikte bazı özel koşullar olabilir. Bu smear sonucuna sahip menapozdaki bir kadında atrofi var ise, sistemik östrojen alıyorsa dahi, intravaginal östrojen tedavisi verilmeli ve daha sonra smear tekrarı yapılmalıdır. İmmünsüpresif hastalarda doğrudan kolposkopi yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda yüksek grade lezyon ve hızlı ilerleme olasılığı daha fazladır.

ASC-H smear sonuçlu hastalarda fazla miktarda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyon olasılığı vardır. ASCUS'a göre daha ciddidir. Bu yüzden kolposkopik olarak değerlendirilmesi gerekir. %25-75 gibi değişen oranlarda CIN II-CIN III ve daha ağır lezyon olasılığı bildirilmektedir.

HSIL ve karsinom olarak adlandırılan skuamöz hücre lezyonların değerlendirilmesi LSIL ve ASCUS'a göre nispeten daha az tartışmalıdır. Bu hatalara kolposkopi ve direk biyopsi veya konizasyon, endoservikal örnekleme ve bazı vakalarda endometrial örnekleme yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda çok daha ciddi lezyon olasılığı vardır. Değerlendirmenin amacı, invazif kanser veya preinvazif yüksek grade lezyon varlığını tespit etmektir. Erken invazyon şüphesi varsa, invazyon derinliğini anlamak için konizasyon genellikle gereklidir. Konizasyonda invazyon olmadığı veya invazyonun 3 mm.nin altında olduğu gösterilmelidir. Çünkü invazyonun

3mm'den fazla olması durumunda invazif kanser tedavisi gerekecektir. (17)

Glandüler hücre anormallikleri %0.5 gibi bir orandadır ve epitelyal hücre anormalliklerine göre daha az görülür. Skuamöz ve glandüler prekürsör lezyonları ve kanserleri ile ilişkili olabileceğinden dolayı, bunların uygun bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Atipik glandüler hücreli tüm hastalara sınıflamasına bakılmaksızın, kolposkopi ve endoservikal örnekleme yapılmalıdır. Smear tekrarı bu hastalarda kabul edilemez. Öncelikle neoplazi, muhtemelen adenokarsinoma insitu veya adenokarsinoma insitu rapor edilen hastalara, kolposkopi ve endoservikal örneklemeyi takiben diagnostik eksizyonel işlem uygulanmalıdır. Hangi tip konizasyonun tercih edileceği tartışılmalıdır. Ancak bulgular soğuk konizasyonun LEEP'e göre daha üstün olduğu yönündedir. Çünkü LEEP işlemi sırasında termal etkiden dolayı histoloji bozulabilir. Biyopsi ve endoservikal örneklemede invazif karsinom teşhisi konmuşsa, konizasyon yapılmadan hasta jinekolojik onkoloğa gönderilmelidir. Bunların dışında bazı ilave özel durumlarda vardır. Atipik glandüler hücreleri olan açıklanamayan kanaması olan 35 yaşın üzerinde olan hastalara, postmenapozal dönemde östrojen tedavisi almayan hastalara endometriyal örnekleme yapılmalıdır. (12,21,22)

IV-5-YENİ TANI TEKNOLOJİSİ :Pap-smear serviks kanserine bağlı ölüm insidansını dramatik olarak azaltmakla beraber, yalancı negatif sonuçlar (%10- 35) yüzünden yeni teknolojiler geliştirilmektedir.

1.THİN PREP: Bu yöntem, alınan sitolojik örneğin, özel bir sıvı ortamda toplanmasına dayanmaktadır. Smear klasik tarzda alınır ve lam üzerine yaymak yerine, hücre örneği içeren smear çubuğu, özel bir koruyucu sıvı solüsyonu içine daldırılır. Labaratuara gönderilen bu sıvı, orada kan, müküs ve debristen arındırılarak hücreler özel bir filtrede toplanır ve lama yayılır. Bu yöntemin avantajı uniform dağılmış kan, müküs ve enflamatuar hücrelerden temizlenmiş bir hücre preparatı sağlamasıdır. (1)

2.PAPNET: (Bilgisayarlı yeniden tarama yöntemi) Bu yöntem , daha önce mikroskopla taranmış negatif sitolojik smearlerin (konvansiyonel pap-smearler) bilgisayarlı bir mikroskop ve renkli kamera ile yeniden taranmasına dayanır. PAPNET Bilgisayar sistemi sayesinde lam üzerindeki en kötü görünümlü 128 alan patoloğun yeniden incelemesine sunulmaktadır. Bu hücreler anormal olarak değerlendirilirse patolog, smear'i yeniden sınıflamakta, normal kabul edilirse ilk tanı

değiştirilmemektedir. (1)

3.OTOPAP: Bu bilgisayarlı yeniden tarama sistemide, yanlış negatif preparatların saptanmasına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Normal sınırlarda ve yeterli kabul edilen tüm smear'leri yeniden tarayarak anormal hücreler içermesi olasılığı bulunan lamaları ayırır. Bunlar yeniden manuel olarak taranır. (1)

IV-6-KOLPOSKOPİ

Kolposkopinin kelime anlamı vagina içine bakmaktır (colpo ve scope) Kolposkop Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. 1960'ların sonu ve 1970'lerin başlarında özellikle Coppelsan ve ark., Kolstad, Stahl, Townsed ve ark. ve Burghardt gibi yazarların kolposkopi ile ilgili terminoloji ve nomenklatürü genişleterek değiştirmeleri, bu arada eğitim amaçlı kurslar düzenlenip kolposkopinin asistanlık eğitimine sokulmasıyla, serviks, vagina, vulva, perine hatta penis ve scrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir.(1) Bu gecikmede muhtemelen sitolojide daha erken gelişmelerin olmasının da yeri vardır. Ancak sitoloji ve kolposkopi birbirine rakip değil, tam tersine birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi ise pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılır. Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım yapılmış olur. Her kolposkopik incelemenin amacı en az invazif serviks kanserinin dışlanması olmalıdır.

Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. (Tablo 2'de kolposkopi terminolojisi görülmektedir.)

Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tesbit edilmesidir. (1,5)

KOLPOSKOPİ ENDİKASYONLARI

- İnvaziv kanser şüphesi olan smearler
- Altı ay arayla 2 kez LSIL yada hafif diskaryoz/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear
- HSIL , orta veya şiddetli diskaryoz
- Sürekli yetersiz smear
- Smearde glandüler lezyonların varlığı özellikle şiddetli glandüler atipi/adenocarcinoma in situ
- Menstrüasyon arası ve cinsel ilişki sırasında olan kanamalar
- Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- Fetal hayatta DES'e maruz kalma
- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak amaçlı
- Servikal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertilite tanısında
- Himenin adli nedenlerle incelenmesi amaçlı
- Sitolojik değerlendirme imkanı olmayan merkezlerde tanı koymak amaçlı

KOLPOSKOPİ TEKNİĞİ

Bir çok araştırmacı tarafından çok çeşitli kolposkopi teknikleri tarif edilmişse de pek çoğunun temelde ortak noktaları vardır. Hasta rahat bir şekilde modifiye pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra serviksi tamamiyle ortaya

koyacak tarzda spekulum vaginaya yerleştirilir. Serviks dikkatlice gözlemlendikten sonra gerekiyorsa pap-smear tekrarlanır. Bu aşamadan sonra teknik iki farklı ekole göre değişiklik gösterir. (1)

1)Klasik veya uzun kolposkopi tekniği

2)Tuzlu su (salin) tekniği

KLASİK KOLPOSKOPİ:

İlk tanımlanan ve en çok kullanılan tekniktir. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vagina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir ve mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir ve ardından serviks ve üst vagina tekrar incelenir. Anormal epitel gri-beyaz bir görünüm alır ki, aseto-beyaz (aceto-white) etki adı verilen bu durum, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından koagüle edilmesi ve bunun da daha altta yatan stromaya ışığın ulaşmasını engellemesiyle ortaya çıkar. Normal ve anormal alanları birbirinden keskin sınırlarla ayıran bu aseto-beyaz etki 30-40 saniye içinde ortadan kaybolduğundan birkaç kez asetik asit uygulanması gerekebilir.

