

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

NORMAL DIŞI PAP SMEAR SONUÇLARININ  
SIKLIĞI VE KOLPOSKOPİ SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EROL ARSLAN

İstanbul - 2012

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

NORMAL DIŞI PAP SMEAR SONUÇLARININ  
SIKLIĞI VE KOLPOSKOPİ SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EROL ARSLAN

Danışman  
Op.Dr. HALENUR BOZDAĞ

İstanbul - 2012

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca kendisinden çok Őey öğrendiğim klinik Őefim sayın Doç. Dr. Necdet Süer'e,

Klinik içi rotasyonlarım sırasında bana emeği geçen klinik Őeflerimizden sayın Doç. Dr. NeŐe Yücel'e; Őef yardımcılarımız sayın Doç. Dr. Kadir Güzin, Doç. Dr. Gökhan Göynüner ve Op. Dr. Cemalettin Özarpacı'ya

Tezimin hazırlığı aşamasında bana yardımcı olan sayın Op. Dr. Halenur Bozdağ'a,

Bana emeği geçen bütün uzmanlarıma

Teşekkür ederim.

Dr. Erol ARSLAN

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SERVİKS ANATOMİSİ.....	3
2.2. SERVİKSİN HİSTOLOJİSİ.....	5
2.3. SKUAMOZ METAPLAZİ.....	9
2.4. METAPLAZİK EVRELER .....	10
2.5. METAPLAZİ EVRELERİNİN KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜMLERİ.....	11
2.6. METAPLAZİNİN ÖNEMİ .....	11
2.7. SERVİKSİN SELİM LEZYONLARI.....	12
2.7.1. Servikal Enfeksiyonlar .....	12
2.7.2. Servikal Polipler .....	12
2.7.3. Servikal Kistler .....	13
2.7.4. Servikal Papillomlar .....	13
2.7.5. Servikal Leiomyomlar .....	13
2.8. SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI .....	13
2.8.1. Epidemiyoloji .....	13
2.8.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) .....	14
2.8.3. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Histolojisi.....	14
2.9. BETHESDA SINIFLAMASI.....	16
2.10. SİTOLOJİK ANORMALLİKLER.....	18

2.10.1. ASC .....	18
2.10.2. Atipik Glandüler Hücreler (AGC).....	21
2.10.3. LGSIL.....	21
<b>3. SERVİKS KANSERİ TARAMA YÖNTEMLERİ.....</b>	<b>23</b>
3.1. PAP SMEAR.....	23
3.2. SIVI BAZLI TEKNİKLER.....	27
3.3. ASETİK ASİT TESTİ (VİA/VİAM) .....	27
3.4. HPV TİPLEMESİ.....	28
3.5. KOLPOSKOPİ.....	28
<b>4. SERVİKS KANSERİ.....</b>	<b>34</b>
4.1. EPİDOMİYOLOJİ .....	34
4.2. SERVİKS KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ .....	35
4.2.1. Human Papillomavirus İnfeksiyonu .....	35
4.2.2. Düşük Sosyoekonomik Düzey .....	36
4.2.3. Sigara İçilmesi .....	36
4.2.4. Doğum ve Kontrasepsiyon Yöntemleri .....	36
4.2.5. Cinsel Aktivite.....	37
<b>5. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>38</b>
5.1. HASTA SEÇİMİ .....	38
5.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME .....	39
5.3. KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ .....	39
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>55</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>

## KISALTMALAR

- A.B.D.** : Amerika Birleşik Devletleri
- AGC** : Atypical Glanduler cells (anormal glanduler hücreler).
- ASC-H** : Atypical Squamous Cells-can not exclude HSIL (yüksek grade lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri).
- ASCUS** : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (anlamı saptanamayan anormal yassı epitel hücreleri).
- CIN** : Cervical Intraepitelial Neoplasm.
- CIS** : Carcinoma In Situ.
- ECC** : Endo Cervical Curettage
- HGSIL** : High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (yüksek grade’li yassı epitel lezyonları)
- HPV** : Human Papilloma Viruses
- LGSIL** : Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions (düşük grade’li yassı epitel lezyonları).
- SCJ** : Squamo Columnar Junction.
- WHO** : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Reid kolposkopik index .....	32
<b>Tablo 2:</b> Anormal sitolojilerin dağılımı .....	41
<b>Tablo 3:</b> LGSIL'lerin kontrol smear sonuçları .....	43
<b>Tablo 4:</b> Anormal sitolojili kadınlarda yapılan takip protokolleri. ....	46
<b>Tablo 5:</b> Anormal sitolojik tanıların kolposkopik biyopsi ile kanıtlanmış pozitif prediktif değerleri (PPD).....	47

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> Serviksin anatomisi .....	4
<b>Şekil 2:</b> Çok katlı yassı epitel .....	5
<b>Şekil 3:</b> Kolumnar epitel.....	6
<b>Şekil 4:</b> Kolumnar epiteldeki kript yapısı.....	6
<b>Şekil 5:</b> Skuamo-kolumnar bileşke.....	7
<b>Şekil 6:</b> Skuamokolumnar bileşke (SKB) yerleşimi.....	8
<b>Şekil 7:</b> Skuamoz metaplastik epitelin gelişimi.....	9
<b>Şekil 8:</b> Servikal intraepitelyal neoplazi sınıflaması .....	16
<b>Şekil 9:</b> ASCUS için yönetim stratejisi .....	20
<b>Şekil 10:</b> Sitolojik sınıflama sistemlerinin karşılaştırılması.....	22
<b>Şekil 11:</b> Değerlendirme için yeterli kriterleri oluşturan 8779 hastanın sitolojik olarak normal / anormal dağılımı.....	40
<b>Şekil 12:</b> Anormal gelen sitolojilerin %64 ünden fazlası ASCUS olarak gelmiştir. ASCUS / LGSIL oranı 2 den fazla idi. ....	41
<b>Şekil 13:</b> Takibe gelen ASCUS lu hastaların takibinde kullanılan kontrol smear ve histopatolojik tanı yöntemi eşit derecede tercih edilmiştir. ....	42
<b>Şekil 14:</b> ASCUS'lu hastaların histopatoloji sonuçları .....	43
<b>Şekil 15:</b> Smear sonucu LGSIL gelen bir kadında CIN II/III gelme oranı %14 olarak bulundu. ....	44
<b>Şekil 16:</b> Smear sonucu ASC-H gelen kadınlarda CIN II/III gelme oranı %50 olarak bulundu. ASC-H'lı bir kadının preinvaziv bir lezyona sahip olmama ihtimali %30 olarak saptandı. ....	45
<b>Şekil 17:</b> Smear sonucu HGSIL gelen kadınların CIN II/III'e sahip olma oranları %90'a yakın bulundu. Ayrıca böyle bir kadının en azından CIN I'e sahip olma oranı %100 idi. ....	45
<b>Şekil 18:</b> Özellikle HGSIL ve AGC'lerin hepsinde histopatoloji tayinine gidilirken, ASCUS'larda bu oran neredeyse yarı yarıya biopsi ve kontrol smear şeklinde idi. ....	46
<b>Şekil 19:</b> Biopsi sonucu en yüksek CIN II/III gelme oranı %87,5 oranıyla HGSIL'a aitti, onu %50 oranıyla ASC-H tanıli sitolojiler takip ediyordu.....	47

## ÖZET

Hastanemize 1 Ocak 2011 ile 1 Ocak 2012 tarihleri arasında smear yaptırmak üzere başvurmuş smear alınması sırasında gebe olmayan ve daha önce çeşitli nedenlere bağlı histerektomi operasyonu geçirmemiş 18-60 yaş arasındaki 8867 kadının smear sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Buradan bir yıl içinde İstanbul'daki bir eğitim araştırma hastanesine smear testi yaptırmak üzere başvuran popülasyondaki anormal sitolojik tanılarının oranı hesaplandı. Ardından ileri tanı için kolposkopik biopsi yapılan hastaların sonuçları yine retrospektif olarak smear sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

2011 yılı içinde hastanemize smear yaptırmak üzere başvuran 18-60 yaş arasındaki kadınların anormal sitolojik bir sonuca sahip olma oranı %4.7 olarak bulundu. Yetersiz gelen smear oranı %1 idi. Anormal sitolojilerin %64'ünü ASCUS, %28'ini LGSIL, %3.4'ünü ASC-H, %2.4'ünü HGSIL, %1.7'sini AGC ve %0.2'sini invazif karsinom oluşturmaktaydı.

Kolposkopik biopsi ile tanı konan ve çalışma hazırlandığı sırada sonuçları elde edilen 161 hastanın biopsi öncesi sitolojik tanıları değerlendirildiğinde bu çalışmada Pap-smearın PPD'si 0.51 olarak bulundu. Özellikle HGSIL ve ASC-H sitolojik tanıları kadınların preinvazif bir lezyona sahip olma olasılıkları oldukça yüksek bulundu. Çalışmamızda smear sonucu negatif olan kadınlara herhangi bir histolojik işlem yapılmadığından sensitivite, spesifite ve NPD hesaplanamamıştır.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the prevalence of women with abnormal cytology and compare the results of abnormal cytology by colposcopic biopsy.

**Material and Method:** This is a retrospective study. The 8859 women who applied our hospital for pap-smear testing between the duration of 01.01.2011 and 01.01.2012 were evaluated. Pregnant patients and women who had prior hysterectomy were excluded. Either colposcopic biopsy or repeat cytology were implemented to women who had abnormal cytology.

**Results:** Of those 8859 women, 88 patients' cytology result came as insufficient for evaluation (1%). From 8771 women who had sufficient sample for evaluation, 8356 of them had normal cytology results (%95.3). 415 women had abnormal cytology. Of those 415 women, 267 of them had ASCUS (64.3%), 116 had LGSIL (28%), 14 had ASC-H (3.4%), 10 had HGSIL (2,4%), 7 had AGC (1.7%), and 1 had invasive ca (0.2%).

162 women that had abnormal cytology did not have follow up in our hospital. Of those 161 women with ASCUS, 78 of them underwent repeat cytology and 83 underwent colposcopic biopsy. Due to histopathology 40.3% of them had at least CIN I. Of those 58 women with LGSIL that underwent colposcopic biopsy, 32 had at least CIN I (55%). 50% of women with ASC-H had CIN II/III. All of women with HGSIL had at least CIN I and 87,5% of them CIN II/III. Of those 3 women with AGC that underwent colposcopic biopsy 66% of them had CIN I.

**Conclusion:** Pap-smear may predict the preinvasive lesions of the cervix uteri with 51% probability and especially high grade cytology results as ASC-H and HGSIL have to be evaluated by histopathology.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri halen dünyada en sık görülen jinekolojik malignite olup, vakaların büyük çoğunluğu HPV enfeksiyonu sonucu gelişen ve zaman içinde invaziv kansere dönüşen intraepitelyal lezyonlar sonucunda olmaktadır. Bütün dünya genelinde serviks kanseri kadınlarda en sık görülen 3. kanser olup 2008 yılında 529.800 kadın serviks kanseri tanısını almış (yeni kanser tanısı konanların %9'u) ve aynı yıl içinde 275.100 kadın (tüm kansere bağlı ölümlerin %8'i) serviks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmişti (1). Bununla beraber yeni tanı konmuş bu vakaların ve serviks kanserine bağlı bu ölümlerin %85' inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmekte. Gelişmiş ülkelerin başında gelen ve sağlıkla ilgili istatistiklerin özenli bir şekilde tutulduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılı itibariyle serviks kanseri tanısı konması beklenen kadın sayısı 12.170 ve serviks kanserine bağlı ölüm 4.220 kişi olarak tahmin edilmektedir (2). Buna karşın dünyanın en kalabalık 2. nüfusuna sahip Hindistan'da 2008 yılında serviks kanserine bağlı olarak 77.100 kadın ölmüştür (serviks kanserine bağlı tüm dünyadaki ölümlerin %27'si) (3). 2002 yılında yapılan bir çalışmada aynı yıl içinde Türkiye'de beklenen serviks kanseri insidansı yüz binde 4,5'tir, aynı yıl içinde 1364 yeni serviks kanseri vakası ve serviks kanserine bağlı 726 ölüm olması beklenmekte idi (4).

Diğer jinekolojik maligniteler ile karşılaştırıldığında serviks kanseri daha genç yaşlarda görülmektedir. Bundan dolayı serviks kanseri taramasına adolesan ve genç erişkinlerde başlanması gerekmektedir. 1940 yılında Papanicolou tarafından bulunan Pap-smear testi halen en çok kullanılan tarama testidir ve özellikle gelişmiş ülkelerde yeni tanı konmuş invaziv serviks kanseri sayısını ve buna bağlı ölümleri erken tanı

ve tedaviye olanak sağlaması nedeniyle önemli ölçüde azaltmıştır. Buna karşın Pap-smearın servikal neoplazileri saptamadaki duyarlılığı bazı kaynaklarda % 50 olarak verilmiştir (5). Bu aşamada smearda şüpheli lezyonların (özellikle ASCUS) yakın takibi ve bu amaçla; HPV tiplemesi, 4-6 ay sonra smear tekrarı ya da erken tanı imkanı sağlayan kolposkopi yapılması önerilmektedir.

Biz bu çalışma ile Türkiye'nin en büyük şehrinde geniş bir popülasyona hizmet veren Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bir yıllık bir süreç içinde Pap-smear yaptırmak üzere başvuran kadınlardaki anormal Pap-smear yüzdesini saptayıp, kolposkopi sonuçları ile uyumunu araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

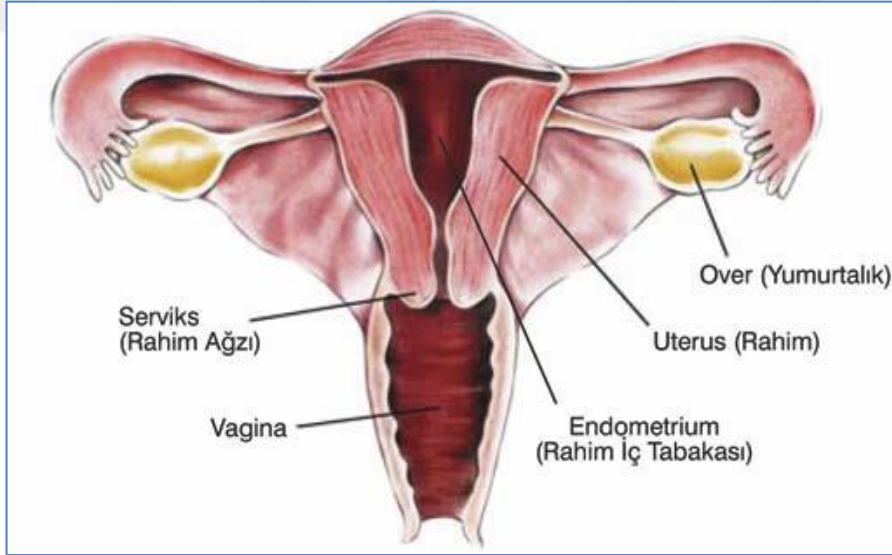
### 2.1. SERVİKS ANATOMİSİ

Serviks, uterusun en alt kısmı olup, ön duvarın üst sonlanım noktasından vajinaya doğru uzanır. Uzunluğu 2-4 cm ve genişliği 2,5 cm olup üst kısım portio supravajinalis olarak adlandırılır ve vajinanın üstünde kalır. Vajinanın içine uzanan alt kısma ise portio vajinalis adı verilmektedir. Supravajinalisin uterus korpusu ile birleştiği açıklığa internal os denilirken, vajinal kısmın vajinaya açıldığı açıklığa eksternal os adı verilmektedir. Vajinal muayene sırasında spekulum aracılığıyla görülebilen serviks kısmı eksternal osun dış kısmını teşkil edip ektoserviks ismini almaktadır. Buna karşın spekulum muayenesi sırasında gözle görülemeyen serviksin iç kısmı endoserviks adını alır. Serviksin portio vajinalis kısmını çevreleyen vajinanın üst kısmına forniks adı verilip, sırasıyla serviks ile ön, arka ve yan vajen duvarı arasındaki kısımlar; anterior, posterior ve lateral vajinal forniks adını almaktadır (Şekil1).

Serviksin boyutu ve servikal kanalın genişliği yaşa, pariteye ve hormonal duruma göre değişkenlik göstermektedir. Multiparlarda serviks daha büyük olup eksternal os geniş, enine bir yarık gibi görülmektedir, buna karşın nulliplarlarda serviks 2,5-3 cm uzunluğundadır ve eksternal os küçük iğne deliği kadar bir açıklığa benzer. Doğum yapmışlarda büyüyen serviks menapozda hormonal desteğin azalmasıyla beraber tekrar küçülür. Serviksin şekli için silindirik, konik ya da fiçi

şeklinde gibi tanımlamalar kullanılmakla birlikte özellikle histerektomi örnekleri incelendiğinde birçok varyasyonu görülebilmektedir.

