

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

VIA, VILI VE REID KOLPOSKOPİ İNDEKSİ KULLANILARAK
YAPILAN KOLPOSKOPİK İNCELEMENİN
HİSTOPATOLOJİ İLE KORELASYONU

Dr. NAZAN VANLI TONYALI
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2011

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

VIA, VILI VE REID KOLPOSKOPİ İNDEKSİ KULLANILARAK
YAPILAN KOLPOSKOPİK İNCELEMENİN
HİSTOPATOLOJİ İLE KORELASYONU

Dr. NAZAN VANLI TONYALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. FARUK KÖSE
Doç. Dr. FULYA KAYIKÇIOĞLU

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında yardımını ve sabrını esirgemeyen, her zaman örnek alacağım sevgili tez hocalarım Sayın Doç. Dr. M. Faruk KÖSE'ye ve Sayın Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimime katkıda bulunan başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Ümit GÖKTOLGA ve eski başhekimimiz Prof. Dr. Ali HABERAL'a, klinik şeflerimiz Sayın Doç. Dr. İsmail DÖLEN'e, Sayın Doç. Dr. Berna DİLBAZ'a, Sayın Doç. Dr. Orhan GELİŞEN'e, Sayın Doç. Dr. Salim ERKAYA'ya, Sayın Doç. Dr. Ömer KANDEMİR'e, Sayın Doç. Dr. Serdar DİLBAZ'a, klinik şef yardımcılarımız; Sayın Doç. Dr. Gökhan TULUNAY'a, Sayın Doç. Dr. Nurettin BORAN'a, Sayın Doç. Dr. Serdar YALVAÇ'a, tüm başasistan ve uzmanlarımıza,

Tezimin hazırlanmasında yardımları için hastanemiz KETEM Polikliniğinin tüm çalışanlarına,

Birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve diğer klinik personele,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime,

Hayatımın her anında hep yanımda olan, benden sevgi, destek ve anlayışını esirgemeyen sevgili eşime,

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SERVİKAL ANATOMİ VE HİSTOLOJİ.....	3
2.1.1. Serviksin Anatomisi	3
2.1.2. Serviksin Histolojisi	4
2.1.3. Squamo Columnar Junction (SCJ)	9
2.1.4. Transformasyon Zonu	9
2.2. SERVİKAL SKUAMoz METAPLAZİ	10
2.2.1. Metaplazik Evreler	12
2.2.2. Metaplazi Evrelerinin Kolposkopik Görünümleri.....	12
2.2.3. Metaplazinin Önemi	13
2.3. SERVİKSİN BENİGN LEZYONLARI.....	14
2.3.1. Servikal Enfeksiyonlar	14
2.3.2. Servikal Papillomlar	14
2.3.3. Servikal Polip ve Kistler.....	15
2.3.4. Servikal Lökoplaki	15
2.3.5. Servikal Leiomyomlar	15
2.4. SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI	16
2.5. SERVİKSİN MALİGN LEZYONLARI.....	20
2.6. SERVİKAL DİSPLAZİ ve KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ ..	21
2.7. SERVİKS LEZYONLARINDA KULLANILAN TANI	
YÖNTEMLERİ	27

2.7.1. Servikovajinal Sitoloji (PAP-Smear)	27
2.7.2. Sıvı Bazlı Teknikler.....	28
2.7.3. Servikografi	33
2.7.4. HPV-DNA Testi	34
2.7.5. Asetik Asit Eşliğinde Çıplak Gözle İnceleme-Visual Inspection with Acetic Acid (VIA).....	34
2.7.6. Lugol Solusyonu Eşliğinde Çıplak Gözle İnceleme-Visual Inspection with Lugol's iodine (VILI).....	37
2.7.7. Kolposkopi	39
3. MATERYAL VE METOD	46
4. BULGULAR	49
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ.....	49
4.2. CİNSEL YAŞAM VE GEBELİK ÖYKÜSÜ.....	50
4.3. HASTALIK ÖYKÜSÜ VE KLİNİK BULGULAR.....	55
4.4. VIA VE VILI İÇİN DUYARLILIK VE SEÇİCİLİK	66
4.5. REID İNDEKSİ İÇİN KESİM NOKTASININ BELİRLENMESİ	70
4.6. PATOLOJİ SONUCU İLE KOLPOSKOPİ VE REID İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER.....	72
4.7. RİSK FAKTÖRLERİ.....	72
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	82
7. KAYNAKLAR	84

ÖZET

VANLI TONYALI N, VIA, VILI ve Reid Kolposkopi indeksi kullanılarak yapılan kolposkopik incelemenin histopatoloji ile korelasyonu T.C.S.B. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.

Amaç: Kolposkopinin tanısal etkinliğini değerlendirmek ve VIA, VILI ve Reid Kolposkopi indeksi kullanılarak elde edilen kolposkopik gözlemin histopatoloji ile korelasyon gücünü araştırmak.