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

TUZLU SU TEKNİĞİ: Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve schiller solüsyonu subepitelyal damar yapısını gizlediği için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (1). Burada servikse asetik asit yerine tuzlu su tatbik edilmekte ve yeşil filtre kullanımıyla da kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır.

Kolposkopi terminolojisi günümüzde de halen tartışmalıdır Ama genel olarak kolposkopik görünüm "normal", "anormal", "başarısız" olarak değerlendirilmektedir. (11)

Normal kolposkopi bulguları;

- Orijinal skuamöz epitel
- Kolumnar epitel
- Transformasyon zonu

Orijinal skuamöz epitel, düz pembe renkli görülür. Kolumnar epitel ise tek sıra bir epiteldir. Endoservikse doğru uzanır. Yüzey irregülerdir, uzun stromal papillalar ve derin yarıklar görülmektedir. Glikojen içermez ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır. Transformasyon zonu, bu iki epitel arasındaki sınır olup, prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonu damar bakımından oldukça zengindir ve damarlar regüler seyrederek. Bu düzenli damarlanmaya fizyolojik vaskülarizasyon adı verilir. Bu damarlanmayı kolposkopta yeşil ışık filtresi kullanarak net bir biçimde görmek mümkündür. Kolposkopik muayene ile, normal bir transformasyon zonu içinde silindirik epitel adacıkları, bez ağzları, naboth kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir. (11)

Anormal kolposkopi bulguları;

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

ASETİK-ASİT BEYAZI: Basit kolposkopik muayene ile görülmeyip, serviks üzerinde %3'lük asetik asit emdirilmiş tamponun 60 saniye tutulmasından sonra yüzeyden kabarık veya düz lezyonlar şeklinde görülür. Olay daha önce izah edildiği gibi tamamen nükleer dansite ile ilgilidir.

LÖKOPLAKİ (hiperkeratoz): Kelime anlamıyla beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre ise, bu plak, asetik-asit uygulanmasından önce görülen beyaz

epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vajina ve serviksteki normal farklılaşma glikojene doğrudur.

Servikovaginal mukozadaki keratin üretimi anormaldir. HPV, CIN 'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu , pesser veya tampon kullanımından doğan kronik travma ve radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir. Lökoplaki, pamuklu aplikatör yoluyla tamamen temizlenebilen monilial enfeksiyonun beyaz plağıyla karıştırılmamalıdır. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır.(11)

PUNKTUASYON: Vasküler görünüm şüphesiz en önemli özellik olup patolojik bulgular için en önemli yol göstericidir. Normal epitel düzgün kapillerlerin oluşturduğu bir şebekeyi içerir. Ancak displastik süreç başladığında anormal damarlar ortaya çıkmaya başlar. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları, kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alırlar ki buna punktuasyon adı verilir.

Tablo-2: Kolposkopi Terminolojisi

KOLPOSKOPİ	KOLPOSKOPİK TERİM	KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜM
NORMAL BULGULAR	Orijinal çok katlı yassı epitel (OÇKYE)	-Pembe yüzeyle alan -Asetik asit uygulamasından sonra değişiklik yok
	Orijinal silindirik epitel (OSE)	-Asetik asit uygulamasından sonra üzüme benzer yapılar
	Fizyolojik transformasyon zonu	-Nobothi kistleri -Regüler damarlar
ANORMAL BULGULAR*	Asetik asit beyazı**	-Yüzeyden kabarık olmayan -Yüzeyden kabarık
	Punktasyon** (Noktalanma/Grund)	-kırmızı beneklenme -asetik asit uygulamasından sonra keskin sınırlı lezyon, iyot negatif alanlar vardır.
	Mozaizm** (Felderung)	-Mozaik görünümü, düzensiz damarlanma -Asetik asit uygulamasından sonra belirginleşir, iyot negatif alanlar vardır.
	Lökoplaki**	-Asetik asit uygulamasından sonra beyaz, keskin sınırlı lezyon, iyot negatif alanlar vardır.
	İyot negatif epitel	-İyot negatif alanlar bulunur.
	Atipik damarlanma	-Asetik asit uygulamasından sonra beyazlaşma -Spiral, düzensiz damarlanma
ŞÜPHELİ İNVAZİV KANSER		-Damar atipileri -Ekzofitik veya endofitik görünüm -Chrobak bulgusu
DİĞER BULGULAR	Beyaz olmayan mikropapiller yüzey	
	Ekzofilik kondilom	
	İnflamasyon	-Diffüz veya lokal ödemli ve kızarıklık epitel -Damarlanmanın artması, iyot negatif alanlar
	Atrofi	Lokal veya diffüz kanama odakları, subepitelyal damarlar görülebilir.
	Ülser (Erozyon)	
YETERSİZ BULGULAR	Görülemeyen transformasyon zonu	Yaşlılarda, kriyocerrahi stumdorf operasyonunda ve konizasyondan sonra görülür.
	Görülemeyen serviks	Histerektomiden sonra ve yaşlılarda görülür.

MOSAİZM: Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillere mozaik adı verilir; çünkü bunların görünüşleri mozaığe benzemektedir. Anormal epitel blokları etrafında bir "ağ" oluşturan bu damarlar, bir çok punktuasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağzlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir. (11)

ATİPİK DAMARLANMA: Fizyolojik damarlanmanın tersine, damar yapıları irregüler olup simetrisini kaybetmişlerdir. Kapiller damarlar çoğunlukla bir ağ oluşturarak yumak şeklinde görülürler. Atipik damarlanma diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktuasyon ve mosaizm ile birlikte bulunabilir.

Başarısız kolposkopi; Transformasyon zonunun tam görülemediği durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal hastalarda transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Bu durumlarda servikal kanalı açmak için "kogan" "kurihasa" gibi özel, küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalı, gene de zon görülemiyorsa kolposkopi yapılmış sayılmamalı ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır. (23)

Tablo 2:Kolposkopi Terminolojisi

*Lezyonlar transformasyon içinde ve dışında görülür.