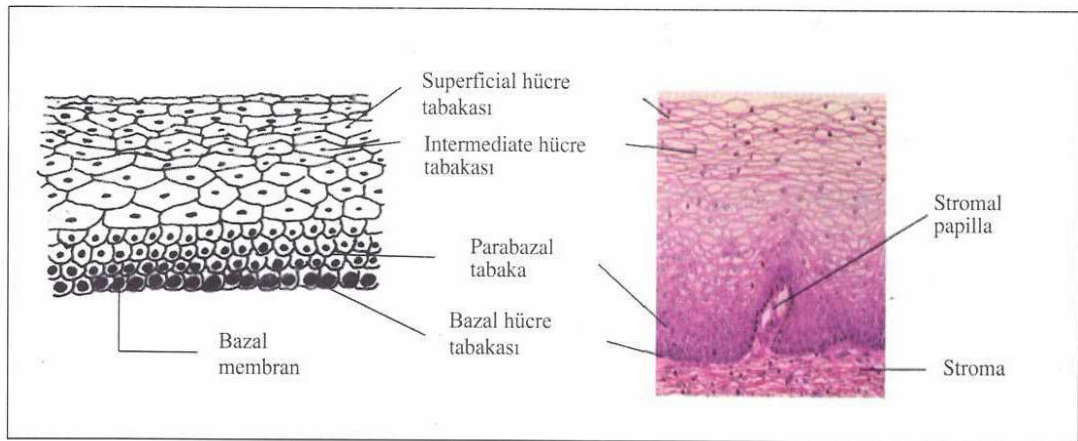
Serviks az miktarda düz kas (%10) buna karşın yoğun olarak fibröz bağ dokusu içerir. Serviksin yoğun fibro-muskuler stromasının içinden serviksin arter, ven, lenfatik damarları ve sinirleri geçer. Serviksin arteriyel beslenmesi internal iliak arterden ayrılan uterin arterin servikal ve vajinal dalları aracılığıyla olur ve bu arterler serviksin dış kısmından saat 3 ve 9 hizasında aşağı doğru inerler. Venler arterlere paralel uzanım gösterir ve serviksin venleri internal iliak (hipogastrik) vene dökülürler. Serviksin lenfatikleri ise common iliak, internal iliak, eksternal iliak, obturator ve parametrial lenf nodlarına drene olurlar. Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan kaynaklanıp özellikle endoserviksde yoğun şekilde bulunmakta buna karşın ektoserviksin sinir dağılımı nispeten seyrekdir. Bundan dolayı ektoserviksi ilgilendiren biyopsi alınması ya da kriyoterapi gibi işlemler anestezişiz yapılabilirken endoservikstekki yoğun sinirsel ağ nedeniyle bu bölgeye yapılan müdahaleler fenalık hissi, terleme ve bayılmaya yol açabilecek ağrı şokuna neden olabilmektedir (6).



**Şekil 1:** Serviksin anatomisi

## 2.2. SERVİKSİN HİSTOLOJİSİ

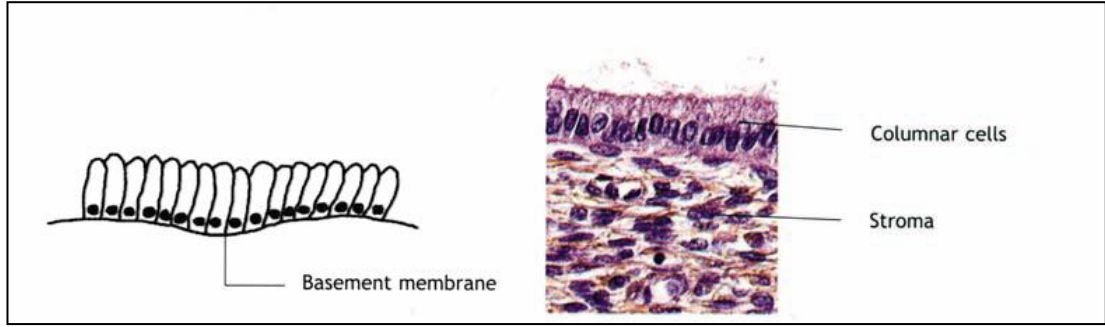
Anatomik olarak iki kısımda incelediğimiz serviks, histolojik olarak da iki tip epitel ile kaplıdır; serviksin distal kısmı non-keratinize çok katlı yassı epitel ile buna karşın proksimal kısmı kolumnar epitel ile döşelidir. Bu iki epitelin birleştiği yer skuamokolumnar bileşke ya da transformasyon zonu olarak da bilinmektedir. Ektoserviksin büyük bir kısmını kaplayan skuamoz epitel glikojen içeriği bakımından zengindir ve 15-20 tabakalı hücrelerden oluşur, opak ve inspeksiyonda soluk pembe renkli olarak görülür (Şekil 2). Bu non-keratinize çok katlı skuamoz epitel büyük nükleuslu küçük sitoplazmalı yuvarlak bazal hücrelerden oluşan ve koyu boyanan tek tabakalı bir bazal membrana sahiptir ve bu membran aracılığıyla altındaki servikal stromadan ayrılır. Bazal membran hücreleri parabazal, intermediate ve süperfasiyal tabakaları üretmek üzere reproduktif dönemde bölünür ve çoğalır ancak postmenapozal dönemde epitel hücreler parabazal hücrelerden ötesine farklılaşamazlar ve buna bağlı olarak skuamoz epitel postmenapozal kadında ince ve atrofik hale gelir. Öte yandan üreme çağındaki bir kadında bazal tabakadan süperfasiyale doğru gittikçe hücrelerin sitoplazmalarında artış ve çekirdek büyüklüğünde nispi azalma görülmektedir. İyodin glikojenle kolayca boyandığından, intermediate ve süperfasiyal hücrelerdeki yoğun sitoplazmik glikojen nedeniyle ektoservikse lügol uygulanması bu bölgenin kahverengi ya da siyah renk değişimiyle sonuçlanır.



**Şekil 2:** Çok katlı yassı epitel

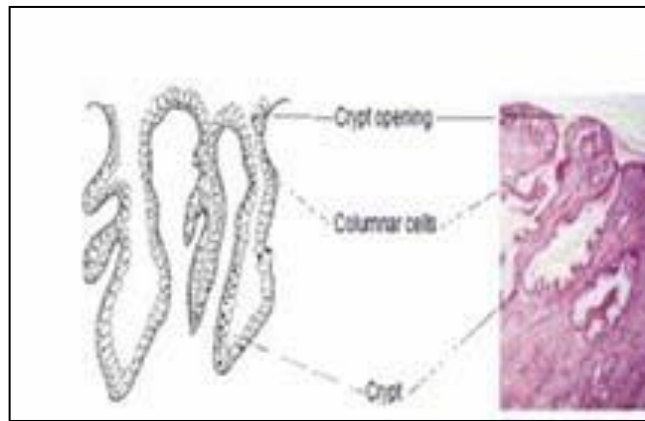
Ektoserviksi örten çok tabakalı skuamoz epitelin aksine endoserviksi örten kolumnar epitel tek hücre tabakasından oluşmuştur ve çekirdekleri koyu boyanır (şekil 3). Tek hücre tabakasından oluşmuş bir epitel olması nedeniyle de

inspeksiyonda aslında damarlı yapısından dolayı kırmızı görünen servikal stromadır. Bunun dışında skuamoz epitelden farklı olarak kolumnar epitel hücre sitoplazmalarında glikojen bulunmadığından lügol ile boyanmasında ektoservikste oluşan kahverengi-siyah renk değişimi izlenmez bunun yerine normal renginden belli belirsiz bir bozulma gözlenir.



**Şekil 3:** Kolumnar epitel

Kolumnar epitel, servikal kanal içinde düz bir uzanım göstermeyip multiple longitudinal projeksiyonlar ile stroma içine uzanımlar gösterir ve bu endoservikal kript (endoservikal gland) formasyonu ile sonuçlanır (Şekil 4). Kolumnar hücreler serviks ve vajinayı ıslatan mukus salgırlar. Kolumnar epitelin sınırlarını üstte uterus korpusunu örten endometrial epitel aşağıda skuamokolumnar bileşkede skuamoz epitel oluşturur. Bazı kadınlarda inspeksiyon sırasında görülen ve polip adı verilen kırmızı renkli solid kitle esasında kolumnar epitelin lokalize proliferasyonu sonucu oluşmaktadır.



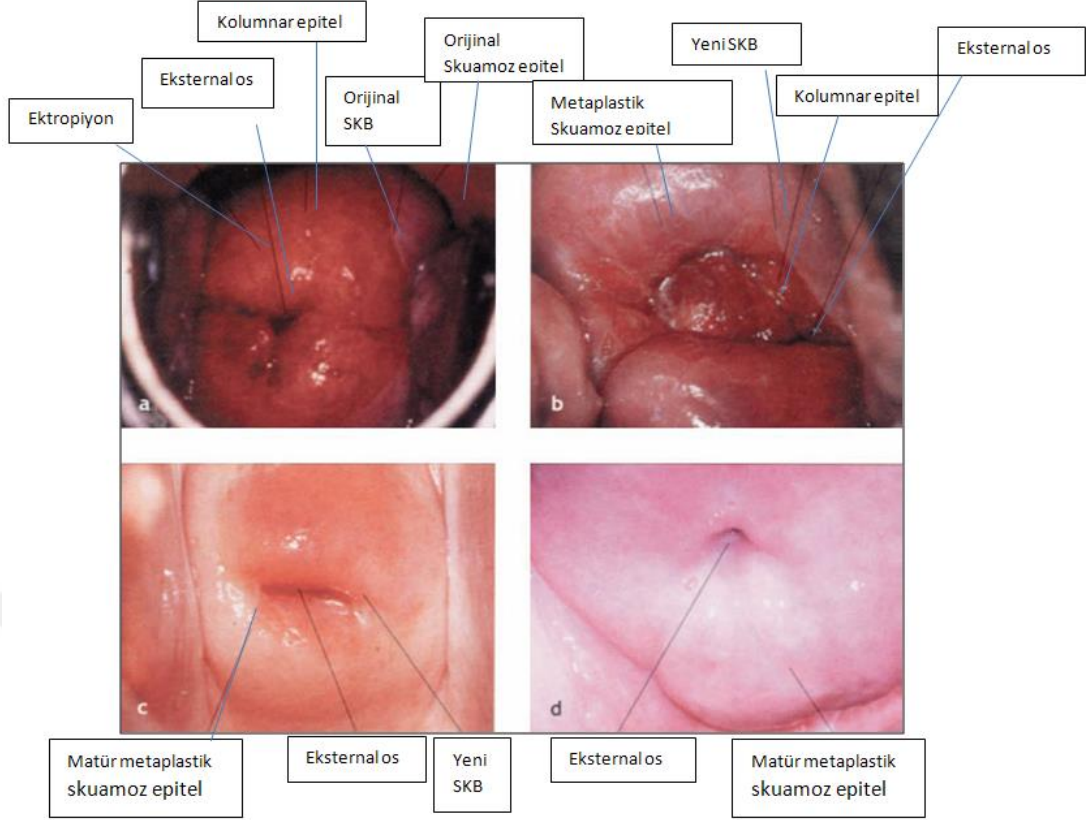
**Şekil 4:** Kolumnar epiteldeki kript yapısı

Skvamokolumnar bileşke, skuamoz epitel ile kolumnar epitelin karşılaştığı noktaya verilen isimdir ve keskin bir sınır olarak dikkati çeker (Şekil 5).



**Şekil 5:** Skuamo-kolumnar bileşke

Skvamokolumnar bileşkenin servikal kanal içindeki yerleşimi ve eksternal osal olan uzaklığı; yaş, hormonal durum (puberte öncesi, reproduktif dönem, menapoz, gebelik) ve parite başta olmak üzere birçok faktörden etkilenir (Şekil 6). Daha önce de belirttiğimiz üzere kadınlık hormonlarının düşük seviyelerde olduğu puberte öncesi ve menapoz sonrası serviks, doğurganlık çağındakine göre küçüktür ve skuamokolumnar bileşke eksternal osta veya ona çok yakın konumdadır. Puberteden sonra artan östrojen düzeyleri ile birlikte büyüyen servikte skuamokolumnar bileşke ektoserviksten uzağa doğru yer değiştirir aynı durum östrojenin yüksek düzeylerde olduğu gebelik için de geçerlidir. Ayrıca büyüyen servikal kanal da ektoservikte bulunan kolumnar epitelin ön ve arka dudaklardan dışa dönmesine yol açar ve bu durum ektropiyon veya ektopi ile sonuçlanmaktadır. İnspeksiyonda ektropiyon kırmızı renkli ektoserviks olarak izlenir (6).



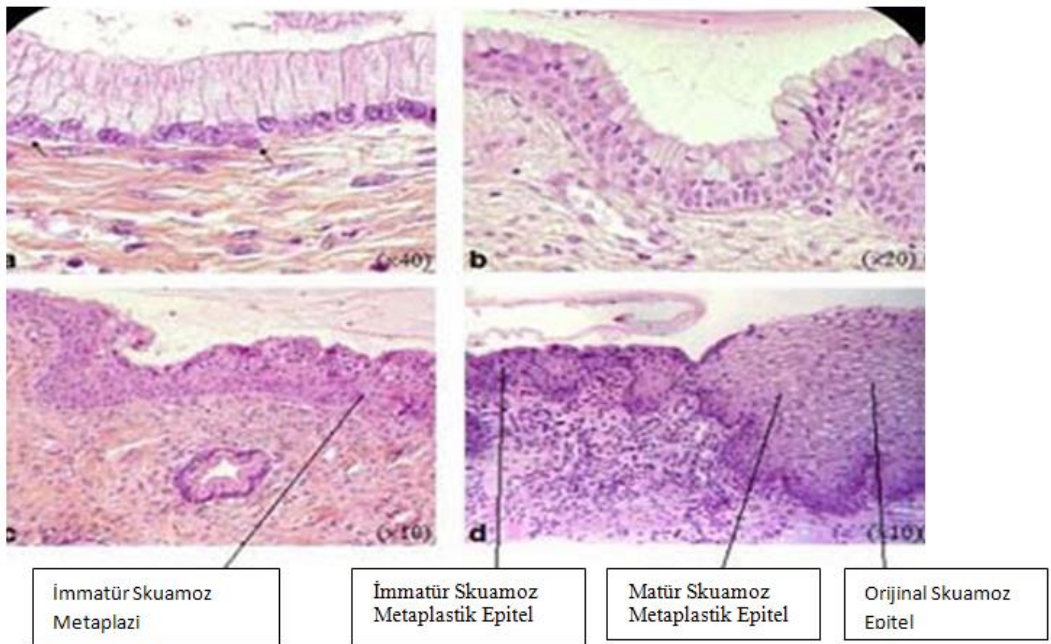
**Şekil 6:** Skuamokolumnar bileşke (SKB) yerleşimi

- Erken reproduktif yaş grubunda, genç bir kadında orijinal skuamokolumnar bileşke (SKB). SKB eksternal osun uzakta yer almaktadır. Ektoserviksini çoğunu kaplayan, dışa dönük ve ektropiyon oluşturan kolumnar epitelin varlığı
- Yeni SKB, 30 yaşındaki kadında eksternal osun çok daha yakınına taşınmıştır. SKB %5 asetik asit uygulamasından sonra yeni SKB'ye komşu immatür metaplastik skuamoz epitelin varlığına bağlı olarak ayrı, beyaz bir çizgi olarak görülmektedir.
- Perimenapozal bir kadında yeni SKB eksternal osta bulunmaktadır.
- Postmenapozal bir kadında yeni SKB görülebilir değil ve endoservikse çekilmiştir. Matür metaplastik skuamoz epitel ektoserviksini çoğunu kaplıyor.

### 2.3. SKUAMUZ METAPLAZİ

Eversiyone uğramış kolumnar epitelin yerine skuamoz epitelyumun geçmesi skuamoz metaplazi olarak bilinmektedir. Bu olay, fiziksel, kimyasal veya enflamatuar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen benign bir hadisedir. Vajinal ortam reproduktif hayat boyunca ve gebeliklerde asidik bir ortamdır. Asiditenin skuamoz metaplazide rolü vardır. Asidite ile destrüksiyona uğrayan kolumnar epitelin yerine metaplastik skuamoz epitel şekillenir. Kolumnar epitelin asiditeye maruziyeti subkolumnar rezerv hücrelerini uyarır. Bu hücreler prolifer ve hiperplaziye uğrayarak metaplastik hücreleri oluştururlar.

Metaplastik süreçte, kuboidal şekilli, andifferansiye subkolumnar hücrelere gerek vardır (Şekil 7). Bu hücrelerin kaynağı bilinmemekle birlikte, asiditeye maruziyet neticesinde kolumnar epitelden geliştikleri görüşü yaygındır.