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

KOLPOSKOPİK ENDEKS

Tablo-3: Reid Kolposkopik İndeksi 1984

Kolposkopik belirtiler	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN
SINIR YAPISI	Kondülomatöz yada mikropapiller yüzey Kenarları keskin olmayan bulut kümeleri Açılı, düzensiz geometrik lezyonlar Transformasyon zonuyla ilgisi olmayan uydu lezyonlar ve beyaz epitel	Kenarları düzgün, keskin hatlı lezyonlar	Kenarları yuvarlanmış soyulan lezyonlar (farklılık gösteren alanlar arasında keskin sınırlar vardır
Renk	Parlak kar beyazı(parlak gri) Belli belirsiz beyaz epitel İnce şekillenmemiş yapılar	Gölgeli ara lezyonlar (istiridye beyazı)	Donuk
Damar yapısı	Kondülomatöz yada mikropapiller lezyonlar Tam boyanma	Damar görüntüsü yok	Noktalama Mozaik
İyot etkisi	Önemsiz lezyonların boya tutmaması	Tam olmayan tutulum	Önemli lezyonlarda boya tutmaması

Kolposkopik puanlama :

0-2 :Subklinik HPV enfeksiyonu ya da CIN I

3-5 : CIN I-II

6-8 :CIN II-III

Bu endekste yarı geçirgen beyaz epitel ve parlak kar beyazı epitel, düşük dereceli lezyonların göstergesidir .Ara lezyonlarda ortaya çıkan gri-beyaz renk farkı, üst tabakalardaki olgun hücrelerin keratin formasyonuna bağlı yansıması ile atipik nükleusun ışık emilimine bağlı olabilir. Pratikte çoğu lezyonlar bu grupta yer almaktadır. İstiridye beyazı (ki yoğun nükleer kromatinin ışığı emmesine ve üst tabakadaki hücrelerin sitoplazmasının azalmasına bağlı olarak geçirgenliğinin kaybolması ile ilgilidir) yüksek dereceli lezyonun varlığına işaret eder.

İyot boyasına bağlı reaksiyonlarda pozitif iyot tutulum sonucu kahve-maun rengi bir renk oluşur. Negatif iyot tutulumunda ortaya çıkan sarı renk beraberindeki diğer kriterlerle ele alınır. İlk üç kriter nedeniyle 3 puandan aşağı olan lezyonlarda bu ihmal edilebilen bir belirtidir. Tam olmayan, farklı derecelerdeki iyot tutulum sonucu ortaya çıkan görüntüye " kaplumbağa kabuğu (tortoise-shell)" manzarası adı verilir. Yani iyot boyası hem önemli hem de önemsiz lezyonlarda sarı renk alır. Bu durumda diğer kolposkopik özellikler ile beraber değerlendirilmelidir.

En önemli histolojik anormallikleri içeren alanlar, kolposkopik değişikliklerin en belirgin olduğu alanlar olmayabilir (24). Az tecrübeli kolposkopistler en belirgin alanlardan biyopsi alarak daha önemli lezyonları atlama riski içerisindedirler. Özellikle parlak kar beyazı epitel kendini çok fazla gösterirken, endoservikal kanala yakın yüksek dereceli lezyonun sinsi, belli belirsiz beyaz epiteli kolayca gözden kaçabilir.

Kolposkopik değerlendirmede sıklıkla yapılan iki hata şunlardır:

- 1)Yetersiz tatmin edici olmayan kolposkopinin fark edilmemesi,
- 2) Mikroinvaziv kanser ile birlikte olan atipik damarların tanınmaması

Skuamokolumnar bileşkenin bilinmesi ve görünür hale getirilmesi kolposkopinin küçük bir problemidir ve kurumsal olarak kolposkopistin tecrübesi sınırlı da olsa,

skuamokolumnar bileşkeyi kolayca bilmesi beklenir. Bununla birlikte uygulamada durum farklıdır. Porsiosunda belirgin ve etkileyici lezyonu olan hastalarda skuamokolumnar bileşkeyi değerlendirilmeden atlanabilir ve endoservikal kanaldaki daha önemli lezyon fark edilmeyebilir. Bu yüzden Richart ve arkadaşları kolposkopi ile beraber, her hastaya endoservikal küretaj, kanalın negatifliği konusunda aynı zamanda kalıcı bir belge olup, hekimi yasal bakımdan da güvenceye alır. Servikografi de hastaya daha az rahatsızlık verdiği ve daha ekonomik olduğu için tercih edilebilir.

Kolposkopide diğer bir sorun ise mikroinvazif kanser ile birlikte görülen atipik damarların tanınmasıdır. Bu damarlanma karsinoma in-situdaki mozaik beyaz epitel ve noktalanmadan daha az dikkat çekicidir. Bu hastaların tanınmaması, tedaviye geç kalınması anlamına da gelmektedir. Jinekoloğun CIN ile ilgili lezyonları tanınması daha kolayken, atipik damarların ayrı bir eğitimini almış jinekolog hemen hemen hiç yoktur. Bu uygulamayla kazanılan bir deneyimdir ve bu hastalar karşımıza iki ya da daha fazla yılda bir kez çıkarlar.

KOLPOSKOPİDE DİSPLASTİK OLMAYAN BULGULAR

İnflamasyon epitelde anlamlı değişikliklere neden olur. Epitel tabakası içindeki, stromaya ait papilla yüzeye doğru uzanır ve damarlar her zamankinden daha belirgin hale gelir. Stroma papillaları içindeki basit kapiller yumaklar genellikle iki veya daha fazla "taç" oluşturarak kolposkopik olarak çatala benzer bir görünüm ortaya çıkmasına yol açarlar. Bu ise punktuasyonu taklit edebilir, ancak gerçek punktuasyonda olay fokal olup sınırlar keskindir. İnflamatuvar değişiklikte ise sınırlar keskin olmayıp yaygın olma eğilimindedir. (1)

Atrofik epitel menopozda epitel ince olup transparandır. Böylece kapillerler daha belirgin olarak görülür. Aynı zamanda damarlar yüzeye daha yakın olduğundan epitel travmaya ve dolayısıyla kanamaya daha yatkındır. Bu kapiller şebeke punktuasyon görünümünü oluşturmasa da çok değişik formlar gösterip anormal damar yapısıyla karıştırılabilir. (1)

Granülasyon dokusunda benzer şekilde kan damarlarının yoğunluğunda ve neovaskülarizasyon sahalarının sayısında artış vardır, ancak burada dokunun asetik asite cevabı daha az yoğun olup sınırları daha az belirgindir. Tüm bu farklılara rağmen displastik değişikliklerle granülasyon bazen yalnızca, alınacak bir biyopsi ile ayırt edilir. (1)

Gebelik serviksin damar ve lenfatik ağında bir artışa yol açar ve stromada da eşlik eden bir ödem söz konusudur. Bu durumda, punktuasyondakine benzer bir görünümün ortaya çıkmasına yol açar, ancak inflamasyonda olduğu gibi burada da değişiklikler yaygın olup tüm vagina ve serviksi içine alacak tarzdadır. (1)

Kondilomatöz değişiklikler kolposkopi yardımıyla kolaylıkla görülebilir ki bunlar çoğunlukla displastik değişikliklerle ilişkili değildir. Kondilomatöz değişiklikler, damarsal değişikliklerin olmayışı ve lezyonların yukarı doğru çıkıntı yapmasıyla displazilerden ayrılırlar. (1) Kolposkopi en tecrübeli ellerde bile kesin tanı yöntemi değildir. Yukarıda bahsedilen anormal bulgular sadece biyopsi alınmasını gösteren şüpheli sahaları belirtme yönünden önemlidir. Yoksa onkoloji biliminde tek kesin tanı yolu histopatolojidir. (23)

Kolposkopide görülen bir lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Eğer ortada gözle görülen lezyon yoksa ve sitoloji pozitif ise kolposkopi altında şüpheli bölgeye biyopsi yapılır. Biyopside, alttaki stromadan 3-4 mm ve serviks epitelinden 5mm uzunluğunda doku bulunması gerekir.

Kolposkopik muayenenin yetersiz olduğu veya kolposkopik muayenede pozitif sitolojiyi izah edecek bir bulgu saptanmayan olgularda **ECC** uygulanmaktadır. **ECC** ile servikal kanal içerisinde bir lezyon saptanması özellikle perimenopoz ve postmenopozdaki hastalarda daha siktir. Gebelikte **ECC** kontrendikedir.

Kolposkopi ve sitolojinin birbirlerine göre üstün tarafları ve dezavantajlarının olduğu unutulmamalıdır. Sitoloji kitle taramaları için çok uygundur. Fakat lezyonu lokalize edemez. Ekonomiktir ve uygulama herhangi bir sağlık personeli tarafından yapılabilir. Kolposkopla lezyonun yeri saptanabilir ama bu yöntem eğitilmiş hekim ve özel aletler gerektirdiğinden pahalıya mal olmaktadır.

Kolposkopinin spesifitesi tarama için çok kötü, %30' un altındadır, yani yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Sensitivite nisbeten iyidir, ama endoservikal kanal her zaman görülemediği içinde yanlış negatif oranı artabilir. Sitolojide yanlış negatiflik oranı % 20 (%10-35) kadardır. İki yöntem birlikte kullanılacak olursa doğruluk oranı % 98.8' lere çıkacaktır. (23)

V-TEDAVİ

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

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

Ablatif tedavi için gerekli şartlar:

1. Sitoloji, kolposkopi, endoservikal küretaj ve biyopside mikroinvazif kanser belirtileri görülmemelidir.
2. Lezyon ektoservikte yerleşmiş olmalı ve bütün sınırları izlenmelidir.
3. Kolposkopi ve endoservikal küretaj ile endoservikal bağlantı olmadığı belirlenmelidir. (25)

Servikal intraepitelyal neoplazilerde tedavi seçeneği, hastanın isteği ve klinisyenin tecrübesini de içeren pek çok faktöre bağlıdır. Hiçbir tedavi %100 etkili değildir. Hastaya fayda-risk oranı anlatılmalı ve tedavisi hakkında doğru karar verebilmesi sağlanmalıdır. ASCUS, LSIL ve hafif displazi olgularında lezyon küçükse gözlem seçilebilir (26). Ancak hafif displazi olgularında yapılan LEEP sonrası %31'e varan oranlarda orta ve ağır displazi saptadıklarını, bu nedenle tanısal işlemin mutlaka konizasyon ile gerçekleştirilmesi gerektiğini söyleyenler de vardır.

HPV tiplemesinin yaygın olarak yapıldığı yerlerde hafif displazide düşük riskli HPV saptandığında da takip edilmesi, orta ve yüksek riskli HPV saptandığında tedavi yapılabileceği söylenmektedir. Fakat tipine veya infeksiyon şekline bakılmaksızın HPV infeksiyonunda displazi saptanmadıkça tedavi yapılmaz. Orta, ağır displazilerde ve karsinoma in situ da tedavi önerilmektedir. Ayrıca bütün derecelerdeki lezyonlarda geçerli olmak üzere eğer lezyon endoservikal yerleşimli ise veya lezyon üst sınır izlenemiyorsa tedavi edilmelidir. Bu gibi durumlarda tedavide ablatif yöntemler tercih edilmemeli ve materyalin patolojik incelemesi yapılmalıdır. Bütün tedavi seçeneklerinin başarı oranları ve nüks oranları karşılaştırılabilir düzeydedir. Kriyoterapinin çok az komplikasyonu vardır. Servikal stenoz ve kanama çok az görülür. Sadece ekstoservikse yerleşmiş, endoservikal bağlantısı olmayan CIN 1,2 lezyonlarında kullanılabilir. CIN 3 lezyonlarında da nüks oranları daha yüksektir. Dört farklı çalışmanın birlikte değerlendirilmesi ile nüks oranları, CIN 1'de % 5.6, CIN 2'de % 5.6, CIN 3'te % 9.9 olarak bulunmuştur (25). Bu nedenle CIN 3 olgularında kriyoterapi kullanılmaz.

İnvazif kanser görülen, tüm lezyonun görülebildiği ve endoservikal kiiretaj sonuçlarının negatif olduğu hastalar için laser tedavisi kullanılabilir. Laserli vaporizasyonun en büyük avantajı, kolposkopi yoluyla yıkımın derinlik ve genişliğinin tamamiyle kontrol edilebilmesidir. CO₂ laser CIN tedavisi için mükemmel bir araçtır. Başarı oranı ortalama CIN 1'de % 93.5, CIN 2'de % 92.9, CIN 3'te % 93.4 olarak bildirilmiştir. Soğuk konizasyonla karşılaştırıldığında daha az komplikasyona neden olur ve başarı oranları biraz daha iyidir. LEEP, CIN teşhis ve tedavisi için çok değerlidir. İki işlemin aynı anda yapılması gibi bir avantajı vardır. LEEP sonrası kanama ve servikal stenoz görülebilir, ancak komplikasyonlar oldukça düşüktür. Birleştirilmiş serilerde nüks oranı ortalama % 4 olarak verilmektedir. Ağrı ve operasyon süresi açısından laser tedavisinden daha üstündür.

Serviksin konizasyonu CIN tedavisinde büyük rol oynar. Hem tanısal hem de terapötik işlem olan konizasyon, histolojik değerlendirmeye doku sağlamada ablatif terapilere göre daha avantajlıdır.

Konizasyon endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

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

Endoservikal salgı bezi bağlantısı nüks sıklığını artırır. Konizasyon sonrası pozitif smearli olgularda ortalama %31.9 nüks görülürken, negatif smearli olgularda %4.9 oranında nüks görülmektedir.

CIN tedavisinde histerektominin oldukça radikal olduğu düşünülmektedir

Ancak şu şartlarda histerektomi uygulanabilir:

- 1.Mikroinvazyon
- 2.Konizasyon piyesi sınırında servikal intraepitelyal neoplazi saptanması
- 3.Hasta takibinde zorluk
- 4.Histerektomi gerektiren diğer jinekolojik patolojilerin bulunması
- 5.Kanser korkusu

Operasyon sonrası vagina kubbesinde intraepitelyal veya invazif kanser görülme riski çok azdır. (%0,4) (25,27). İster ablatif ister eksizyonel tedavi yapılsın, invazif olmayan epitelyal hücre anormalliklerinin tedavisinden sonra, hastaların 2 yıl boyunca her 4-6 ayda bir pap smear ile takip edilmesi önerilmektedir. Hastanın histolojik özelliğine, risk faktörlerine ve takibe uyumuna göre takipte değişiklikler yapılabilir. 2 yıldan sonra yıllık takiplere dönülebilir. Tekrarlayan pap smearde anormallik saptanırsa tekrar değerlendirilmelidir. Hastalara rekürrens olasılığından dolayı takip etmenin önemi anlatılmalıdır. (28,29)

MATERYEL VE METOD

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 01.01.2008- 31.03.2011 tarihleri arasında şikayetle veya şikayetsiz kontrol amacıyla gelen hastalara yapılan pap-smear sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Laboratuvara gelen smearlar Papanicolaou yöntemiyle incelenmiş ve Bethesda sistemine göre sınıflandırılmıştı.

Hastanemizde vajinal smearlar hastaların adetli olmadığı dönemde, son 72 saat içinde coitus ve vajinal duş yapmamış, herhangi bir vajinal ilaç kullanmamış bayanlardan alınmaktadır.