**Şekil 7:** Skuamoz metaplastik epitelin gelişimi

- Oklar subkolumnar rezerv hücrelerin ortaya çıkışını göstermektedir.
- Rezerv hücreleri üstteki kolumnar epitel tabakasının altında iki sıra halinde rezerv hücre hiperplazisi oluşturmak için çoğalırlar.
- Rezerv hücreleri immatür skuamoz metaplastik epitel oluşturmak için çoğalmaya devam eder ve farklılaşırlar. Glikojen yapım belirtisi yok.
- Matür skuamoz metaplastik epitel orijinal skuamoz epitelden pratik olarak ayrılamaz.

Skuamoz metaplazi geri dönüşsüz bir süreçtir. Epitel bir daha kolumnar epitele dönüşmez. Serviksteki metaplazi, kolumnar epitelin direkt skuamoz epitele dönmeyip önce rezerv hücrelere yer bırakmalarından dolayı indirekt metaplazi olarak da adlandırılır. Metaplastik süreç farklı alanlarda farklı hızlarda seyrederek ve bu da kolumnar epitel içerisinde metaplastik epitel alanları şeklinde görülür. İmmatür metaplastik hücreler yeni skuamo-kolumnar bileşkeye bitişik görülürken, matür metaplastik hücreler orijinal skuamokolumnar bileşkeye yakın bulunur. İmmatür metaplastik skuamoz epitelten sonra gelişim iki aşamada olur. Büyük çoğunlukta glikojen içeren matür metaplastik hücrelere dönüşüm görülürken, az oranda da atipik, displastik dönüşüm görülebilir.

Onkojenik HPV virüslerinin immatür epiteli persistan enfeksiyonu ile atipik gelişim görülür. Bu hücrelerin kontrolsüz büyüme ve proliferasyonu anormal displastik epitele neden olabilir. Bunların bir kısmı normale gerileyebilirken, bir kısmı da persiste edebilir veya invaziv kansere ilerleyebilir (6).

#### **2.4. METAPLAZİK EVRELER (7)**

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

**Evre II:** Subsilyndirik 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.

**Evre III:** Tek sıralı bazal hücre tabakası belirginleşir; bunun üstünde çok sıralı, uniform, sitoplazmaları daha eozinofilik, 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 görülen bu evre immatür skuamoz metaplazi evresi olarak adlandırılır.

**Evre IV:** Farklılaşma ve matürasyon olayı ilerledikçe, orijinal yerli yassı epitele daha çok benzeyen bir yassı epitel ortaya çıkar: ‘‘Matür Skuamoz Metaplazi’’.

## 2.5. METAPLAZİ EVRELERİNİN KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜMLERİ (7)

Aktif metaplazi süreci boyunca, serviksin kolposkopik görünümü de sürekli bir değişim hali içindedir. Serviksin, bu değişim sırasındaki kolposkopik görünümü de evrelere ayrılmıştır.

**Evre I:** Üzüm salkımı gibi görünen epitel villusu belirgin şekilde soluk renkli bir görünüm alır. Çünkü yüzey epiteli, tek sıralılıktan çok sıralılığa geçerken şeffaflığını yitirir ve stromal kapillerlerin kırmızı rengi görünmez olur.

**Evre II:** Yeni yassı epitel oluştuğunda, yüzeyin düzgünlüğü artar, fakat orijinal villus yapısı halen bozulmamıştır.

**Evre III ve IV:** Villusların kaynaşması tamamlanmıştır ve yüzey tamamen düzgün gözüktür.

## 2.6. METAPLAZİNİN ÖNEMİ

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 vajinada ne bulursa fagosite eder. Şu halde yassı epitel metaplazisinin erken dönemleri, yani aktif silindirik hücrelerin transformasyonunun en yoğun olduğu sıralar, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada vajinada bir mutajen (viral partiküller gibi) bulunduğu takdirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşme olabilecektir. Bu, yeni viral DNA ile birleşmiş metaplastik olay; atipik metaplazi olarak da adlandırılmaktadır (7).

## 2.7. SERVİKSİN SELİM LEZYONLARI

### 2.7.1. Servikal Enfeksiyonlar

Servisit adı verilen serviksın enfeksiyonu serviksın mukoza ve submukozasının inflamasyonu ile karakterizedir ve erişkin yaştaki kadınların yarısına yakını etkilemektedir. En sık karşılaşılan etkenler klamidy ve gonore gibi cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalardır. Bunun dışında herpes simleks, HPV, trichomonas diğer etkenler olarak sayılabilir. Genellikle risk altındaki kadınlar şunlardır:

- 1) yüksek riskli seksüel davranış
- 2) cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü
- 3) çok sayıda cinsel partner
- 4) erken yaşta cinsel ilişki
- 5) partnerin çok sayıda kişiyle cinsel ilişki öyküsü

Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte en sık karşılaşılan semptomlar; anormal vajinal kanama (cinsel ilişki sonrası ya da menstrüel periyod arasında), bazen kötü kokulu da olabilen vajinal akıntı, cinsel ilişki sırasında ağrı, pelviste baskı hissi, inspeksiyonda serviksın kırmızı inflame görülmesi sayılabilir. Bu gibi durumlarda tedaviye başlamadan önce özellikle klamidy ve gonore açısından kültür yapılması, tedavi sonrası pap-smear testi ve gerekirse kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılması gerekmektedir. Tedavi ise; gonore, klamidy ve diğer bakteriyel etkenlerde antibiyotik verilmesi, HSV enfeksiyonunda antiviral kullanılması buna karşın peri ya da postmenapozal kadınlarda hormonal terapi (östrojen ve progesteron) kullanılmasıdır. Bu tedavilere dirençli vakalarda ve kronik servisit halinde ise tedavide; kriyoterapi, elektrokoterizasyon ya da lazer denenebilir (8).

### 2.7.2. Servikal Polipler

Polip serviksten ya da endoservikal kanaldaki mukoza yüzeyinden kaynaklanan tümöral gelişme olup serviksın en sık rastlanan tümörleridir. Bu kitleler endoservikal kanaldan dışarı sarkabilir ve tipik olarak non-kanseröz benign lezyonlardır. Genellikle intermenstrüel ya da post koital kanama şeklinde bulgu verirler ve yüksek

sıklıkla infekte olabilirler. Endoservikal poliplerin genellikle çok ince pedikülü vardır ve tedavide genellikle bu pedikülü döndürmek suretiyle çıkartmaktır (9). Malign değişiklik insidansı %1'den daha az olup en sık skuamoz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir (10).

### **2.7.3. Servikal Kistler**

Servikal kistlerden en sık görüleni Nabothi Kistleridir. Aseptomatik olup genellikle başka nedenlerle yapılmış transvajinal ultrason sırasında görülürler. Nabothi kistleri herhangi bir tedavi gerektirmez (9).

### **2.7.4. Servikal Papillomlar**

Serviksin portio vajinalisinde yer alan lezyonlardır. İki tipi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikte tabandan yüksek skuamoz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdir ve nedeni bilinmez. Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikte hafifçe yükseklik yapan "condylomata acuminata" dır, etiyolojisinde 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 skuamoz hücrelerin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV enfeksiyonu için tipiktir. Bu tipik hücrelere "koilosit"adı verilir. Servikte condylomata acuminatanın bulunması, serviksin skuamoz hücreli kanser riskini önemli ölçüde arttırır (8,9,10).

### **2.7.5. Servikal Leiomyomlar**

Uterusun bütün myomlarının yaklaşık %8'i servikal kaynaklıdır. Makroskopik ve mikroskopik olarak korpustakilere benzerler.

## **2.8. SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI**

### **2.8.1. Epidemiyoloji**

Serviks kanserinin çoğunlukla, serviksin premalign lezyonları olarak adlandırılan ve uzun dönem sonucunda kansere dönüşen preinvaziv patolojilerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Mikroskopik olarak hücrel atipiden, değişik

derecelerde servikal intraepitelyal neoplazilere ilerleyen bir süreci içermektedir. Bu amaçla da 1940'lerden sonra Papanicolaou'nun geliştirdiği Pap-smear testi çok önemli bir tarama testi olmuştur. Yüksek spesifitesine rağmen, özellikle düşük gradeli lezyonları tanımadaki %50'lere düşen sensitivitesi Pap-smearın dezavantajı olmaktadır (11). Buna karşın Pap-smearın kullanıma girmesiyle serviks kanseri insidansında ve mortalitesinde % 60-70'lere varan bir azalma izlenmiştir (12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Pap-smearların % 4-5'inde epitelyal anormallikler saptanmakta ve yine bu taranan tüm kadınların yaklaşık 1/200'ünde değişik derecelerde servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) saptanmaktadır (11).

### **2.8.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)**

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 skuamoz metaplazi ve matür skuamoz metaplazi gibi benign fizyolojik durumlardan oluşur. Malign potansiyel taşıyan grupta displazi ve karsinoma in situ yer alır. Displazi hafif, orta ve ağır derecelere ayrılır (7).

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 (7).

- **CIN I** Hafif displazi

- **CIN II** Orta displazi

- **CIN III** Ağır displazi ve karsinoma insituya eşdeğer kabul edildi.

### **2.8.3. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Histolojisi**

CIN, hafif displazi olarak sınıflandırılan (CIN I) iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, insitu karsinom (CIS) ve hatta invaziv karsinomla sonuçlanan intraepitelyal değişikliklerin bir sınıflamasıdır (Şekil 8). CIN lezyonlarında derecelendirme sistemi neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve hücresel atipi derecesine göre yapılır. Bu derecelendirme sistemi genelde lezyonun progresyonu ile ilişkilidir (7).

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

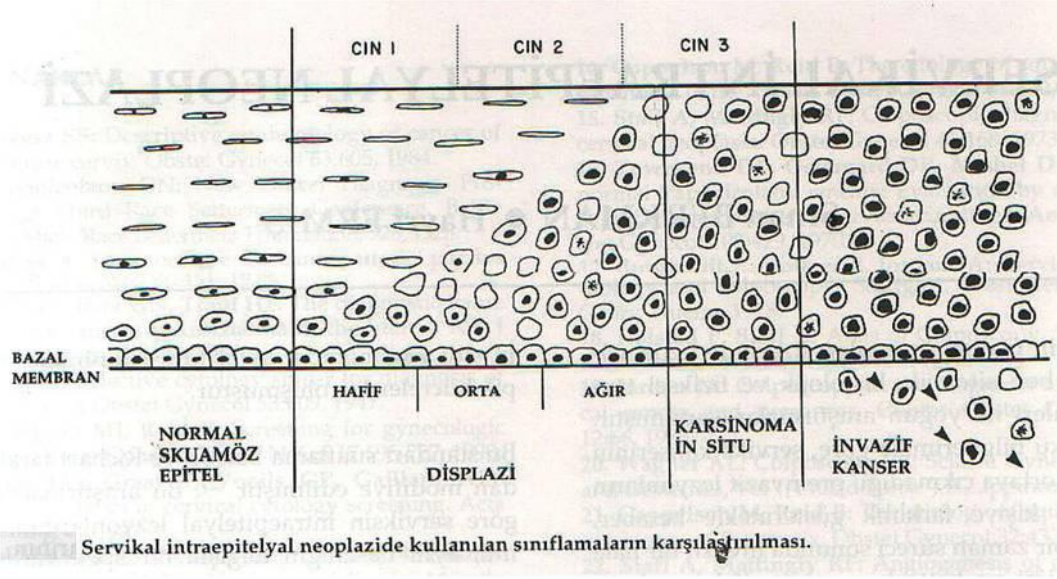
b- Epiteldeki seviyesi

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 (7).

**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 (7).

**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 (7).



**Şekil 8:** Servikal intraepitelyal neoplazi sınıflaması

## 2.9. BETHESDA SINIFLAMASI

Bethesda sınıflama sistemi servikal sitolojilerin tanısında 1988 yılında ortaya konmuş (13) ve bütün dünyada ortak ve anlaşılabilir olabilmesi amacıyla 1991 yılında revize edilmiştir (14). Buna ek olarak konuyla ilgili literatürün gözden geçirilmesi, bu konudaki uzmanların görüşlerinin alınması ve bu sınıflama sistemiyle amaçlanan değişikliklerin tartışmaya açılmasıyla şu anda kullanılan nihai Bethesda sınıflaması ortaya çıkarılmıştır (15,16).

### BETHESDA SİSTEMİ 2001

SPESİMEN TÜRÜ: Konvansiyonel Yayma (PAP Smear)/ sıvı bazlı materyal/  
diğer SPESİMEN YETERLİLİĞİ:

- Değerlendirme için yeterli (Endoservikal /transformasyon zonunun varlığı yada yokluğunu ve örneğin kalitesini etkileyen diğer faktörleri belirtiniz)

- Değerlendirme için yetersiz (Nedenini açıklayınız)

Spesimen incelemeye alınmadı ya da reddedildi (Nedenini açıklayınız)

Spesimen incelemeye alındı ancak epitelyal anormallikleri değerlendirmek için yetersiz (Nedenini açıklayınız )

### GENEL KATEGORİZASYON:

- İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından NEGATİF

- Epitelyal hücre anormalliğı

- Diğer

YORUM/ SONUÇ:

İNTRAEPİTELYAL LEZYON VEYA MALİGNİTE AÇISINDAN NEGATİF

ORGANİZMALAR:

Trichomonas vaginalis

Morfolojik olarak Candida ile uyumlu fungal organizma

Bakteriyel vajinozis düşündürtecek şekilde vajinal florada kayma

Actinomyces türleri ile uyumlu bakteriyel morfoloji

Herpes Simpleks virüs ile uyumlu hücrenel değişiklikler

DİĞER NONSPESİFİK BULGULAR:

Reaktif hücrenel değişiklikler

İnflamasyon (Tipik tamir dahil)

Radyasyon etkisi

Rahim içi araç etkisi

Histerektomi sonrası glandüler hücreler

Atrofi

DİĞER

Endometrial hücreler (>40 yaş bir kadında)

EPİTELYAL HÜCRE ANORMALLİKLERİ

Skuamoz hücre

- Atipik skuamoz hücreler

Önemi belirsiz (ASCUS)

HGSIL şüphesi (ASC-H)

- Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LGSIL)

HPV/hafif displazi /CIN I

- Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HGSIL)

(Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN II/CIN III)

- Skuamoz hücreli karsinom

Glandüler hücre

- Atipik

Endoservikal hücreler

Endometrial hücreler

Glandüler hücreler

- Atipik

Endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine

Glandüler hücreler, daha çok neoplazi lehine

- Endoservikal insitu adenokarsinom

- Adenokarsinom

Endoservikal

Endometrial

Ekstrauterin

Spesifiye edilemeyen (NOS)

DİĞER MALİGN NEOPLAZİLER:(Spesifiye ediniz)

DİĞER

Endometrial hücreler (>40 yaş bir kadında)

## **2.10. SİTOLOJİK ANORMALLİKLER**

### **2.10.1. ASC**

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2 milyon ASC Pap sürüntüsü elde edilmektedir. Genel bir terim olarak kullanılan ASC aslında ASC-US ve ASC-H olarak ikiye ayrılır.

ASC-US: Anlamı değerlendirilemeyen atipik hücreler

ASC-H: HGSIL'ın dışlanamadığı atipik hücreler.

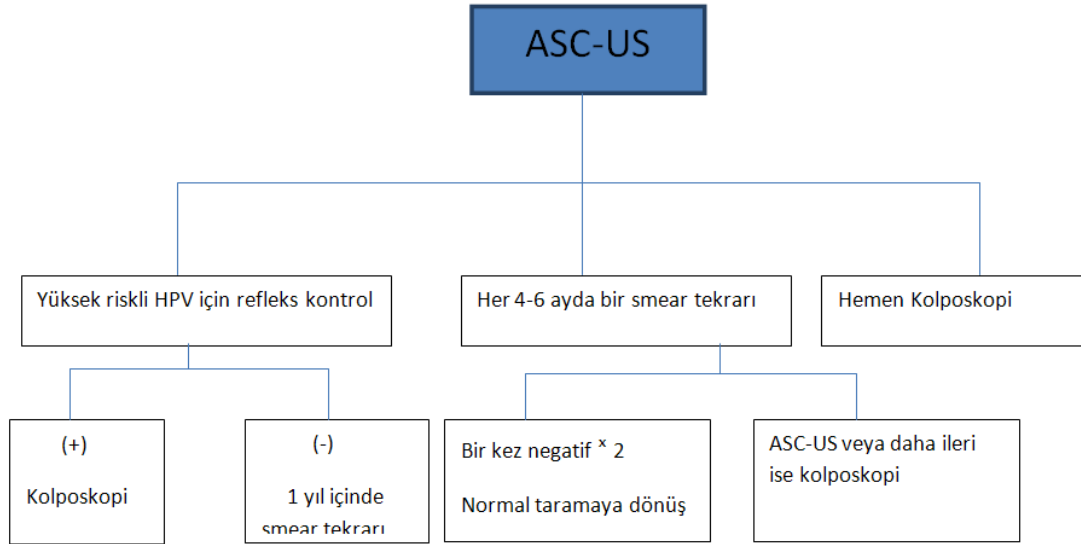
Pap smear sonucu ASC-US gelen bir kadına kolposkopik biyopsi yapılması durumunda CIN II/III'e sahip olma şansı %5 ile %17 arasındadır. ASC-H'a sahip bir kadına biyopsi yapılması durumunda ise %24-94 oranında sonuç CIN II/III gelecektir.