Olgulardan patolojik sonuçlananlara kolposkopi ve kolposkopi altında biyopsi uygulandı. Kolposkopi altında biyopsi sonuçları patolojik değerlendirilen olgulara LEEP, konizasyon, histerektomi, radikal histerektomi ve radyoterapi tedavi seçeneklerinden birisi tek başına yada ikisi birarada uygulandı. Kolposkopi altında biyopsi sonuçları negatif olanlar ise smear takibine alındı. Takip kararı verilen hafif derecede displazi grubunda bulunan olgular izlem sırasında persiste ediyor veya ilerliyorsa bunlara da tedavi uygulandı.

Smearler servibrush ile alındı ve lam üzerine yayılarak 25-30 cm.uzaklıktan püskürtülen %70 alkol içeren sprey ile fiske edildi ve incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Smearler patoloji uzmanları tarafından Bethesda derecelendirme sistemiyle değerlendirildi.

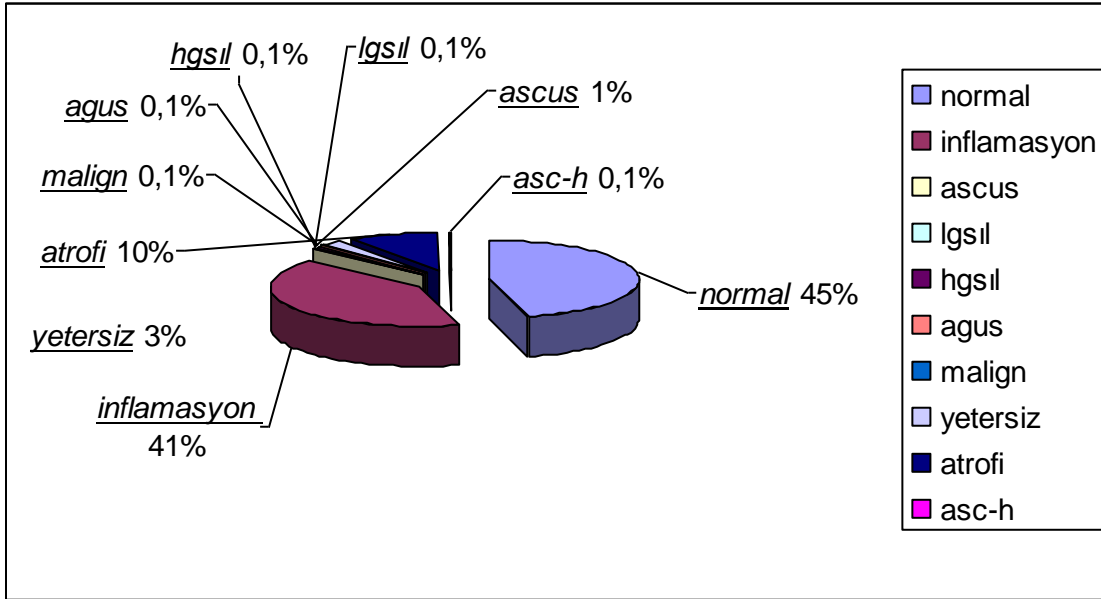
BULGULAR

Çalışmaya 5051 hastanın konvansiyonel tekniğe göre alınmış smear sonucu alınarak başlandı. Bu hastalarımızdan 239 tanesi cerrahi menapoz olması ve cuff smear olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 39 idi. 4812 hastanın sonuçlarının %45'i normal, %41'i inflamasyon, %10'u atrofi, %3'ü yetersiz materyal, %1'i ascus, asc-h, hgsıl, lgsıl, agus ve malign sonuç çıkanların herbirinin oranı ise %0.1 bulundu

Hastaların normal, inflamasyon ve atrofi çıkanlar bir grupta toplanarak Grup1, diğerleri ise tek bir grupta toplanarak Grup2 olarak gruplandırıldı. Grup1 ve Grup2 hastalarının yaş, gravida sayısı, parite sayısı ve menapoz durumuna göre smear sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığına bakıldı.

Grafik-1:Smear Sonuçları Dağılım Grafiği



Tablo-4: Smear Sonuçları Frekans ve Yüzdeleri

Smear Sonuç		
	Frequency	Percent
normal	2204	45.8
inflamasyon	1959	40.7
ascus	29	0.6
lgsil	1	0.01
hgsil	11	0.2
agus	2	0.01
malign	3	0.1
yetersiz	126	2.6
atrofi	467	9.7
Asc-h	10	2
total	4812	100

Tablo-5: Yaş Özellikleri

YAŞ	
Mean	39.75
Std. Deviation	10.952
Minimum	16
Maximum	82

Tablo-6: Smear Sonuçlarının Yaş Grupları ile Karşılaştırılması

Smear-Yaş						
		Yaş			total	p
		0-29	30-49	50+		
smear	Grup1		878	2885	867	4630
		%	95.1%	95.9%	98.3%	96.2%
	Grup2		45	122	15	182
		%	4.9%	4.1%	1.7%	3.8%
total			923	3007	882	4812

Grup1 ve grup2 arasında yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.(p=0.001)

Tablo-7: Smear Sonuçlarının Gravida Grupları ile Karşılaştırılması

Smear-Gravida						
		Gravida		Total	p	
		0-5	6+			
smear	Grup1		3850	780	4630	
		%	96.0%	97.4%	96.2%	
	Grup2		161	21	182	
		%	4.0%	2.6%	3.8%	
Total			4011	801	4812	

Grup1 ve grup2 arasında gravida gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(p=0.059)

Tablo-8: Smear Sonuçlarının Parite Grupları ile Karşılaştırılması

Smear-Parite						
			Parite		Total	p
			0-4	5+		
smear	Grup1		4080	550	4630	0.001
		%	95.9%	98.7%	96.2%	
	Grup2		175	7	182	
		%	4.1%	1.3%	3.8%	
Total			4255	557	4812	

Grup1 ve grup2 arasında parite gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.(p=0.001)

Tablo-9: Smear Sonuçlarının Menapoz Durumu ile Karşılaştırılması

Smear-Menapoz durumu						
			Menapoz		Total	p
			Menapoz olmayan	Menapoz		
smear	Grup1		3734	896	4630	0.001
		%	95.8%	98.0%	96.2%	
	Grup2		164	18	182	
		%	4.2%	2.0%	3.8%	
Total			3898	914	4812	

Grup1 ve grup2 arasında menopoz durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.(p=0.001)

Kategorik değişkenler frekanslar ve yüzdeler şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapılmıştır. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

TARTIŞMA

Serviksin preinvaziv lezyonları asemptomatik olmasına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir. Uygun bir tedavi ve takip programı ile serviks kanserine bağlı ölümlerin büyük kısmını önlemek mümkün olmaktadır. Servikal neoplazi için görüntüleme metodu olan servikovajinal sitoloji'yi örnekleme ve kategorize etmenin çeşitli metodları vardır. Dahası, pap testinin inandırıcılığı örnekleme metodları ve kalitesiyle, inceleyen ve tüm laboratuvarın yıllık olarak incelediği pap-smear sayısına dayanan tecrübesinden etkilenebilir. (30,31)

Papanicolaou (pap) smear taramasının yaygın olarak kullanılması, invazif serviks kanserinin görülme oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla beraber servikal intraepitelyal lezyonların teşhisinde bir artış olmuştur. Pap smear nispeten ucuz bir yöntemdir. Ancak pozitif smear sonuçları bulunduğu zaman kolposkopi, biopsi, endoservikal küretaj, konizasyon gibi daha ileri değerlendirme yöntemlerine başvurulması gerekir. Pap smear ile taramada yanlış pozitiflik sıktır. Tarama testlerinin pozitif prediktif değerlerinin düşüklüğü gereksiz müdahalelere neden olmakta ve yalancı negatifliklerinin yüksekliği güvenilirliklerini sınırlamaktadır. Bu yüzden yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi çabalan sürmekte ve pozitif smear sonuçlu hastalara yaklaşım tarzı, sürekli tartışılan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Yalancı negatif sonuçların pek çok nedeni vardır. Smear alma tekniğinde, fiksasyonda hata, smear'in aşırı kalın ya da ince alınması, çok sayıda eritrosit bulunması, boyama hatası ve sitoloğun değerlendirme hatası olabilir. Yalancı negatif smearlerin %62'sinin klinisyenin örnekleme hatasından, %22'sinin patoloğun değerlendirme hatasından ve %16'sının sitoteknoloğun tarama hatasından kaynaklandığı bulunmuştur. (32) Smearde yalancı negatiflik için de literatürde birbiriyle çelişebilen çok farklı oranlar verilmektedir.

Richart ve Vaillant invaziv ca'larda %6, CIN'lerde %28 (33), Coppleson ve Brown invaziv ca'larda %24, in situ ca'larda %20-45 CIN'lerde %40 (34), Sedlis ve ark. ise in situ ca'larda %33 CIN'lerde ise %50 oranını gözlemişlerdir. (35) Bunların yanında invaziv ca'larda %50'ye varan yalancı negatiflik görülebilmektedir (36). Yalancı negatifliği azaltmak için hücrelerin kan, mukus ya da inflamatuvar oluşumlardan temizlenerek, lam üzerinde ince bir tabaka halinde ve uniform şekilde dağıldığı, sıvı içinde ince yayma preparatları (thin prep) geliştirilmiştir.

Pap-smearlerde yanlış negatiflik oranının en az %20 olduğu düşünülürse, servikal lezyonlarda biyopsinin zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Ancak yine de seri pap smear taraması yanlış negatiflik oranını azaltır. Smear tekrarı ile yanlış negatiflik oranı $(0,2)^n$ olarak hesaplanır. Üç ardışık smeardan sonra bu oran; $0,2 \times 0,2 \times 0,2 = 0,008$ (%0,8)'e düşer. (37). Fakat yalancı pozitiflik oranı biyopsinin doğruluğuna göre hesaplandığında %54.2 olarak bulunmuştur. Klinik pratikte smear sonucuna göre konizasyon, hatta histerektomi kararı verilmemelidir. Yalancı pozitiflik oranı böyleyken bu gruba yapılacak konizasyon veya histerektomi morbidite ve mortaliteyi artıracaktır.

Literatürde serviko-vaginal smearin sensitivitesi ve spesifisitesi ile ilgili olarak birbirinden değişik oranlar verilmektedir (38). Bunun en önemli nedeni smeari doğrulayacak yöntemlerdeki farklılıktır. Klasik yöntem, Thin prep yöntemi ile karşılaştırılmakta ve smearier kolposkopi, histoloji veya bilgisayar tarama programları ile tekrar değerlendirilmektedir. Konizasyon ve histerektomi materyallerinin histolojisi gold standarttır. Ancak bütün hastalara uygulama olanağı olmadığı gibi etik de değildir. 62 çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde pap smearin sensitivitesi %20-35 olarak bulunmuştur. Bu meta-analizde değerlendirilen çalışmalarda smear sensitivitesi %11' den %99'a kadar değişmektedir. (39)

Literatürde smearda pozitif prediktif değer için çok çeşitli değerler verilmektedir. Bunun en önemli nedeni smeari doğrulayacak yöntemin seçilmesidir, bu amaçla gold standart kullanımı etik olmamaktadır. Smear yine smearle doğrulandığında displazinin bütün dereceleri için ortalama PPD %25 bulunabilmektedir.(40)

Gonzalez ve arkadaşları HPV ile infekte CIN tanısı almış 118 hastan üzerinden yaptıkları çalışmada Bethesda sistemi ile kolposkopik punch biyopsi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. LSIL'li 82 olguda (%98.5); HPV için uyum %100,CINI için uyum %97 tespit edilmiştir. HSIL'li 36 olguda (%92); CIN II için uyum%84, CIN III için uyum %100 tespit edilmiştir.İlişkinin hassasiyeti %93, PPD %96ve NPD %98 olarak bulunmuştur.(41)

Smear sonuçları ASCUS bulunan olgularda normal serviks, ağır displazi ve kanser prevalansı sırasıyla %58, %7 ve %0.5'tir. LSIL için aynı oranlar %34, %27, %2'dir. Sitolojik olarak izlendiğinde minör anormalliklerin %28-69'u geriler, %6-9'unda ağır displaziye

ve en sonunda %0.3-% 1.2'sinde kanser gelişir. Kanser genellikle geçici olarak izlemeden uzaklaşan hastalarda ve minör anormallikleri normale dönen hastalarda görülür. Bu yüzden minör anormallikler saptanmış hastaların, bu anormallikleri, zaman içerisinde normale dönmüş bile olsa sıkı takibi gereklidir (42).

Fallani ve arkadaşları ASCUS ve SIL sitolojik tanıli olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini karşılaştırmışlardır. 584 kadının 358'i ASCUS, 226'sı LSIL tanısı almıştır. ASCUS'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN I, %15.7 CIN II-III ve İnsitu Ca, 1 olguda İnvazif Ca tespit etmişlerdir. LSIL'li olguların %67.7'si CIN I, %20.8 CIN II-III ve İnsitu Ca, 2 olguda da İnvazif Ca tespit etmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre ASCUS ve LSIL sitolojik tanıli hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir.(43)

Servikal intraepitelyal neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invazif kanser ise 55-60 yaşlarında görülür. Bu yüzden, invazif kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler. (32) Belki de en doğrusu, birçok otorün önerdiği gibi, taramayı cinsel ilişkinin başladığı yaşlardan itibaren yapmaktır. Araştırmacılara göre, negatif servikal smeardan sonra bir yıl içinde kanser görülme oranı sıfırdır.Taramadan sonra geçen zamanın uzunluğu ile kanser görülme oranı artar ve 5 yıl sonra taranamayanlarla eşitlenir.

2-4 negatif smeari olan kadınlarda, son negatif smeardan sonraki 2 yıl içinde kanser görülme şansı yok denecek kadar azdır. Beş veya daha fazla negatif smeari olan 7716 kadında hiç servikal kanser görülmemiştir.(44)

Pap smear taraması sadece genç kadınlarla sınırlandırılmamalıdır. Bir raporda servikal kanserin %25'i ve servikal kansere bağlı ölümlerin %41'i 65 yaşın üstündeki kadınlarda görülmektedir. Bu yüzden bazı yazarlar taramanın ömür boyu sürmesini önermektedir. Hiç smear alınmamış 65 yaş üstü kadınlardan da smear alınmalıdır. (45)

Bizim çalışmamızda, patolojik pap smear sonucu ile başvuran hastaların yaş ortalaması 39 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, hastaların smear taramasının bilincinde olmaması ve daha çok menopoz kontrolleri sırasında smear alınmasıdır.