Pap smear sonucunun ASC-US gelmesi durumunda izlenecek yollar şekil 9'da özetlenmiştir ve şunları içerir.

1-) Yüksek riskli HPV tipleri açısından HPV testi yapılması (taranan HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Pap smear sonucu ASC-US gelen kadınların %56'sında yüksek riskli HPV testi pozitif bulunmuştur. Eğer bu ASC-US'lularda HPV pozitif saptanmışsa bu durum LGSIL eşdeğeri olarak kabul edilmeli ve bu kadınlarda bir sonraki adım kolposkopi olmalıdır. Eğer HPV testi sonucu negatifse bir sonraki adım bir yıl içinde smearın tekrarı olmalıdır.

2-) İki kere normal çıkıncaya kadar her 4-6 ayda bir smear tekrarı. Eğer tekrarlanan smear sonucu yeniden ASC-US ya da daha ileri bir patolojik tanı gelirse bir sonraki adım kolposkopi olmalıdır.

3-) Pap smear sonucu ASC-US gelen hastalarda izlenebilecek bir diğer yol da hastaya direkt kolposkopi yapılmasıdır. Bu yöntemin duyarlılığı çok yüksek olmasına rağmen özgülüğü %48 lere kadar düşebilmektedir (18).



**Şekil 9:** ASCUS için yönetim stratejisi

Yukarıda bir şemayla da özetlendiği gibi ASC-US yönetiminde izlenebilecek birkaç yol vardır. Ancak bazı özel durumlar var ki burada izlenecek yaklaşımlar farklıdır;

1-) Postmenapozal kadınlarda ASC-US'un nedeni HPV'den ziyade menapozla bağlı atrofidir bu nedenle de Pap smear sonucu ASC-US gelen postmenapozal kadınlara 1 aylık vajinal topikal östrojen uygulanır ve bu tedaviden 1 hafta sonra smear tekrarı yapılmalıdır. Eğer yeni smear sonucu negatifse 4-6 ay sonra yeniden smear yapılmalı, ikinci negatif smeardan sonra normal taramaya geçilmeli.

2-) İmmün sistem yetersizliği olan hastalarda Pap-smear sonucu ASC-US gelirse izlenecek yol direkt kolposkopiye gitmek olmalıdır.

ASC'lerin yaklaşık %5-10'unu ASC-H (HGSIL'in dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler) içermektedir. Bu terim aslında HGSIL tanımını tam anlamıyla kapsayamayacak hücresel değişikliklerin olduğu ancak buna rağmen HGSIL'in de dışlanamadığı bir durumu kapsar. Fakat histolojik olarak incelendiğinde bu vakaların %25'i CIN II/III gelmektedir. Bu ASC-US'da görüldüğünden çok daha yüksek bir orandır ve bu nedenle de smear sonucu ASC-H gelen kadınlara direkt kolposkopi yapılması önerilmektedir (19,20).

### **2.10.2. Atipik Glandüler Hücreler (AGC)**

Bu kategori, neoplazi lehine AGC ya da başka şekilde belirtilmemiş (NOS) olarak ayrılır. AGC daha çok bir glandüler hücre anormalliğini yansıtsa da AGC sonrası yapılan kolposkopi de en sık rastlanan neoplazi şekli CIN'dir. AGC ayrıntılı olarak

İncelenmelidir. AGC olan kadınların %54'ünde biyopside CIN, %0-8 oranında in situ adenokarsinom ve %1-3'ünde invaziv karsinom görülmüş (18). 268 vakalık başka bir çalışmada smear sonucu AGC gelen kadınların 68'inde (%18) biyopside serviksin premalign ya da malign lezyonu olduğu ortaya konmuştur (21).

Pap sürüntüde AGC olan bütün kadınlar kolposkopiye yönlendirilmelidir ve endoservikal kanal küretajı (ECC) yapılmalıdır. Eğer kadın 35 yaş üzerinde veya anormal kanamaları varsa endometrial biyopsi de yapılmalıdır. Eğer Pap sürüntü neoplazi lehine AGC ise ve öncü araştırmada bir anormallik yoksa soğuk konizasyon (CKC) yapılmalıdır. Eğer ilk Pap sürüntü AGC-NOS ve ilk araştırma negatif ise dört normal sitoloji elde edilene kadar her 4-6 ayda bir Pap-sürüntü tekrarlanmalı ve daha sonra rutin tekrarlanmalı ve daha sonra rutin taramaya dönülmelidir. Eğer AGC kalıcı ise soğuk konizasyon yapılmasıdır (ECC ya da endometrial biyopsi yapılmadan önce hasta gebelik açısından kontrol edilmelidir).

### **2.10.3. LGSIL**

Amerika Birleşik Devletleri'nde heryıl yaklaşık Pap-smear'dan 1 milyon LGSIL sonucu elde edilmekte olup bu tüm smearların %1.6'sıdır (18). Bu düşük grade skuamoz intraepitelyal lezyonlar genellikle CIN I (hafif displazi) ve koilositotik atipi olarak adlandırılan HPV değişikliklerine işaret eder ve LGSIL kategorisi altında birleşmektedir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör: koilositozis), CIN I ve %15-30 oranında CIN II/III'ü içermektedir ve HPV testi pozitif gelen ASC-US'lu kadınlarla eşdeğerdir, çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Bu nedenle bu gruba kolposkopi yapılması uygundur. Üreme çağındaki kadınlarda eğer smear sonucu LGSIL gelmişse HPV testi yapmak mantıklı değildir çünkü bu grubun %80'ine yakınında test pozitif gelecektir. Buna karşın postmenapozal kadınlarda düşük HPV pozitifliği

ve CIN II/III gelme ihtimalinin düşük olması nedeniyle 6-12 ay içinde smear tekrarı bunda da bir anormallik saptanırsa o zaman kolposkopi yapılması uygundur (11).

### **HGSIL:**

HGSIL (yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar) CIN II/III ve CIN II/III'e ait en az %70 oranında histolojik özellik taşıyan, ya da invaziv karsinomu içermektedir (22). HGSIL nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı, nükleus sınırlarında düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve fazla mitozla karakterizedir (23).

21 yaş ve üzeri kadınlarda HGSIL yönetiminde hemen LEEP yapılması uygundur, çünkü kolposkopi ile ileri evre bir lezyon gözden kaçabilir ve nihayetinde birçok HGSIL tanı ve tedavi için eksizyonel biyopsiye ihtiyaç duyar.

ASCUS'ta %0.25, LGSIL'de %0.15 ve HGSIL'de %1.44 oranında invaziv kansere ilerleme görülmekte iken ASCUS'ta %68, LGSIL'de %47 ve HGSIL'de %35 oranında normal dokuya gerileme kaydedilmiştir (21).

<b>Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması</b>			
Bethesda Sistemi	Displazi / CIN sistemi		Papanicolau sistemi
Normal sınırlarda	Normal		I
İnfeksiyon (organizma tanımlanmalı)	İnflamatuvar atipi (organizma)		II
<b>Reaktif ve reperatif değişiklikler</b>			
<b>Skuamöz hücre anormallikleri</b>			
Önemi belirsiz atipik skuamöz epitel hücreleri (ASCUS)	Skuamöz atipi		IIR
Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LGSIL)	HPV atipi		IIR
	Hafif displazi	CIN 1	III
Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL)	Orta derecede displazi	CIN 2	III
	Şiddetli displazi	CIN 3	III
	Karsinoma in situ		IV
Skuamöz hücreli karsinom	Skuamöz hücreli karsinom		V

**Şekil 10:** Sitolojik sınıflama sistemlerinin karşılaştırılması

### 3. SERVİKS KANSERİ TARAMA YÖNTEMLERİ

#### 31. PAP SMEAR

İlk kez 1928 yılında George Papanicolaou tarafından tanımlanan Pap-smear testi dökülen servikal hücrelerin toplanıp bir cam slayt üzerine yayılması ve daha sonra incelenmesi esasına dayanan sitolojik bir tarama testidir. Pap-smearın güvenilirliği şimdiye kadar herhangi bir randomize kontrollü çalışmada değerlendirilememiştir (24). Fakat tarama programlarının organize bir şekilde kullanıldığı ülkelerde hem servikal kanser insidansında hem de mortalitede %60-70'e varan dramatik düşüşler saptanmıştır (12,25). Pap-smearın spesifitesi birçok çalışmada anlamlı olarak yüksek bulunurken sensitivitesi değişken ve düşük olarak bulunmakta. Yeni yapılmış bir meta-analiz tek bir smearın %51 oranında herhangi bir derecedeki CIN'i saptadığını göstermiştir ve özellikle bu durum yüksek dereceli lezyonlar için artmaktadır(11).

Servikal kanser taraması için gelen kadınlar pap-smearın sensitivitesinin mükemmel olmadığını bilmeli ve periyodik kontrollere gelmeye devam etmelidirler. Uygulayıcılar da Pap-smearı asemptomatik kadınlarda uygun şekilde kullanmalı ve herhangi bir fiziksel belirti ve kanseri düşündürtecek semptomda kolposkopi ya da biopsi gibi bir tanı metoduna başvurmayı ihmal etmemelidirler(11).

Tarama programında bulunan kadınlarda ortaya çıkan serviks kanserinin %70'e yakını, anormal sitolojilerin kansere ilerlemesi ya da tarama sırasındaki yetersizliklerden meydana gelmesine karşın %30-40'ı tarama sırasında negatif olan

hastalardır (26). Yanlış negatiflik, anormal hücrelere sahip bir kadında smear alınırken anormal hücrelerin iyi alınmadığı örnekleme hatasına, yayarken anormal hücrelerin kaybedildiği yayma hatasına, ya da hatalı bir şekilde anormal hücrelerin benign olarak rapor edildiği yorumlama hatasına bağlı olabilir (27).

Yanlış negatifliği azaltmak ve pap-smearın alımını standardize etmek amacıyla, 2000 yılında Amerikan Sitopatoloji Derneği doğru ve eksiksiz smear alımıyla ilgili bir takım kriterler ortaya koymuştur (28).

### **Amerikan Sitopatoloji Derneği Kriterleri (28):**

1. Pap smear son adet tarihinden 10-18 gün sonra alınmalıdır
2. Testten önceki 48 saat içinde
  - a. vajinal duş
  - b. vajinal tampon, vajinal kontraseptif ajanlar veya ilaç kullanımı
  - c. cinsel ilişki olmamalıdır
3. Pap smear ile birlikte hastanın
  - a. adı soyadı (son 5 yıl içinde değişiklik varsa belirtilmelidir)
  - b. yaşı ve/veya doğum tarihi
  - c. menstruel durumu ( Son adet tarihi, histerektomi, gebelik, postpartum, hormon replasman tedavisi )
  - d. önceki anormal sitoloji veya biopsi sonuçları, önceki tedaviler veya cerrahi girişimler
  - e. risk durumu
  - f. örneğin alındığı yer ( serviks, vajen ) belirtilmelidir
4. Steril veya tek kullanımlık spekulum kullanılmalıdır
5. Lubrikan kullanılmamalıdır ( kayganlaştırıcı olarak ılık su kullanılabilir )
6. Hücrelerin spatula üzerinde kalmaması amacıyla tahta spatula veya pamuklu çubuk yerine plastik spatula kullanılmalıdır
  - a. spatula 360 derece dönüşle kullanılmalıdır

- b. transformasyon bölgesi tam olarak görülmelidir
  - c. fırça 45-90 derece dönüşle kullanılmalıdır
    - I. ilk olarak spatula ile vajen ve ektoserviks örneği alınmalıdır
    - II. smear alınan sahanın dışında şüpheli bölge varsa, bu bölgeden ayrıca smear alınır
    - III. daha sonra fırça ile endoserviks örneği alınmalıdır
    - IV. uzunluğu boyunca camın yarısına fırça ile örnek yayılmalı, daha sonra camın diğer yarısına fırça yuvarlanarak örnek yayımına devam edilmelidir
    - V. örnek yayımı sırasında fırçanın aşırı basıncı veya ileri geri farklı yönlerde hareketlerinden kaçınılmalıdır
    - VI. smear hemen fikse edilmelidir
  - d. Süpürge tarzı fırçalarla hem ektoserviks, hem de endoserviks örneği alınabilir
  - e. Fırça 360 derece ve 5 tur dönüşle kullanılmalıdır
7. Uzunluğu boyunca cam üzerine fırçanın uzun aksı paralel olacak şekilde önce bir yüzü daha sonra aynı trase boyunca diğer yüzü üzerindeki hücreler yayılır
8. Fiksasyon alkol içeren kap içinde yapılıyorsa
- a. her örnek için ayrı kap ve ayrı solüsyon gerekir
  - b. örnek kap içinde sürekli saklanabileceği gibi, 20-30 dk alkol içinde tutulduktan sonra çıkartılıp havada kurutulabilir
9. Fiksasyon sprey ile yapılıyorsa
- a. bu amaçla üretilmiş spreyler kullanılmalıdır
  - b. saç spreyi kullanılmamalıdır
  - c. sprey camdan 15-25 cm uzaklıkta kullanılmalıdır
10. VCE preparatlarda, vajinal, ektoservikal ve endoservikal örnekler aynı cama yanyana yayılır

11. Vajinal ve ektoservikal örnekler aynı preparat üzerine yayılabilir ve endoservikal örnek ayrı bir preparata hazırlanabilir
12. Tek preparat – çift preparat arasında maliyet ve işgücü dışında, medikal açıdan üstünlük yoktur

Her ne kadar smearın yaygın bir şekilde kullanıma girmesiyle serviks kanserinin görülme sıklığında belirgin azalma görülse de serviks kanserinin %30-40'ı taranan kadınlarda görülmektedir (26). Tek bir pap-smearın herhangi bir preinvaziv lezyonu saptamadaki duyarlılığı %50 olduğu düşünülünce hala yanlış negatifliğin ciddi bir problem olduğu görülmektedir. Bu amaçla 2003 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists ( ACOG ) servikal smear tarama kriterlerini ortaya koymuştur (29). 2009 yılında ise ACOG bu kriterleri geliştirmiş ve yenilemiştir (30).

#### **2009 Yılı ACOG Kriterleri (30):**

1. Serviks kanseri taramasına 21 yaşında başlanmalıdır. 21 yaşından önce taranmaya başlanmasından kaçınılmalıdır bu durum düşük riskli grupların gereksiz yere değerlendirilmesine ve yanlış tedavilere yol açacaktır.
2. 21-29 yaşındaki kadınlara 2 yılda bir taranma önerilmektedir.
3. 30 yaş ve daha ileri yaştaki kadınlar eğer CIN II/III, HIV enfeksiyonu, immunsupresyon ve anne karnında dietilstilbestrol maruziyet öyküsü yoksa ardışık 3 negatif smardan sonra, 3 yıl da bir taranabilir.
4. Hem konvansiyonel metodlar hem de sıvı bazlı teknikler bu amaçla kullanılabilir.
5. Benign nedenlerle histerektomi olmuş ve histerektomi öncesinde yüksek gradeli CIN saptanmamış hastalarda rutin taramaya son verilebilir.
6. >30 yaş kadınlarda sitoloji ve HPV DNA testinin birlikte yapılması uygun bir yöntem olabilir. Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan ve ham sitoloji sonucu hem de HPV DNA testi negatif gelen kadınlarda sonraki ilk tarama 3 yıl sonra olmalıdır.

### **3.2. SIVI BAZLI TEKNİKLER**

Konvensiyonel yöntemle yapılan pap-smearın kalitesindeki değişkenlikler ve sensitivitesinin çok iyi olmaması son on yılda sıvı bazlı sitoloji yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Amerika'da ticari olarak iki tane sıvı bazlı sitoloji markası bulunmaktadır. Bunlar: Thinprep 2000 ve Tripath olup ikisi de FDA onayı almıştır (11).

Hücre sayısı 50-75 bin arasında olup hücrelerle kaplanmış slayt üzerindeki alan da konvensiyonel olandan daha azdır. Buna karşın sıvı bazlı yöntemde örnek materyal üzerinde bulunan kan, mukus, debris ve hücre yığımları elimine edilir. Teorik olarak konvensiyonel yöntemde az sayıdaki anormal hücreler kümelenmiş ve bundan dolayı zor tanınabilirken sıvı bazlı yöntemde bu hücreler rastgele dağıtılır ve daha iyi görünür hale gelir.

Günümüzde Amerika'da yapılan Pap testlerin çoğunluğu sıvı bazlı yöntemlerle yapılmaktadır (11). FDA tarafından onaylanmış her iki sıvı bazlı yöntem konvensiyonel yöntemle karşılaştırdığında %65 oranında HGSIL'leri daha iyi saptamakta ve yetersiz materyal oranını azaltmaktadır. Ayrıca sıvı bazlı yöntemlerin skuamöz lezyonları olduğu kadar serviksın adenokarsinomlarını da daha iyi saptadığına dair kanıtlar mevcut (31,32).