Nash ve arkadaşları, histolojik olarak doğrulanmış HPV infeksiyonu olan 45 hastayı prospektif olarak tekrar smeari, kolposkopi, endoservikal küretaj ve gerektiği durumda kolposkopik biyopsi ile 3-6 ay aralıklarla takip etmişlerdir. Hastaların %40'ında ortalama 13.7 ayda lezyon spontan olarak gerilerken, %33'ü ortalama 10.9 ayda servikal intraepitelyal lezyona ilerlemiş ve ortalama 21 aylık takipte %15.6'sı aynı kalmıştır.(46)

Montz ve arkadaşları ASCUS ya da LSIL smear sonucu olan 632 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastalar her 3 ayda bir kolposkopi ve smear tekrarı ile en az 9 ay takip edilmişler ve hastaların %19'unda ilk kolposkopide orta ve ağır displazi ile karşılaşmıştır. ASCUS grubunda %46.2'si aynı kalırken, %53.8'i normale dönmüş ve hiç ilerleme görülmemiştir. LSIL grubunda ise %18.2'si aynı kalırken, %78.3'ü normale dönmüş ve % 3.4'ü ilerlemiştir.(46)

Naisell ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada bütün hastalar ilk başvuruda kolposkopik olarak incelenmiş ve 3-12 ay ara ile smear tekrarı yapılmıştır, %62'sinde ortalama 39 aylık takipten sonra lezyon gerilemiş, %22'sinde aynı kalmış ve %16'sında ilerleme görülmüştür. (47)

Şüpheli smear sonucu ile gelen hastalara lezyonun ağırlığı düşük de olsa, gereken önem verilmelidir. ASCUS smear sonuçlu hastalarda % 15-25 oranında displazi saptanmaktadır (37).

Journal of Lower Genital Tract Disease 'de 2002'de bildirilen sonuçlara göre atipik skuamöz hücre anomalisi ABD'deki en yaygın servikal sitoloji anomalisi olarak tespit edilmiştir. ASCUS tanımlanmış sitolojilerin %55'i gerçekten ASCUS olarak bulunmuştur. ASCUS sitolojik tanı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN II-III bulunma riski %5-17, invazif kanser bulunma riski %0.1-0.2 olarak bulunmuştur. ASC-H sitolojik tanı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN II-III bulunma riski %24-94 olarak bulunmuştur.

Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASCUS tanısı pap-smear sonuçlarının %5'inden fazla olmamalıdır. (5,11) Bizim çalışmamızda da ASCUS tanısı alan olgu sayısı: 12/143 (%8.39) ASCUS tanısı alan olgulardan %16'sı CIN II- III ve daha ağır lezyon tanısı almıştır. LSIL grubunda 2/86 (%2.3) hafif displazi, 10/86 (%11.7) orta ağır displazi, 1/86 (%1.2) invazif Ca tespit edilmiştir.

Margariti PA ve arkadaşları servikal intraepitelyal neoplazili kadınlarda soğuk konizasyonla tedaviyi değerlendirmişler. 1985 ile 1990 yılları arasında 110 vakada konizasyondan önceki hitolojik bulgularla sonraki histolojik bulguları (sitoloji, kolposkopi ve punch biyopsi sonuçlarına göre) karşılaştırmışlardır. Konizasyon karsinoma vakalarının 13'ünü (%11.8) ayırt edebilmiştir.

Soğuk konizasyondan sonra 2 yılda 6 vakada (%5.4) rekürrens olmuş, bunların 2 tanesi (%1.8) 3 yıl içinde olmuştur. Bu sonuçlara göre CIN'li kadınların konizasyonla konservatif tedavisiyle invazif serviks kanserinin azaldığı gösterilmiştir, fakat yine de bu hastaların takibine dikkat etmenin esas olduğu bildirilmiştir.(48)

Adam Y ve arkadaşları, daha önce normal smear sonucu olan hastalarda sitolojik anormallik insidansın %6,48 ; önceki anormal smear sonucu olan hastalarda ise oranı %11,7 larak tespit etmişlerdir. HGSIL insidansını %0.5 in altında bulmuşlardır. (55)

Yasmin S ve arkadaşlarının yaptıkları bir sito-epidemiyolojik çalışmada hastaların %23.6 sının genitoüriner yol enfeksiyonunun olduğu, ASCUS %4.7, LSIL %2.3 , Ve bu sonuçların Yaş, çocuk sayısı menstrüel hijyen, intrauterin araç kullanımı, birden fazla sexüel partner sayısı olması ve barrier metod kullanmamaları ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. (57)

SONUÇ

Dünyada yaygın olarak uygulanmakta olan serviko-vaginal sitoloji taraması serviks kanserinin erken tanısında oldukça başarılı bir yöntem olarak kendini kanıtlamıştır. Ancak smear testinin bir tarama testi olduğu unutulmamalı ve tek bir smear sonucuna göre tedavi yapılmamalıdır. Smear ve kolposkopi birbirlerine alternatif değil, birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi histolojik teşhise olanak sağlar, fakat maliyeti fazladır. Smear tekrarı ile takip daha az maliyetlidir; ancak teşhisi geciktirebilir. Buna ek olarak da kolposkopi altında biyopsi servikal lezyonların uygun yönetimi için gereklidir. Kolposkopi ve serviko-vaginal smearler aynı ortamda uygulanacaksa kolposkopi yapılmadan hemen önce pap smear almak çok önemlidir.

Anormal smear sonucu ile gelen hastalara, bu sonuca göre belirlenmiş uygun protokole doğru yaklaşımda bulunulmalıdır. ASCUS smear sonuçlu hastalar içerisinde normal patolojili veya hafif displazili olgular kadar, orta/ağır displazi ve daha ağır lezyonlar da bulunabileceği için, bu hastaların değerlendirilmesinde özellikle takip sorunu yaşanacağı düşünülen hastalarda, daha radikal davranılmalı ve doğrudan kolposkopik inceleme ve şüpheli alanlardan yönlendirilmiş biyopsi yapılmalıdır. Sitoloji ile LSIL tanısı konan hastalarda ise daha yüksek oranda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyonlar bulunduğu için bu hastalar alternatifsiz kolposkopik incelemeye alınmalıdır. HSIL olguları mutlaka kolposkopik incelemeye alınmalı ve biyopsi sonuçlarına göre uygun tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Atasü T., Aydınlı K.; *Jinekolojik Onkoloji*; 1999; ikinci baskı (sayfa:178-259)
2. Atasü T, Aydınlı K. *Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi. Jinekolojik Onkoloji*, 12:182, 1996.
3. Atasü T, Aydınlı K. *Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi. Jinekolojik Onkoloji*, 13:211, 1996.
4. *Atypical cervical cytology colposcopic follow up using the Bethesda system. Journal of Reproductive Medicine* 38:6, 1993.
5. Disaia J.Phulip, Creasman T. William.; *Klinik Jinekolojik Onkoloji*: 2003; altıncı baskı (sayfa;3-61, 633)
6. Hill E.C., Pernoll M.L. *Benign disorders of the uterine cervix.in: Current Obstetric&Gynecologic Diagnosis & Treatment.Eds.Decherney A.H.,Pernoll M.L.Connecticut, Appletion &Lange,8th edit.1994,731-43*
7. Atasü T., Şahmay S.; *Jinekoloji*; 2001; ikinci baskı (sayfa ; 249-254)
8. .Burke L., Antonioli D. A, Ducatman B.S.*Colposcopy and Pregnancy&Colposcopy and HPV.in:Colposcopy Text and Atlas.Eds, Burke L.,Antonioli D.A.,Ducatman B.S. California, Appletion&Lange,1991,153-75*
9. .Schiffmon MH,Bover HM, Heover RN, Glass AG,Codell DM:*Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. Articles Journal of the National Cancer Institute* 1993;85:958-964
- 10.:Buckley CH, Butler EB, Fox H: *Cervical intra epithelial neoplasia. Review article*, 1981

11. Berek S.J., Adashi E.Y., Hillard A.P.; Novak Jinekoloji; 1998; birinci baskı (sayfa ; 435, 458_1111)

12. APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. In Beckman CRB et al, editors. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 547-565.