Birçok çalışma sıvı bazlı yöntemlerin sensitiviteyi arttırdığını gösterse de bu alandaki tartışmalar devam etmekte ve özellikle çalışmaların dizayn edilme şekillerinin bu farkı yaratabileceği konusunda yoğunlaşmaktadır (33,34). Ronco ve ark. 2006 yılında sıvı bazlı yöntemlerle konvensiyonel yöntemi karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışmayı yayınlamışlardır. Bu çalışmada sıvı bazlı yöntemlerin daha az yetersiz materyal oranına sahip olmasına karşın sensitiviteilerinin konvensiyonel yöntemle benzer olduğunu bulmuşlardır (35).

### **3.3. ASETİK ASİT TESTİ (VİA/VİAM)**

Özellikle Tayland, Hindistan gibi gelir düzeyi düşük ülkelerde kullanılan bir tarama yöntemidir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında avantajı maliyetinin düşük olması, bu işlemi yapabilmek için eğitim görmüş yardımcı sağlık personelleri tarafından yapılması ve özellikle görece sensitivitesinin yüksek olmasıdır(36).

Özellikle yüksek grade'li lezyonları tanımda sensitiviteyi %61 ile %100 arasında değişmektedir buna karşı spesifitesi bazı yayınlarda %40'ın altına kadar düşebilmektedir (13,37,38).

Bu yöntemde transformasyon zonunda, skuamokolumnar bileşkeye yakın, iyi sınırlı, opak, asetowhite lezyonlar pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Asetowhite alan yokluğu, iyi tanımlanamayan, translusent asetowhite alan, polip, nabothi kisti negatif sonuç olarak değerlendirilir.

### **3.4. HPV TİPLEMESİ**

A.B.D.'de 2003 yılında, serviks kanseri taramasında sitolojiye ek olarak 30 yaş ve üstü kadınlarda HPV testinin kullanımı FDA tarafından onayladı. HPV testinin sitolojik yöntemlerle birlikte kullanılması tek bir Pap testin duyarlılığını %50'den %85'e kadar çıkarmıştır ki bu da sensitivitede %70 bir artış anlamına gelmektedir. Tarama sırasında serviksten alınan örnek HPV için ayrı bir tüpte gönderilerek eş zamanlı sitoloji ve HPV testinin yapılmasını sağlar (11).

Sensitivitenin yükselmesi ve spesifitenin kabul edilebilir düzeyde olması nedeniyle HPV testinin sitoloji ile kombine edilmesi yıllık tarama ihtiyacını azaltır ve cost-efektif olabilmektedir (39). Eğer iki test birden negatifse ve eğer yeni bir cinsel partner öyküsü yoksa 3 yıldan önce yeni bir taramaya ihtiyaç yoktur. Buna karşın HPV DNA pozitifliğine ek olarak anormal sitoloji varlığında yapılacaklar daha önce anormal sitolojiler başlığı altında özetlenmişti.

### **3.5. KOLPOSKOPİ**

Kolposkopi ayaktan yapılabilen kolay uygulanabilir, kısa zaman içinde gerçekleştirileben ve çoğunlukla hastalar tarafından çok iyi tolere edilebilen bir tarama ve tanı aracıdır. Bir mikroskop aracılığıyla alt genital bölgenin ve anüsün incelenmesine ve anormal Pap-smear testi ile epitelyal anormalliklerin ileri değerlendirilmesine olanak sağlar. Premalign lezyonların tanısına ve yönetimine olanak sağlar. Hala anormal smear sonucuna sahip hastalarda servikal lezyonların değerlendirilmesinde altın standart test olarak kabul görmektedir (11).

Kolposkopi yapılmadan önce ayrıntılı bir anamnez ve özellikle hastanın daha önceki patoloji sonuçları yeniden gözden geçirilmeli ve kolposkopi endikasyonunun gerekliliği konfirme edilmelidir. Cinsel aktif kadınlarda gebelik testi istenmeli ve menstrüasyon dönemine gelmeyecek şekilde kolposkopi günü ayarlanmalıdır. Bununla birlikte eğer invaziv kanser şüphesi varsa ve kanamanın menstrüasyondan dolayı mı yoksa kitleye bağlı mı olduğu ayırt edilemiyorsa kolposkopi geciktirilmemelidir.

Kolposkopi sırasında kullanılan solüsyonlar şunlardır:

**Serum Fizyolojik:** Serum fizyolojik servikal mukusun ayrılmasına yardım edip serviks yüzeyinin ve buradaki damarlanma özelliklerinin ortaya çıkmasına yardım eder.

**Asetik Asid:** Mukolitik bir ajan olarak bilinmektedir. %3 ya da %5'lik olarak kullanılmaktadır.

**Lugol Solüsyonu:** Lugol solüsyonu östrojenize kadınlarda yüksek glikojen içeriğine bağlı olarak matür skuamoz epitel boyamaktadır.

Kolposkopi yaptığımızda normalde görmemiz gereken bir takım yapılar bulunmaktadır. Bunlar normal bir servikste görmemiz gereken histolojik yapılardır;

- Çok katlı non-keratinize skuamoz epitel
- Kolumnar epitel
- Transformasyon zonu

Skuamoz epitel çok tabakalı olup kolposkopi sırasında pembe renkli görülür. Yüksek sitoplazmik glikojen içeriğinden dolayı iyot ile kuvvetli boyanır ve kahverengi bir renk alır. Kolumnar epitel ise tek sıra bir epitelidir. Endoservikse doğru uzanır. Yüzeyi düzensizdir ve stromaya doğru papillalar çıkıntılar yapar ve derin invajinasyonlar içerir. Glikojen içermediğinden dolayı iyot negatiftir ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır. Transformasyon zonu, bu iki epitelin birbirleriyle karşılaştığı noktadır ve premalign lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonu yoğun ve düzenli sıralanmış damarsal ağlar içerir. Bu düzenli damarlanmaya fizyolojik damarlanma denmektedir. 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, nabothi kistleri ve buradaki fizyolojik damarlanma görülmelidir (23).

Kolposkopide normalde görmemiz gereken histolojik özellikler dışında bir de bize neoplaziyi de düşündürtecek anormal kolposkopik bulguları inceleyeceğiz. Bunlar;

- Asetik-asit beyazı
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mozaizm
- Atipik damarlanma şeklinde sıralanabilir (11).

#### **ASETİK-ASİT BEYAZI:**

Normal kolposkopik muayene ile görülmeyip, serviks üzerine %3-5'lik asetik asit uygulanmasından sonra yüzeyden kabarık da olabilen ve normal parlak beyaz renk yerine grimsi mat bir beyaza sahip lezyonların görülmesi.

#### **LÖKOPLAKİ:**

Asetik asit beyazı dediğimiz yukarıdaki olayın aksine lökoplaki asetik-asit uygulanmasından önce görülen beyaz epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamoz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vajina ve servikste normal farklılaşma glikojene doğrudur. Servikovajinal mukozadaki, keratin üretimi beklenen bir durum değildir. HPV, CIN 'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, pesser ve diafram kullanımına bağlı serviks epiteline kronik travma ya da bu bölgeye uygulanmış radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir. Halen servikste lökoplakinin en önemli nedeninin HPV enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (23).

### **PUNKTUASYON:**

Serviksin damarlanma özelliği normal-anormal ayrımını yapmada ve premalign displastik değişiklikleri saptamada çok önemli bir yol göstericidir. Normalde kolposkopide ince damarlar görmeyi bekleriz. 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 (23).

### **MOZAİZM:**

Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillerlere mozaik adı verilir; çünkü bunların görünümleri mozaığe benzemektedir. Anormal epitel blokları etrafında bir ‘‘ağ’’ oluşturan bu damarlar, birçok punktuasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağızlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir (23).

### **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 (23).

Şimdiye kadar normal ve anormal dokuları birbirinden ayırmak için bir çok kolposkopik derecelendirme sistemi kullanılmıştır (40,41). Bunlar içinde en iyi bilineni Reid Kolposkopik İndextir (RCI) ve %97 oranında histojik korelasyon içermektedir. RCI kolposkopi sırasında görülen lezyonların 4 temel özelliğine göre yapılmaktadır; periferik kenarların özelliği, renk, damarlanma ve iyot boyanması özelliği (Tablo 1).

**Tablo 1:** Reid kolposkopik index

<b>Kolposkopik Belirti</b>	<b>0 Puan</b>	<b>1 Puan</b>	<b>2 Puan</b>
<b>Periferik Kenar</b>	Kondüomatöz ya da mikropapiller yüzey Uydu lezyonlar	Düzdün kenarlı	Yuvarlanmış soyulan lezyonlar Lezyon içinde sınırlar mevcut (iç kenarlar)
<b>Renk: asetobeyaz</b>	Parlak Kar beyazı Yarı saydam Geçici renk değişimi	Ara beyaz (tam donuk olmayan)	Donuk beyaz Gri
<b>Damarlanma</b>	İnce damarlar Değişik çapta ve patternde (uniform)	Damarlanma yok	Kalın damarlar Değişik çapta genişlemiş damarlar İnterkapiller mesafelerin varlığı
<b>İyot Boyanması</b>	Pozitif	Kısmen pozitif	Negatif

**Kolposkopik puanlama:**

**0-2:** Subklinik HPV enfeksiyonu ya da CIN I

**3-5:** CIN I-II

**6-8:** CIN II-III

%3-5'lik asetik asitin uygulanmasını takiben renk değişimi ve bu renk değişiminin derecesi (parlak, ara beyaz, donuk beyaz,gri), bu renk değişiminin ne kadar süre devam ettiği ve lezyon sınırlarının düzdün olup olmadığı gözlemlenir. Bu endekste parlak, kar beyazı, yarı saydam epitel, düşük dereceli lezyonların göstergesidir. Ara lezyonlarda ortaya çıkan gri-beyaz renk farkı, üst tabakalardaki olgun hücrelerin keratin formasyonuna ya da atipik nükleusun ışığı geçirme derecesine bağlı olabilir. Donuk beyaz ya da ara beyaz renk değişimi yoğun nükleer kromatinin ışığı emmesine ve üst tabakadaki hücrelerin sitoplazmasının azalmasına bağlı olarak ışığa geçirgenliğinin kaybolması sonucunda oluşur yüksek dereceli lezyonun varlığına işaret eder. Bunun dışında iç kenarlarda lezyon içinde bir başka lezyon görüntüsü anlamına gelir ve bu da tipik olarak yüksek dereceli lezyonlarda görülür. Anormal epitel görüntüsüyle alakalı damarlanma paternleri; punktasyon, mozaizm ve atipik damarları içermektedir.

İyot boyasına (lügol solüsyonu) bağlı reaksiyonlarda pozitif iyot tutulumu sonucu kahve-rengi bir renk oluşur. İyot tutulumunun olmadığı durumlarda(iyot negatif) ortaya çıkan sarı renk durumunda diğer kriterlere bakılmalıdır. Zira ilk   kriter nedeniyle 3 puandan aşağı olan lezyonlarda bu ihmal edilebilen bir belirtidir.



## 4. SERVİKS KANSERİ

### 4.1. EPİDOMİYOLOJİ

Serviks kanseri en sık görülen jinekolojik malignite olup, bütün kadın kanserleri içerisinde meme kanserinden sonra en sık görülen 2. Kanserdir (42). 2002 yılında bütün dünya genelinde yaklaşık 500.000 yeni vaka saptanmış olup aynı yıl 274.000 ölüm kaydedilmiştir. Serviks kanseri vakalarının büyük bir kısmı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir ve her yıl yeni görülen vakaların %83'ü bu ülkelerde görülmektedir. Serviks kanserinin çok daha fazla görüldüğü bu tip gelişmekte olan ülkelerde, serviks kanseri gelişen kadınların yaklaşık %60'ı serviks kanseri için hiç taranmamış ya da son 5 yıl içinde taranmamıştır (43).

Gelişmiş ülkelerde serviks kanseri insidansı ve bu kansere bağlı ölüm oranı giderek azalmaktadır. Bunun en önemli nedeni daha önce de bahsedildiği gibi Papanicolua tarafından bulunan ve özellikle gelişmiş ülkelerde etkin bir şekilde kullanılan servikal kanser tarama testidir (11). Örneğin 2006 yılında A.B.D'de servikal kanser jinekolojik maligniteler arasında 3. ve tüm kadın kanserleri içerisinde 6. sırada idi (44). Fakat son yapılan kanser istatistiklerinde jinekolojik maligniteler arasında 3. sırayı korumasına rağmen 2012 yılı içinde yeni tanı konması beklenen kadın kanserleri içerisinde en sık görülen ilk 10 kanser arasında yer almamaktadır (2).

## 4.2. SERVİKS KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Demografik dağılıma bağlı (gelişmiş-gelişmekte olan ülkeler) risk faktörlerine ek olarak kişiye ait bireysel risk faktörleri de önemlidir. Serviks kanserlerinin çoğu cinsel yolla bulaşan bir virüs olan HPV ile enfekte hücrelerde kaynaklanmaktadır. Erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda cinsel partner ve artmış parite, artmış serviks kanseri riski ile beraberdir. Ek olarak sigara, mekanizması bilinmemekle beraber serviks kanseri riskini artırır (11).

Serviks kanseri için en büyük risk faktörü Pap-smear taramasının olmamasıdır. Birçok yayın taramanın serviks kanseri riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (44).

### 4.2.1. Human Papillomavirus İnfeksiyonu

Serviks kanserinin primer etyolojik nedeninin HPV olduğu artık geniş bir kabul görmüştür. HSV 2 gibi diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların da serviks kanseri gelişimi üzerinde rolü olabileceği düşünülmeyle birlikte serviks kanserinin yaklaşık %95'lik büyük bir bölümünün HPV ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bununla ilgili Herrero ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı büyük bir çalışmada HPV enfeksiyonu ve servikal neoplazi incelenmiş ve HGSIL ve invaziv lezyonların %80'i HPV ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada dikkat çeken bir başka nokta, HGSIL ve invaziv servikal kanserlerin yarısında etken HPV 16 bulunmuş ve HPV 18 yalnızca %15'lik bir grupta pozitif bulunmuştur. Bütün bunlara ek olarak yeni çalışmalar HPV 16 ve 18 suşlarına karşı geliştirilmiş aşının HPV enfeksiyonu insidansını %92-100 oranında azalttığını göstermiştir. Buna karşın bu aşının ne kadar süre ile koruyucu olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (11).

HPV 16 daha çok skuamoz hücreli kanserle alakalı bulunurken HPV 18 primer olarak adenokansere yol açmaktadır. Bununla beraber çoğu HPV enfeksiyonu geçicidir ve serviks epitelinde hiçbir değişikliğe neden olmaz ya da sıklıkla spontan olarak düzelen düşük gradeli intraepitelyal lezyonlara neden olur. Yüksek gradeli lezyondan invaziv kansere ilerleme 8-12 yıl alır ve bu uzun bir preinvaziv dönem ve bir çok tanı fırsatı kazandırır (18).

#### **4.2.2. Düşük Sosyoekonomik Düzey**

Düşük eğitim durumu, ileri yaş, obezite, sigara kullanıcısı olmak ve düşük sosyoekonomik düzeydeki insanlarla birarada yaşamak bağımsız faktörler olarak daha az servikal kanser tarama testine başvuru oranlarıyla ilişkili bulunmuş (11).

#### **4.2.3. Sigara İçilmesi**

Hem aktif hem de pasif sigara içiciliği serviks kanseri riskini arttırır. HPV ile enfekte kadınların yanı sıra, halen ya da önceden sigara içicisi olan kadınlarda HGSIL ya da invaziv serviks kanseri görülme sıklığı 2-3 kat daha fazladır. Servikal kanser tipleri içerisinde sigara içimiyle skuamoz kanser ilişkili bulunmuş fakat adenokanserin sigara ile bir ilişkisi gözlenmemiştir. Bu oldukça ilginç bir detaydır çünkü serviks kanseri için sıralanan diğer bütün risk faktörleri hem skuamoz hem de adenokanser için risk faktörü olmuştur ve bu anlamda sigara içimi bir farklılık arz etmektedir. Sigara içimi ile serviks kanseri arasındaki mekanizma çok açık olmamasına rağmen, sigara kullanımının HPV enfeksiyonunun davranışında değişikliklere yol açabileceği görüşü mevcuttur. Bir örnek vermek gerekirse hayatları boyunca hiç sigara içmemiş olanlarda yüksek riskli HPV tipleriyle karşılaşma olasılığının azaldığı görülmüştür (45,46).

#### **4.2.4. Doğum ve Kontrasepsiyon Yöntemleri**

Doğum ve kombine doğum kontrol hapı kullanımı ile serviks kanseri arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır. Vaka kontrol çalışmalarından elde edilmiş veriler çok sayıda doğum yapmanın serviks kanseri riskini arttırdığını göstermiştir. Bunu daha da açmak gerekirse, hiç doğurmamış kadınlarla karşılaştırıldığında; daha önce 7 tane term gebelik geçiren kadınlarda 4 kat, 1 ya da 2 doğum yapmışlarda ise 2 kat daha fazla serviks kanseri görülmüştür (47).

Ek olarak uzun süreli kombine doğum kontrol hapı kullanımı bir kofaktör olabilmektedir. Premenapozal kadınlarda kısa serviks kanseri yaşam süreleri ile serum estradiol: progesteron oranının düşüklüğü arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (48). Östrojen bir anti-apoptotik ajan gibi davranmakta ve onkojenik HPV ile enfekte olmuş hücrelerin proliferasyonunu engellemektedir. Bir çalışmada HPV pozitif hastalardan kombine doğum kontrol hapı kullananlarla

kullanmayanlar karşılaştırılmış ve serviks kanserine dönüşme ihtimali kombine doğum kontrol hapı kullananlarda 4 kat daha fazla bulunmuştur (49). Ek olarak başka bir çalışmada halihazırda kombine doğum kontrol hapı kullananlarla son 9 yıldır kullananlar hem skuamoz hem de adenokanser gelişimi açısından normal popülasyona göre daha riskli bulunmuştur (50).

#### **4.2.5. Cinsel Aktivite**

Cinsel partner sayısı arttıkça ve ilk cinsel ilişkiye girme yaşı küçüldükçe serviks kanserine yakalanma riski artar. Bütün hayat boyunca altıdan fazla kişiyle cinsel birliktelik serviks kanserine yakalanma riskini belirgin bir şekilde artırır (50). Benzer şekilde ilk cinsel ilişkinin 20 yaşından önce olması serviks kanseri riskini belirgin şekilde artırırken, bunun 21 yaşından sonra olması sadece bir eğilim yaratmaktadır. Ayrıca cinsel ilişkinin yokluğu ya da cinsel ilişki sırasında bariyer yöntemlerin kullanılması serviks kanserine yakalanma riskini azaltmaktadır (11,50).

## **5. MATERİYAL VE METOD**

### **5.1. HASTA SEÇİMİ**

1 Ocak 2011-1 Ocak 2012 tarihleri arasındaki 1 yıllık süreçte Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine, Pap-smear yaptırmak üzere başvuran 18-60 yaşındaki 8859 hasta incelemeye alındı. Gebe hastalar ve daha önce histerektomi olan hastalar araştırma dışı bırakıldı. Ayrıca 1 yıl içinde çeşitli nedenlerle birden fazla smear aldırın hastaların sadece sene içindeki ilk smearları incelemeye dahil edildi. Bir eğitim araştırma hastanesine smear yaptırmak üzere başvuran popülasyondaki ASCUS, ASC-H, LGSIL, HGSIL ve AGC saptanma sıklıkları araştırıldı.

Smear sonuçları patolojik gelen hastalara, tarama sonuçlarıyla ilgili detaylı bilgi verildikten ve riskleri anlatıldıktan sonra isteyen hastalara 3-6 ay sonra kontrol smear yapıldı. Bu arada komplikasyonları ve riskleri kabul eden hastalarda aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra invaziv bir işlem olan kolposkopik biopsi yapıldı. 162 hasta ise ileri tetkik istemediğinden, kontrole gelmediğinden ya da başka bir merkeze başvurduğundan dolayı değerlendirme dışı bırakıldı.

## 5.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME

Smearlar Amerikan Sitopatoloji Derneği'nin 2000 yılında ortaya koyduğu kriterlere göre alındı (28). Smearler servibrush ile alındı ve lam üzerine yayılarak 25-30 cm. uzaklıktan püskürtülen sprey ile fikse edildi ve incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Smearler patoloji uzmanı tarafından Bethesda 2001 derecelendirme sistemiyle değerlendirildi. Patoloji uzmanı hastaların son adet tarihi, hasta menapozda ise kaç yıldır menapozda olduğu, gravidaları, pariteleri ve eğer öncesinde anormal smearlara sahip idilerse bunlarla ilgili olarak bilgi sahibi idi.

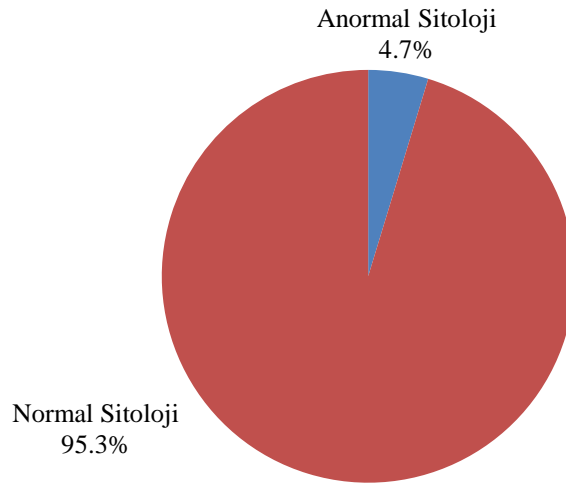
## 5.3. KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ

Sitoloji sonucu ASCUS, ASC-H, LGSIL, HGSIL, AGC gelen hastaların yönetiminde, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti (ASCCP)'nin sitolojik anormalliklerin uygun triajı için oluşturduğu konsensüs metni rehber alındı. Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Olympus OCS 500 marka kolposkopi aleti ile yapıldı. Kolposkopik incelemeleri bir kadın hastalıkları uzmanı ve asistan doktoru tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu; vulva –vajen %5'lik povidon iyot solüsyonu ile temizlendi, vajinal spekulumun takılmasıyla serviks vizualize edildi, serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile anormal damarlanma araştırıldıktan sonra %3-5 lik asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60 saniye beklendi ve ardından küçük ve büyük büyültmelerde serviks yeniden tarandı. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlendi. Asetobeyaz, mozaik, puntuasyon, erezyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan Kevorkiyan servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Ayrıca dört kadran biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Servikal biyopsi örnekleri displazi/CIN sınıflandırma sistemine göre patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

## 6. BULGULAR

8859 hastadan 88 i yetersiz materyal, yetersiz fiksasyon nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır (%1). Değerlendirme için gereken kriterlere sahip 8771 hastadan 8356 tanesi sitolojik olarak normal smear sonuçlarına sahipti (%95.3). 8771 hasta içerisinde sitolojik olarak anormal gelen (ASCUS, ASC-H, AGC, LGSIL, HGSIL) hasta oranı %4.7 olarak bulundu (415 hasta) (şekil 11).

### Değerlendirmeye Alınan Hastaların Dağılımı



**şekil 11:** Değerlendirme için yeterli kriterleri oluşturan 8779 hastanın sitolojik olarak normal / anormal dağılımı

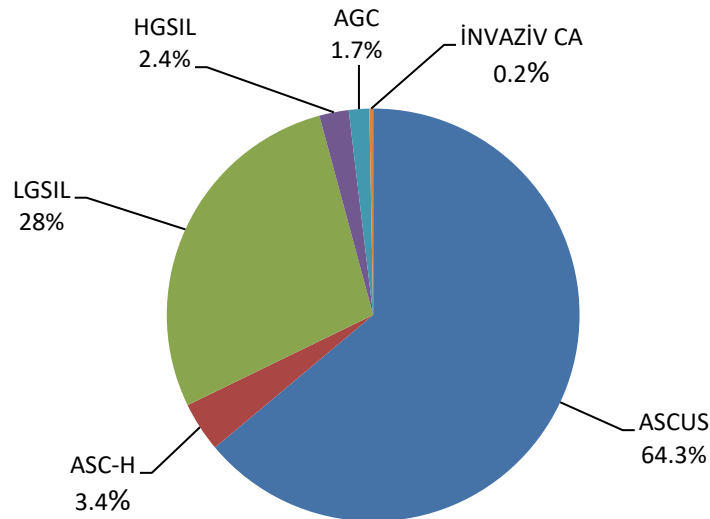
Sitoloji sonuçları anormal gelen hastaların dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir:

**Tablo 2:** Anormal sitolojilerin dağılımı

Tanı	Hasta Sayısı	Anormal Sitolojiler İçindeki Yüzdesi (%)	Tüm Hastalar İçindeki Yüzdesi (%)
ASCUS	267	64.3	3
ASC-H	14	3.4	0.2
LGSIL	116	28	1.3
HGSIL	10	2.4	0.1
AGC	7	1.7	0.1
İNVAZİV CA	1	0.2	0.01

Buna göre anormal sitolojiler içinde en büyük bölümü %64 gibi bir oranla ASCUS oluşturmaktaydı. Üstelik ASCUS değerlendirmeye alınan tüm hastalar içerisinde de %3 gibi bir smear sonucunu teşkil etmekteydi. ASCUS’u anormal sitolojilerin %28’ini ve aynı zamanda tüm smearların %1.3’ünü oluşturan LGSIL takip etmekteydi. Daha sonra sırasıyla ASC-H, HGSIL ve AGC gelmekteydi ve bunlara ek olarak 1 hastada smear sonucu epidermoid kanser ile uyumlu bulundu. Şekil 12’de anormal sitolojilerin yüzdesel dağılımı daire üzerinde gösterilmiştir.

**Anormal Sitolojilerin Dağılımı**



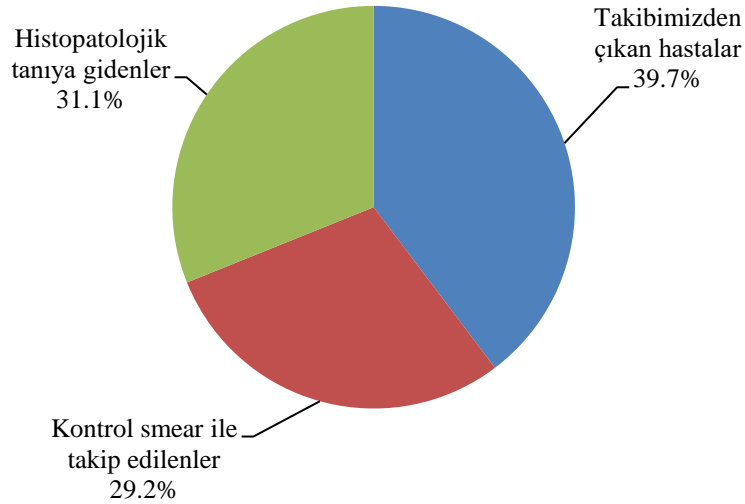
**Şekil 12:** Anormal gelen sitolojilerin %64 ünden fazlası ASCUS olarak gelmiştir. ASCUS / LGSIL oranı 2 den fazla idi.

Sitoloji sonucu anormal gelen 415 hastadan 253 tanesi takiplerine hastanemizde devam etmiştir.

#### ASCUS gelen hastaların takibi:

Takiplerine hastanemizde devam eden 161 ASCUS lu hastadan 78 tanesi 3-6 aylık smearla takip edilmiştir. Buna karşın 83 hastaya histopatolojik tanı konulması yoluna gidilmiştir (Şekil 13).

#### ASCUSların takibi

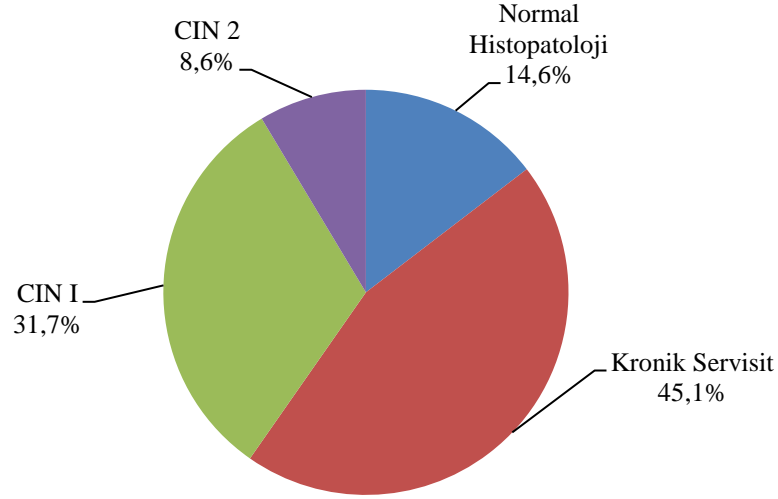


**Şekil 13:** Takibe gelen ASCUS lu hastaların takibinde kullanılan kontrol smear ve histopatolojik tanı yöntemi eşit derecede tercih edilmiştir.

Kontrol smearla takip edilen ASCUS'lu hastaların 64'ünde kontrol smear sitolojik olarak normal sınırlarda gelmiştir. Çalışma hazırlandığı sırada 3 hastanın kontrol smearı halen inceleme aşamasında idi. Geriye kalan 11 hastanın kontrol smearlarına bakıldığında 5 tanesinde LGSIL, 2 tanesinde ASC-H, 4 tanesinde ise yeniden ASCUS gelmiştir. Buna göre ilk smearı ASCUS gelen bir hastanın bir sonraki smear sonucu %85 oranında normal gelmiştir. Buna karşılık 83 hasta histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan 5 tanesi uterin nedenlerle histerektomi olmuştur ve histopatolojik tanı piyes materyalindeki serviksten yapılmıştır. Geriye kalan 78 hasta ise kolposkopi eşliğinde biopsi olup 1 tanesinin

değerlendirme işlemi çalışma hazırlandığı sırada henüz bitmemiştir. Bu 82 hastanın histopatoloji sonuçları Şekil 14’de gösterilmiştir.

#### ASCUS lu kadınlarda histopatoloji sonuçları



**Şekil 14:** ASCUS’lu hastaların histopatoloji sonuçları

Buna göre 82 kadından 26’sında CIN I, 7’sinde CIN II geriye kalan 49 kadında normal ya da kronik servisit ile uyumlu bulundu. Buna göre smear sonucu ASCUS gelen kadınların %40’ında histoloji sonucu CIN I ve üstü olarak geldi.

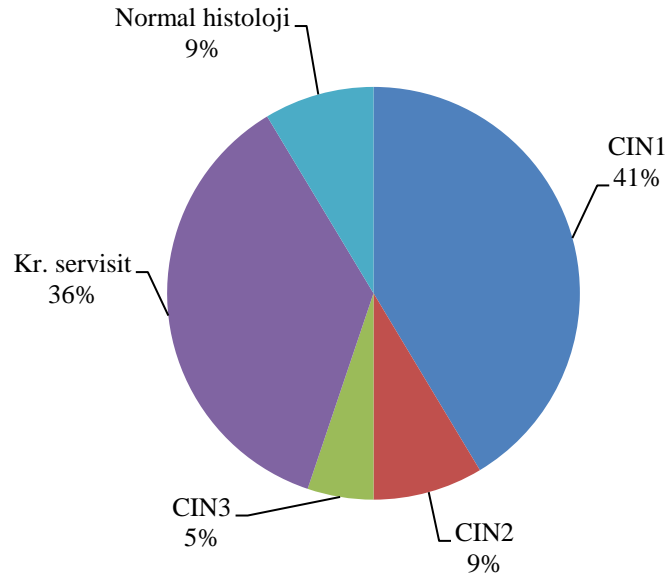
Takiplerine hastanemizde devam eden 69 LGSIL gelen hastanın 11’inde kontrol smear yapıldı. Bu hastaların 8’inde kontrol sitolojiler normal geldi (%73). Diğer 3 hastanın bulguları tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3:** LGSIL’lerin kontrol smear sonuçları

Hastalar	İlk smear sonucu	Kontrol smear	Biopsi
Hasta 1	LGSIL	ASCUS	-
Hasta 2	LGSIL	ASC-H	CIN I
Hasta 3	LGSIL	LGSIL	CIN I

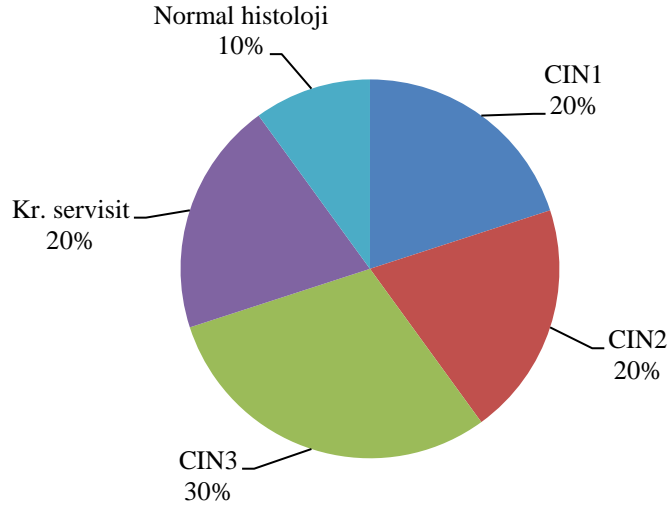
58 kadına ise histolojik tanı yapılmıştır. Bunların 57 tanesine kolposkopi eşliğinde biopsi yapılırken 1 kadın ise uterin nedenlerle histerektomi olmuş ve servikal tanı piyes materyalinden yapılmıştır. Histopatoloji sonucuna göre 24 kadında CIN I, 8 kadında CIN II/III saptanmıştır. Geriye kalan 26 kadının 21’inde

sonuç kronik servisit gelmiş 5 kadında ise histolojik olarak normal sınırlarda bulunmuştur (Şekil 15).