13. Raab SS, Hart AR, D'Antonio JA, Grzybicki DM. Clinical perception of disease probability associated with Bethesda system diagnoses. Medscape General Medicine (serial online) 2001; 1(1) : [11 screens]. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/406859>

14. Banks E. Highlights in gynecology from the annual meeting of the American College and Obstetricians and Gynecologists. Medscape General Medicine (serial online) 2002 June; 1(1): [5 screens]. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/434334>

15. Cheng X , Bian X , Lang J , Gai M , Liu X , Zhang J , Liu M. Papanicolaou test in pregnancy ; Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2000 Apr ; 22 (2) : 174-6

16. Cancer and Pregnancy. Creasman W.T., Ann NY Acad Sci; 2001 Sep; 943:281-6

17. Bibbo M, Wied G.L., Keebler C.M.; Evaluation of the endocrinologic condition of the female genital tract by exfoliative cytology. in: Compendium on Diagnostic Cytology. Eds. Wied G.L., Keebler C.M., Koss L.G., Patent S.F., Rosenthal D.L. Chicago, International Academy of Cytology (TOC). 7th edit. 1992, 44-51

18. Koss LG., The papanicolaou test for cervical cancer detection. Jama. 261:737-743, 1989

19. Savrano E.C. Papanicolaou smear & cervical intraepithelial neoplasia. in: Handbook of Gynecology & Obstetrics. Eds, Brown J.S. Crombleholme W.R. Connecticut, Appleton & Lange, 1st edit. 1992, 36-46

20. Schindler EM, Brielmaier M, Schindler AE. *Atypische zytologische befunde in der schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 53: 483-487; 1993*
21. Solomon D, et al. *The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287:2214-9.*
22. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. *2001 consensus guide for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002;287:2120-9.*
23. Kışnişçi H., Gökşin E., Durukan T.; *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; 1996; birinci baskı (sayfa; 885-887)*
24. Stafl A, Mattingly Rf. *Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. Obstet Gynecol 1973; 41. 163*
25. Hatch KD, Hacker NF. *Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1996. p. 447-486.*
26. Reid R. *Preinvasive disease. In Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. 2nd ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1994. p. 201-241.*
27. Berkman S, Ermiş H. *Servikal intraepitelyal neoplazi. In Atasü T, Aydınlı K, editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. Istanbul: Logos, 1999. p. 239-260.*
28. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. *Serviksinpreinvaziv hastalığı. In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 6th ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003. p. 1-30*
- 29.. Nyirjesy I. *Conization of cervix, emedicine (serial online) 2002 June; 1::[15 screens]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3338.htm>*

30. Sopracordevole F., Cadorin L., Muffato G., De Benetti L., Parin A.: "Papanicolaou smear chances to be diagnostic for cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) with or without detectable HPV DNA at in situ hybridization analysis". *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 1993, 14, 336
31. Greening S. E. : "Errors in cervical smears : minimizing the risk of medicolegal consequences". *Monogr. Pathol.*, 1997, 39, 16
32. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. *Cervical cancer prevention: Toward cost-effective screening. Medscape General Medicine (serial online) 1997 Feb; 1(2) : (13 screens). Available from: URL: [http://www. Medscape.Com/viewarticle/408875](http://www.Medscape.Com/viewarticle/408875)*
33. Richart RM, Vaillant HW. *Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. Cancer 18: 1474-1478, 1965.*
34. Coppleson LW, Brown B. *Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 953-958, 1974.*
35. Sedlis A, Walters AT, Balin, Hontz A, Sciuto LL. *Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytological smears: A comparison study. Acta Cytol 18: 291-296, 1974.*
36. Disaia P, *Preinvasive disease of the cervix Gynecologic Oncology. Fourth Ed. 1:10-11, 1993*
37. Korn AP. *Management of abnormal cervical/vaginal pap smears. Medscape General Medicine (serial online) 1996 March; 1(1) : [12 screens]. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/408796>*
38. Nanda K, et al. *Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med 2000; 132(10): 810-9.*
39. Fahey MT, Irwing L, Macaskill P. *Meta-analysis of pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995; 141(7): 680-9.*

40..Coppleson M. Control of carcinoma of cervix by exfoliative cytology screening. *Gynecologic Oncology* vol:1, 34:543, 1992.

41.Gonzalez Sanchez JL,Perez Guerrero C, Celorio Aguilera G, Chavez Barambila J,Rios Montiel FA.(Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy) *Ginecol Obstet Mex.* 1998 Aug; 66: 330-4.Spanish.PMID: 9745194(Pubmed-indexed for MEDLINE)

42. Baldauf JJ, Ritter J. Comparison of the risk of cytologic surveillance of women with a typical cells or low grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;76(2): 193-9.

43.Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. (Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management) *Minerva Ginecol.* 2002 Jun; 54(3) : 263-9.Italian

44. Lynge E, Poll P. Incidence of cervical cancer following negative smear. A cohort study from Maribo Country, Denmark. *Am J Epidemiol* 1986; 124(3): 345-52.

45. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. İnvaziv serviks kanseri.In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Klinik Jinekolojik Onkoloji.* 6th ed. Ankara:Güneş Kitabevi, 2003. p. 53-111.

46. Nash JD, Burke TW, Hoskins WJ. Biologic course of cervical human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 1987; 69(2): 160-2.

47 Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long- term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67(5):665-9.

48. Margariti PA, Balsamo G, Gullotta G, Rabitti C, Valle D, Mancuso S.Institute of Gynaecology and Obstetrics, Catholic University of Sacred Heart, Rome,Italy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19(3):253-6.

49. Nordland K, Skjeldestad FE, Hagen B. *Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005 Jan 20;125(2):167-9
50. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Feb 10;106(2):214-8
51. Brun JL, Youbi A, Hocke C. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002 Oct;31(6):558-64
52. Nellemann G, Abrahamsson LO. PMID: 3570407 [PubMed - indexed for MEDLINE] *Ugeskr Laeger.* 1998 Sep 28;160(40):5783-6.
53. Pawel Siekierski B, Tyminska A, Sikora S, Dembowiecka-Ochman J.
Ze Szpitala Polozniczo-Ginekologiczny sw. Zofii w Warszawie. Przegl Lek. 1999;56(1):68-71.
54. Sidney H, Mage G, Bruhat MA. *Polyclinique gynecologique obstetrique, medicine de la reproduction, Universite Clermont-Ferrand I, France. Rev Prat.* 1990 Jan 1;40(1):12-8.
55. *S Afr Med J.* 2012 Nov 22;103(1):34-9. doi: 10.7196/samj.6124. *Incidence of cytological abnormalities within 24 months of a normal cervical smear in Soweto, South Africa* Adam Y, McIntyre JA, De Bruyn G.
56. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Sep;106(3):206-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.04.003. Epub 2009 Jun 21. *Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group.*
57. *Indian J Public Health.* 2012 Jul-Sep;56(3):204-9. doi: 10.4103/0019-557X.104233. *A cyto-epidemiological study on married women in reproductive age group (15-49 years) regarding reproductive tract infection in a rural community of West Bengal.* Yasmin S, Mukherjee A.