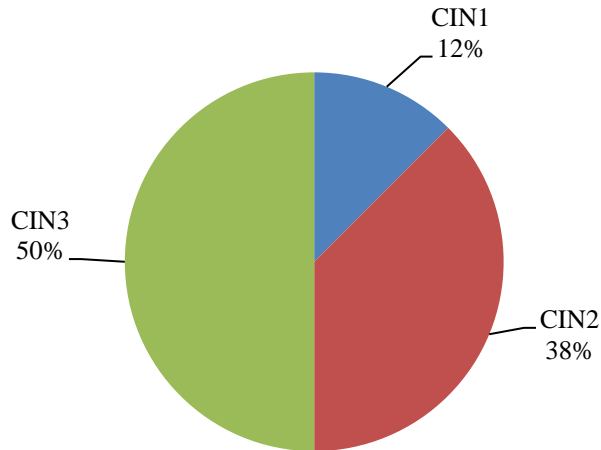
**Şekil 15:** Smear sonucu LGSIL gelen bir kadında CIN II/III gelme oranı %14 olarak bulundu.

Çalışmamızdaki anormal sitolojilerin %3.4'ünü (14 kadın) ASC-H teşkil etmekteydi. Bunlardan takibe hastanemizde devam eden 11 hastadan sadece 1 tanesine kontrol smear yapılmış ve sonuç normal sitoloji olarak gelmiş geriye kalan 10 kadına ise kolposkopi eşliğinde biopsi yapılmıştır. Bunlardan 2 tanesinde CIN I, 2 tanesinde CIN II ve 3 tanesinde CIN III saptanmıştır. 1 hastada normal doku 2 hastada ise kronik servisit ile uyumlu histoloji sonucu elde edilmiştir (Şekil 16).



**Şekil 16:** Smear sonucu ASC-H gelen kadınlarda CIN II/III gelme oranı %50 olarak bulundu. ASC-H'lı bir kadının preinvaziv bir lezyona sahip olmama ihtimali %30 olarak saptandı.

Smear sonucu HGSIL gelen 10 kadından 9'u hastanemizde takibe devam etmiştir ve bu kadınların hepsine kolposkopi eşliğinde biopsi yapılmıştır. Çalışmamızı hazırladığımız sırada 1 kadının biopsi değerlendirilmesi henüz bitmemiştir. Geriye kalan 8 hastadan 1'inde CIN I, 3 tanesinde CIN II, 4 tanesinde ise CIN III sonucu saptanmıştır (Şekil 17).



**Şekil 17:** Smear sonucu HGSIL gelen kadınların CIN II/III'e sahip olma oranları %90'a yakın bulundu. Ayrıca böyle bir kadının en azından CIN I'e sahip olma oranı %100 idi.

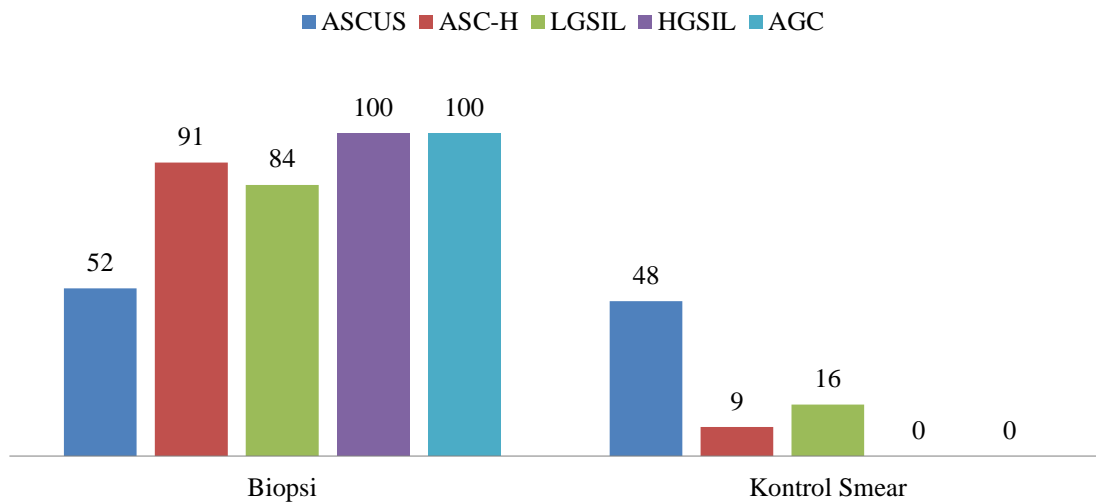
Çalışmamızda smear sonucu AGC gelen 7 kadından sadece 3 tanesi takibe gelmiştir. Bu 3 kadına da kolposkopi eşliğinde biopsi yapılmış olup 2 tanesinde CIN I saptanmıştır. 1 kadında ise biopsi sonucu kronik servisit olarak gelmiştir.

Bütün bu bulgular eşliğinde son 1 yıl içinde hastanemizde yapılmış smear sonucunda en az ASCUS gibi bir anormallik saptanmış 415 kadından, 253 tanesi takiplerine hastanemizde devam etmiş olup bu kadınların ileri evre değerlendirilmesinde 163 (%64) kadına kolposkopi yapılması uygun görülmüştür. 90 kadın (%36) ise kontrol smearlarla takip yoluna gidilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4:** Anormal sitolojili kadınlarda yapılan takip protokolleri.

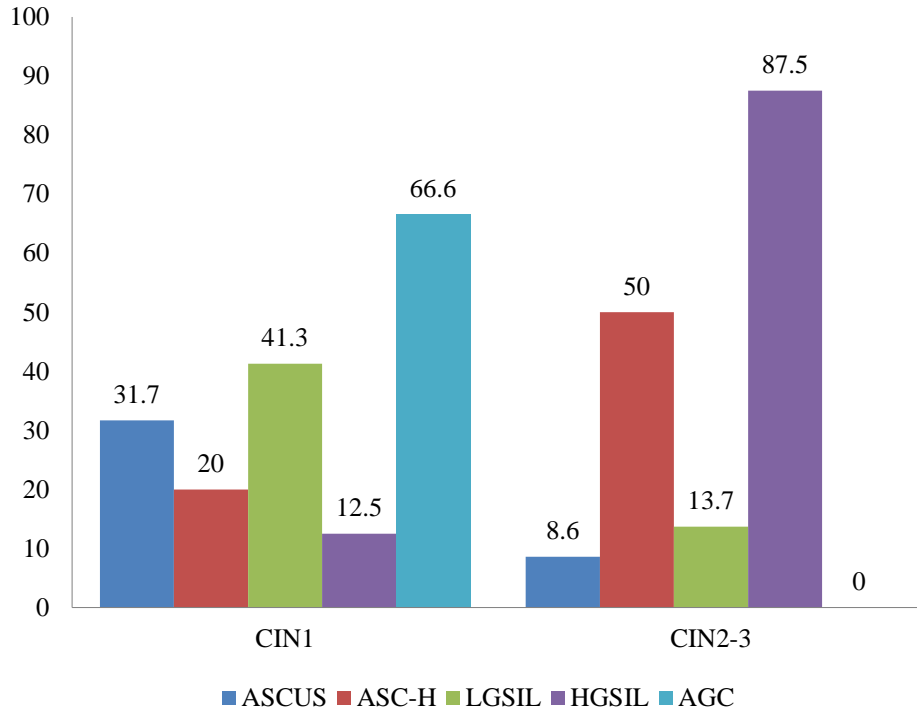
Sitolojik Tanı	Histolojik Tanı Yapılanlar	Kontrol Smear ile Takip Edilenler	Hastanemizde Takip Olmayanlar
ASCUS	83	78	106
ASC-H	10	1	3
LGSIL	58	11	47
HGSIL	9	-	1
AGC	3	-	4
İNVAZİF CA	-	-	1
TOPLAM	163	90	162

### Anormal Sitolojilerde Başvurulan Takip Yöntemleri



**Şekil 18:** Özellikle HGSIL ve AGC'lerin hepsinde histopatoloji tayinine gidilirken, ASCUS'larda bu oran neredeyse yarı yarıya biopsi ve kontrol smear şeklinde idi.

Histopatolojik tanı sonrası anormal sitolojili kadınlarda CIN I ve CIN II/III gelme oranları Şekil 19’da verilmiştir.



**Şekil 19:** Biopsi sonucu en yüksek CIN II/III gelme oranı %87,5 oranıyla HGSIL’a aitti, onu %50 oranıyla ASC-H tanılı sitolojiler takip ediyordu.

Anormal sitolojik tanıların pozitif prediktif değerleri (PPD) Tablo 5’de verilmiştir.

**Tablo 5:** Anormal sitolojik tanıların kolposkopik biyopsi ile kanıtlanmış pozitif prediktif değerleri (PPD).

Sitolojik Tanı	PPD
ASCUS	0.40
ASC-H	0.70
LGSIL	0.55
HGSIL	1.0
AGC	0.66

**Not 1:** Yukarıdaki tabloda anormal sitolojik testlerin PPD’leri biopsi sonucunda herhangi bir derecede preinvaziv bir lezyon gelme olasılıklarına göre hesaplanmıştır.

**Not 2:** Sitoloji sonucu LGSIL gelen bir tanının PPD' si biopsi sonucunun düşük dereceli bir preinvaziv lezyon (CIN I) gelme olasılığına göre hesaplandığında; LGSIL tanısı için PPD=0.41 bulundu.

**Not 3:** Sitoloji sonucu HGSIL gelen bir tanının PPD' si biopsi sonucunun yüksek dereceli bir preinvaziv lezyon (CIN II/III) gelme olasılığına göre hesaplandığında; HGSIL tanısı için PPD=0.88 saptandı.

**Not 4:** Sitoloji sonucu ASC-H gelen bir tanının PPD' si biopsi sonucunun yüksek dereceli bir preinvaziv lezyon (CIN II/III) gelme olasılığına göre hesaplandığında; ASC-H tanısı için PPD=0.5 bulundu.

**Not 5:** Anormal sitolojinin derecesi dikkate alınmaksızın smear sonucu anormal gelen bir tanının 162 kadında biopsi ile konfirme edilmiş tanısına göre hesaplandığında bu çalışmanın bütününde Pap-smear için hesaplanmış PPD= 0.51 saptandı.

## 7. TARTIŞMA

Serviks kanseri halen dünya üzerinde görülen en sık jinekolojik malignite olup, diğer jinekolojik malignitelere göre daha genç yaşta görülmektedir. Serviks kanserinin preinvaziv lezyonların yıllar içindeki ilerlemesiyle ortaya çıktığı düşünüldüğünde etkin bir tarama yöntemiyle serviks kanseri insidansının ve buna bağlı ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir (51). Bu amaçla pap-smear testi özellikle gelişmiş ülkelerde etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

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 testinin serviks kanseri taramasında yaygın kullanılması daha önce de vurgulandığı gibi invaziv serviks kanseri görülme oranını azaltmış ancak bununla birlikte servikal intraepitelyal lezyonların görülme oranını arttırmıştır. Aslında bu durum bir tarama testinin etkin bir şekilde kullanıldığının en önemli göstergelerinden biridir. Bir tarama testinde aranan diğer bir özellik olan ucuz bir yöntem olması da pap-smear için geçerlidir. Fakat preinvaziv lezyonu saptamada pap-smear testinde yanlış pozitiflik oranı azımsanmayacak derecede yüksektir. Yanlış negatif pap-smearlara baktığımızda bunun birçok nedeni olduğunu görmekteyiz. Bunlar; materyalin yetersiz ya da hatalı alınması, fiksasyonun usulüne uygun yapılmamış olması, smear materyalinin lama yayılması sırasında gerektiğinden kalın ya da ince yayılması, smear alındığı sırada çeşitli nedenlere bağlı servikal ya da uterin kaynaklı kanamaya

bağlı materyale eritrosit bulaşının olması ve bunlara ek olarak primer olarak smeari inceleyecek patoloğa bağlı hatalar olan boyama ya da değerlendirme hataları olarak sayılabilir (52,53,54). Bir çalışmada yukarıda saydığımız nedenler incelenmiş ve bu çalışmada yalancı negatif smearlerin %62' sinin klinisyenin örnekleme sırasındaki hatalarından, %22'sinin patoloğun değerlendirmesine bağlı hatalardan ve % 16'sının sitoteknoloğun tarama hatasından kaynaklandığı ortaya konmuştur (55).

Pap-smeardaki yanlış negatiflik oranı birçok çalışmada birbirinden farklı bulunmuştur. Ancak özellikle preinvaziv lezyonları saptamada bu oran %40' a hatta bazı çalışmalarda %50'ye kadar varan oranlarda bulunmuştur (56,57). Yanlış negatifliğin bu kadar yüksek olması smearin güvenilirliğini sınırlandıran en önemli nedenlerden biridir. Bu anlamda dikkat edilmesi gereken konuların başında yalancı negatiflik oranını azaltmak için örnekleme alınacağı ve sitolojik inceleme yapıldığı sırada daha titiz olunması gelir. Bu amaçla 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. Yanlış negatifliği azaltacak bir diğer önlem ise smear sonucu preinvaziv lezyonlar açısından negatif gelse bile 1 yıl sonra smearin tekrar yapılması ve bu senelik kontrollerin en az ardışık 3 yıl devam etmesidir. Bu smeardaki yanlış negatiflik oranını önemli ölçüde azaltacaktır. Bizim çalışmamızda sadece smear sonucu anormal gelen (ASCUS ve üstü sitolojik tanılar) hastalarda ileri inceleme (3-6 ay sonra kontrol smear ya da biopsi) yapıldığı ve smear sonucu negatif gelen hastalarda herhangi bir histopatolojik inceleme yapılmadığından yalancı negatiflik oranından bahsetmemiz mümkün olmamaktadır. Ayrıca çalışmamız 1 yıllık bir süreci kapsadığından en azından ardışık üç yıl yapılan üç smear değerlendirmesinden ve bu süreç sonundaki smear sonucundaki preinvaziv lezyonlar açısından negatiflik oranıyla ilgili bir rakam ortaya koyamadık. Bu anlamda daha sonra yapılacak prospektif bir çalışmayla bu konudaki eksikliklerin giderilebileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda değerlendirme için elverişli olmayan materyal oranı %1 olarak bulundu. Diğer çalışmalardaki smear materyalinin değerlendirme için yetersiz olması oranlarına bakarsak, Crasta ve arkadaşları %1.36 (58), Tan ve ark. %1.3 (59) olarak bulmuştur ve bizim çalışmamızla karşılaştırdıklarında az da olsa yüksektir.

Sankaranarayanan ve ark. nın yaptığı bir çalışmada ise bu oran %4.1 bulunmuştur (60). Buna karşın tarama protokolünün seneler içinde geliştiği ve etkin tarama yöntemleriyle serviks kanseri insidansının ve bu kansere bağlı ölüm oranının azaldığı Amerika kaynaklı bir çalışmada bu oran %0.5 olarak bulunmuştur (61). Kuşkusuz bizim çalışmamızdaki bu değerlendirme için yetersiz materyal oranı her ne kadar bu çalışmadakinin iki katı kadar olsa da hastanemizin bir eğitim araştırma hastanesi olduğu göz önünde bulundurulduğunda nispeten başarılı bir oranda smearların alındığı söylenebilir.

Çalışmamızda incelemeye aldığımız hastaların yaş aralığı 18-60 yaş olarak alınmıştır. Buna karşın Goel ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 30-34 yaş arası kadınlar incelenmiştir (62). Bununla birlikte Güney Afrika'da yapılmış benzer bir çalışmada çalışmaya 35-65 yaşları arasındaki kadınlar dahil edilmiştir (63) . Bizim çalışmamızda ortalama yaş 42 yaş civarında bulunmuştur. Bunun nedeni özellikle premenapozal şikayetleri ve menapoz takipleri nedeniyle polikliniğimize başvuran hastalara smear yapılması buna karşın herhangi bir jinekolojik problemi olmayan genç yaştaki hastaların sadece yıllık smear kontrolleri için kadın doğum hekimine başvurmamaları gösterilebilir. Oysa ki özellikle genç yaştaki kadınların taranması özellikle cinsel yolla bulaşan HPV insidansının bu yaş grubunda en yüksek noktaya ulaşması açısından preinvaziv lezyonların erken tanınması ve kansere ilerlemesinin önlenmesinde son derece önemlidir.

Çalışmamızda anormal sitolojili smearların yarısından fazlasını ASCUS oluşturmaktaydı. Tüm smearlar içerisinde ASCUS gelme oranını %3 olarak bulduk. Diğer çalışmalarda bu oran %1 ile %4.5 arasında değişmekteydi (66-66). 47 bine yakın kadının tarandığı başka bir çalışmada bu oran %1.7 olarak bulunmuştur. Birçok kadın hastalıkları ve doğum kitabında standart tanı kriterleri kullanımı ile ASCUS oranının %5'i geçmemesi gerektiği belirtilmektedir (21,23). Buna göre çalışmamızdaki %3'lük ASCUS oranı literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında kabul edilebilir bir orandadır. Ayrıca ASCUS/LGSIL oranı Amerika'daki sitoloji laboratuvarlarının %80'inde 0.64 ile 4.23 aralığında verilmiş olup (66) bizim çalışmamızda ASCUS/SIL oranı 2.1 olarak saptanmıştır ve Amerika'daki aralık içerisinde. Yine bizimkine benzer şekilde Davey ve ark. ASCUS/SIL oranını 2.0 olarak bulmuşlardır (66). Ancak buna ek olarak aynı

çalışmada araştırmacılar ASCUS/SIL oranını 1993 yılındaki Amerika'daki verilerle karşılaştırmışlar ve bu oranın yıllar içinde arttığını göstermişlerdir buna karşın bizim elimizde sadece 2011 yılındaki verilerimiz olduğu için kendi hastanemizle ilgili bir yorumda bulunmamız mümkün olmamıştır.

ASCUS'lu kadınlarda izlenecek yollardan biri de histolojik tanı yöntemlerine başvurulmasıdır. Buna göre Pothisuwan ve ark. smear sonucu ASCUS gelen 47 hastaya biopsi yapmışlar ve bunun sonucunda bu kadınların %38.3'ünde normal ya da kronik servisit ile uyumlu patoloji sonucu rapor edilirken, %53.2'sinde CIN I ve %8.5'inde CIN II/III gelmiştir (36). Limpvanuspong ve ark. 287 ASCUS'lu kadında biopsi sonucu CIN II/III oranını %9.1 olarak bulmuşlardır (64). Buna karşın Solomon ve ark. ASCUS'lu bir smearın CIN II/III olma ihtimalini %5 olarak bulmuşlardır (15). Bizim çalışmamızda ise histopatolojik tanıya giden ve sonucuna ulaşılan 82 ASCUS'lu kadının %60'ına yakını normal ya da kronik servisit ile uyumlu histolojiye sahipti ve bu invaziv bir tanı yöntemi için yüksek bir oran olarak göze çarpmaktaydı. Fakat ASCUS tanısıyla ilgili tam bir konsensüsün patoloğlar arasında da oturmadığı ve bu %60'lık kısmın %45'lik bölümünü kronik servisitlerin oluşturduğu görüldüğünde ASCUS'lu hastalarda infeksiyonun tedavisini takiben yeni bir smear kontrolü önerilebilir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda smear sonucu ASCUS gelen bir kadında CIN I ya da CIN II/III gelme oranı sırasıyla %31.7 ve %8.6 olup literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

ASCUS'lu kadınların takibinde daha önce de bahsedildiği gibi üç yöntem kullanılmaktadır bunlardan birincisi HPV tiplemesi olup bizim bu çalışmada değerlendirmeye almadığımız bir yöntemdir. Diğer iki yöntem olan kontrol smearlarla takip ve kolposkopi ve biopsi bizim sırasıyla 78 ve 83 ASCUS'lu kadında başvurduğumuz yol olmuştur. Kontrol smear sonucunda ASCUS ve ASCUS+ gelenleri yeniden anormal sitoloji olarak değerlendirdiğimizde ve bu grubu histopatolojik tanı grubuyla karşılaştırdığımızda kontrol smear ve biopsi sonuçları elimizde olan sırasıyla 75 ve 82 kadının bir sonraki smearın normal gelme oranı histopatoloji yapılan gruba göre anlamlı olarak yüksekti.(64/75'e karşın 49/82  $p=0.001$ ) (ortalama yaş kontrol smear yapılan kadınlar için  $41.6 \pm 1.1$  ve histopatolojik tanıya başvuru kadınlar için  $42.4 \pm 0.9$  olarak bulundu). Buradan yola çıkarak en azından ASCUS'lu kadınların takibinde tek bir kontrol smearın

yüksek oranda yalancı negatifliğe yol açtığı yorumunda bulunabiliriz. Bu da neden ardışık 3 smearın önerildiğini destekleyen bir bulgu olabilir.

ASC'lerin çok büyük bir kısmını ASCUS'lar oluşturmakla beraber yaklaşık %10'unu ASC-H denilen HGSIL olma kriterlerini tam doldurmayan ancak yine de HGSIL'in dışlanmadığı hücresel değişiklikler oluşturmaktadır. ASC-H'de histolojik tanı yapıldığında %25'ten fazla oranda CIN II/III gelme ihtimali vardır (11). Hatta bazı kaynaklarda bu oranın %94 lere kadar çıkabileceği belirtilmektedir (18). Bizim çalışmamızda smear sonucu ASC-H gelen 14 kadından 10 tanesine kolposkopik biopsi yapıldı ve bunlardan 5 tanesinde CIN II/III, 2 tanesinde CIN I geri kalanlarda benign histolojiler bulunmuştur. Buna göre bizim çalışmamızdaki ASC-H'larda CIN II/III gelme oranı %50 idi. 8 ASC-H'lı kadının değerlendirildiği başka bir çalışmada histolojik örnekleme sonucu %25 CIN I, %25 CIN II/III gelmiş ve %50'si de normal ya da kronik servisitile uyumlu histolojiye sahip olarak bulunmuştur (36). Bu anlamda her iki çalışmada da incelenen ASC-H lı kadın sayısı oldukça az olmasına rağmen yine de en azından bizim çalışmamızda ASC-H tanısının büyük oranda histolojiyle desteklendiği ve bu kadınlarda histolojik tanı konmasının gerekliliği savunulabilir. Fakat yine de daha büyük gruplar üzerinde yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulduğu çok açıktır. Ancak zaten ASC-H tanısının çok sık konan bir sitolojik tanı olmadığı düşünülürse büyük meta-analizlerin faydalı olabileceği söylenebilir.

Bizim çalışmamızda LGSIL oranı tüm smearlar içerisinde %1.3 olarak bulunmuştur. Literatürdeki konuyla ilgili diğer çalışmalarda bu oran %0.3 ile %6.2 arasında değişmektedir (3,60,61). Smear sonucu LGSIL gelen kadınların değerlendirilmesinde kontrol smear yapılması ve bunun sonucunda eğer yeniden anormal bir sitolojik tanıyla karşılaşırsa histolojik tanıya gidilmesi ya da ilk smear sonucu LGSIL gelen bir kadında direk olarak histolojik örnekleme yapılması yollarından biri izlenir. Sitoloji sonucu LGSIL gelen bir kadında biopsi ile gösterilmiş CIN II/III gelme oranı %15-30 olarak verilmiştir (11). Bizim çalışmamızda takiplerine hastanemizde devam eden LGSIL'li kadınların büyük kısmında histolojik örnekleme yoluna gidilmiş ve sadece 11 hastada smear kontrolü yoluna gidilmiştir. Histolojik tanı yapılan 58 kadından % 41'inde CIN I tanısı gelirken CIN II/III oranı %14 olarak bulunmuştur. Buna karşın Pothisuwan ve ark.

51 LGSIL'lı kadında biopsi sonucu CIN I oranını %60, CIN II/III oranını %20 bulmuşlardır. Aynı çalışmada normal ya da benign histopatoloji oranı %20 olarak bulunmuştur (36). Bu çalışmayla karşılaştırıldığında LGSIL'lardaki yalancı pozitiflik oranımız anlamlı derecede yüksektir (%45'e karşın %20) ve bu anlamda LGSIL hastalarının invaziv prosedüre gitmeden önce dikkatli analizi faydalı olabilir. Kontrol smearı yapılan 11 LGSIL'lı hastanın 8 inde kontrol sitolojinin normal geldiği düşünüldüğünde hemen invaziv yöntemlere başvurmanın gerekliliği tartışmalı olabilir ancak yine de böyle bir yorumda bulunabilmek için aslında izlenebilecek yol kontrol sitolojileri normal gelen kadınlara da histolojik tanı konması ve ardından hangi yöntemin öncelikle yapılabileceği kar-zarar açısından değerlendirilip karar verilebilir.

Çalışmamızda HGSIL sitolojik tanı 8 kadının biopsi sonuçlarında en az CIN I gibi bir preinvaziv lezyon gelme olasılığı %100 bulunmuş, CIN II/III gibi yüksek dereceli bir lezyon bulunma ihtimali %87,5 olarak dikkat çekmiştir. Buradan yola çıkarak HGSIL gelen kadınlarda zaman kaybetmeden histolojik tanı yapılmasının önemi bilinmelidir.

## 8. SONUÇ

Dünyada son derece yaygın olan ve kadın ölümlerinin önde gelen sebeplerinden olan serviks kanseri taramasında pap-smear ve sıvı bazlı yöntemler gibi sitolojik tarama testleri özellikle gelişmiş ülkelerde son derece etkin kullanılmakta ve serviksle ilgili patolojileri daha preinvazif dönemde tanımamızı sağlamaktadır. Ancak yine de bunun bir tanı testi değil de tarama testi olduğu unutulmamalıdır. Tanıya gidilmesi gereken durumlarda yapılacak işlem öncelikle kolposkopi gibi minimal invazif bir yöntem olmalı.

Sitolojik yöntemlerle taramada karşılaşılan en önemli problemlerden birisi yalancı negatifliktir. Serviks kanseri tanısı konan kadınların %30-40'ının taranan gruptan olduğu düşünülünce yalancı negatifliğin bu sitolojik yöntemler için çok ciddi bir problem olduğu görülecektir. Bu anlamda bir tane negatif smear sonucunun preinvazif bir lezyonu tamamen ekarte etme olasılığının olmadığı bilinmeli ve en azından üç tane negatif smear sonucu elde edilinceye kadar yıllık smear takiplerinin yapılmasına devam edilmelidir.

Her ne kadar smear gibi sitolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında bir tanı testi olan kolposkopi de sensitivite, spesifite yüksek olsa da maliyetinin ve nihayetinde invazif bir yöntem olması nedeniyle hastaya yüklediği risklerin fazla olması nedeniyle serviks kanseri taramasında birincil test olması mantıklı değildir. Ancak yine de ASCUS ve özellikle de ASCUS üstü anormal sitoloji sonuçlarında kolposkopi başvurulacak ilk yöntem olmaktadır. Kolposkopi sonucuna göre yönetim

daha invazif yöntemlerin gereksiz yapılmasını engellemekte ve maliyeti de azaltmaktadır.



## 9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127:2893-917
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
5. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control.* 1997;8:755-63
6. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia / Anatomical and pathological basis of visual inspection (Chapter 1). <http://screening.iarc.fr>
7. Atasü T., Aydınlı K.. *Jinekolojik Onkoloji*; 1999; ikinci baskı p:178-259.
8. John OS, Joseph IS, Lisa MH, Barbara LH, Karen DB, Gary C. *Willams Gynecology*;2008:first edition p:49-85

9. Atasü T, Aydınlı K. Jinekoloji;2001; ikinci baskı s:249-254
10. 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, Appelton & Lange,8th edit;1994:731-43
11. John OS, Joseph IS, Lisa MH, Barbara LH, Karen DB, Gary C. Willams Gynecology;2008:first edition p:617-45
12. Noller KL. Cervical cytology screening and evaluation. Obstet Gynecol. 2005;106:391-7.
13. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. JAMA. 1989;262:931-4
14. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda workshop. Am J Clin Pathol. 1992;98:152-4.
15. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287:2114-9.
16. Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System terminology. Am Fam Physician. 2003 ;68:1992-8.
17. Fox H, Buckley CH. Current problems in the pathology of intra-epithelial lesions of the uterine cervix. Histopathology. 1990;17:1-6
18. Kimberly BF, Linda MS, Harold EF, Edward EW. John Hopkins Jinekoloji ve Obstetri el kitabı üçüncü baskı 2008; s: 473-9
19. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:295-304

20. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:346-55
21. Disaia J.Philip, Creasman T. William.; *Clinic Gynecological Oncology*: 2003; 6th edt. p;3-61, 633
22. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol.* 1998;91:973-6.
23. Berek S.J., Adashi E.Y., Hillard A.P.; *Novak Gynecology*; 1998; 1st edt. p; 435-458
24. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA.* 1989;261:737-43.
25. World Health organization: Screening and early detection of cancer. Cervical cancer screening. Cytology screening.  
<http://www.who.int/cancer/detection/cytologyscreen/en/index.html>. Accessed August 19, 2006
26. Carmichael JA, Jeffrey JF, Steele HD, Ohlke ID. The cytologic history of 245 patients developing invasive cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:685-90.
27. Wilkinson EJ. Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 1990;33:817-25
28. Hakan Ozan: Pap smear ne zaman? nasıl? kimden? *TJOD - Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler.* 2005;2:35-40
29. ACOG Practice Bulletin No.45 *Obstet Gynecol* 2003;102:417-27
30. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening *Obstet Gynecol.* 2009;114:1409-20.

31. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol.* 1999;43:81-5.
32. Chhieng DC, Gallaspy S, Yang H, Roberson J, Eltoum I. Women with atypical glandular cells: a long-term follow-up study in a high-risk population. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:575-9
33. Baker JJ. Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: a comparison study with clinical and histologic follow-up. *Diagn Cytopathol.* 2002;27:185-8
34. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:308-17
35. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:765-74
36. Pothisuwan M, Pataradool K, Tangjitgamol S, Srijaipracharoen S, Manusrivithaya S, Thawaramorn T. Visual inspection with acetic acid for detection of high grade lesion in atypical squamous cells and low grade squamous intraepithelial lesions from cervical Pap smear. *J Gynecol Oncol.* 2011;22:145-51
37. Ngoma T, Muwonge R, Mwaiselage J, Kawegere J, Bukori P, Sankaranarayanan R. Evaluation of cervical visual inspection screening in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109:100–104
38. El-Shalakany A, Hassan SS, Ammar E, Ibrahim MA, Salam MA, Farid M. Direct visual inspection of the cervix for the detection of premalignant lesions. *J Low Genit Tract Dis.* 2004;8:16–20

39. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Noller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004;103:304-9
40. Coppleson M, Dalrymple JC, Atkinson KH. Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993;20:83-110
41. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:611-8
42. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108
43. Womack C, Warren AY. Achievable laboratory standards; a review of cytology of 99 women with cervical cancer. *Cytopathology.* 1998;9:171-7
44. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:106-30
45. Koshiol J, Schroeder J, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, Heilig CM, Shah KV, Klein RS, Cu-Uvin S, Schuman P, Celentano D, Smith JS. Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Am J Epidemiol.* 2006;164:176-83
46. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N; IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003;14:805-14

47. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1093-101
48. Hellberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer Res*. 2005;25:3041-6
49. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1085-92
50. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120:885-91
51. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ*. 2001;79:954-62
52. Robertson JH, Woodend B. Negative cytology preceding cervical cancer: causes and prevention. *J Clin Pathol*. 1993;46:700-2
53. Bosch MM, Rietveld-Scheffers PE, Boon ME. Characteristics of false-negative smears tested in the normal screening situation. *Acta Cytol*. 1992;36:711-6
54. Sodhani P, Singh V, Das DK, Bhambhani S. Cytohistological correlation as a measure of quality assurance of a cytology laboratory. *Cytopathology*. 1997;8:103-7

55. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical cancer prevention: Toward cost-effective screening. *Medscape General Medicine* (serial online) 1997;1: (13 screens) Available from: URL: <http://www.Medscape.Com/viewarticle/408875>
56. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am. J. Obstet.Gynecol.* 1974;119: 953-958, 1974.
57. Atypical cervical cytology colposcopic follow up using the Bethesda system. *Journal of Reproductive Medicine.* 1993;38: 6
58. Crasta JA, Chaitra V, Simi C, Correa M. An audit of cervicovaginal cytology in a teaching hospital: Are atypical glandular cells under-recognised on cytological screening. *J. Cytol.* 2009;26:69-73
59. Tan KB, Chang SA, Soh VC, Thamboo TP, Nilsson B, Chan NH. Quality indices in a cervicovaginal cytology service: before and after laboratory accreditation. *Arch. Pathol Lab. Med.* 2004;128:303-7
60. Sankaranarayanan R, Thara S, Sharma A, Roy C, Shastri S, Mahé C, Muwonge R, Fontanière B; Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection in India. Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *J. Med. Screen.* 2004;11:77-84
61. Davey DD, Nielsen ML, Naryshkin S, Robb JA, Cohen T, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance. Current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:440-4.
62. Goel A, Gandhi G, Batra S, Bhambhani S, Zutshi V, Sachdeva P. Visual inspection of the cervix with acetic acid for cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88:25-30
63. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG.* 2005;112:1204-12

64. Limpvanuspong B, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J, Thavaramara T, Leelahakorn S. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) from cervical Pap smears. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39:737–744
65. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106:206–209
66. Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Stastny J, Mody D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:203–211