Materyal-Metod: T.C.S.B. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi KETEM Polikliniğine anormal pap-smear sonucu ile başvuran 200 hasta çalışma için seçildi. Çalışmaya 19-72 yaş arası, anormal pap-smear testi sonucu ile kolposkopik inceleme yapılacak olan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastalardan detaylı anamnez alındı, direkt gözle serviks muaynesi, VIA ve VILI uygulaması ve kolposkopik incelemenin ardından patolojik muayne bulgusu olan hastalardan patolojik alanlardan, patolojik muayne bulgusu olmayan hastalardan 4 kadran biyopsi alındı. Biyopsi materyalleri histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: . Çalışmaya dahil olan hastaları yaş ortalaması 42.5 olarak saptandı. Başvuran tüm hastalar Kolposkopi ile incelendi ve tüm hastalardan Kolposkopi altında biyopsi alındı. Pap-smear sonucunda ASCUS tanısı almış hastaların %29.4'ünün, ASC-H tanılı hastaların %60'ının, LSIL tanılı hastaların %51.7'sinin, HSIL tanılı hastaların %74.9'unun biyopsi sonucu patolojik olarak belirlendi. Patolojik inceleme sonucunda 200 kadının biyopsi sonuçlarının %36.0'sı (n=72) patolojik olarak sınıflandırılırken, 128'i (%64.0) normal olarak belirlenmiştir.

VIA yönteminin duyarlılığı % 51.4, seçiciliği %57 iken VILI yönteminin duyarlılığı % 59.7 (43/72) , seçiciliği %63.3 bulundu. VIA ve VILI kombine

kullanıldığında ise duyarlılığı %71, seçiciliği %47 bulundu. Reid indeksinin duyarlılığı % 65.2, seçiciliği %75.8 olarak bulundu. Reid indeksine göre Patolojik ve Normal sonuç görülme oranları istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde farklı bulundu.

Sonuç: VIA ve VILI için bulduğumuz oranlar literatürdeki smear için verilen oranlarla kıyaslandığında duyarlılığı yakın olmasına karşın seçiciliği daha düşük bulunmuştur. Reid indeksine göre Patolojik ve Normal sonuç görülme oranları istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Patoloji sonucu ile Reid indeks değerleri arasında da doğrusal bir ilişki saptanmış ve Reid indeks değerleri ile Kolposkopi arasında doğrusal yönde ve çok kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir. VIA ve VILI yöntemi beraber uygulandığında duyarlılık artmaktadır. VIA ve VILI'nin daha ekonomik olması da göz önüne alınarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerde preinvazif serviks kanseri taramasında smeara göre daha basit, daha ucuz ve kolay uygulanabilen hatta 'gör ve tedavi et' algoritmasına uygun bir alternatif yöntem olabileceğini, bunun yanısıra her iki yöntemin beraber kullanılmasının taramaların etkinliğini arttırabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: VIA, VILI, Reid Kolposkopi indeksi

SUMMARY

VANLI TONYALI N, The correlation between histopathology and colposcopic observation by using VIA, VILI and Reid Colposcopic index.

T.C.S.B. Etlik Zübeyde Hanım Maternity and Women's Health Teaching and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Thesis. Ankara, 2011.

Objective: Objective of this study is to evaluate the diagnostic efficiency of colposcopy and investigate the correlation between the colposcopic observation by using VIA, VILI and Reid colposcopic index and histopathology.

Material-Method: 200 patients who applied to T.C.S.B. Etlik Zübeyde Hanım Maternity and Women's Health Teaching and Research Hospital Obstetrics and Gynecology with anormal pap-smear were chosen for the study. The patients between ages of 19-72 with anormal pap-smear test results and the ones on which colposcopic observation were made were included to the study.

Anamnesis was received from the patients participated in the study. After visual inspection of the cervix, VIA - VILI applications and colposcopic observation, biopsy was performed to pathological areas on the patients who have pathological symptoms. Four-quadrant biopsy was performed for the ones don't have a pathological symptoms. Biopsy materials were assessed as histopathological.

Findings: The average age of the patients subjected to the study is 42.5. All applied patients were inspected with colposcopy and biopsy was performed for colposcopy. According to Pap-smear results, %29.4 of the patients with ASCUS diagnosis, %60 of the patients with ASC-H diagnosis, %51.7 of the patients with LSIL diagnosis %74.9 of the patients with HSIL diagnosis were determined pathologic after biopsy. The biopsy results of 72 of 200 (%36) women were classed as pathological while the rest (%64) were normal after the pathological analysis.

The sensibility and selectivity of VIA method are %51.4 and %57 respectively, whereas the numbers are %59.7 and %63.3 for VILI method. When these two methods are combined, the sensibility and selectivity are %71 and %47. The results for Reid index are %65.2 and %75.8. The rates of having pathological and normal results for Reid index were found significantly different in statistical meaning.

Conclusion: When comparing the rates founded for VIA and VILI to the rates given for smear in literature, it can be seen that the selectivity was found lower although the sensibility was close. According to Reid index, the rates of having pathological and normal results for were found significantly different in statistical meaning. A linear correlation was determined between pathology result and Reid index. Also a very strong and in a linear direction correlation was found for Reid index and colposcopy. The sensibility increases when VIA and VILI methods are applied together. By considering that both VIA and VILI are more economical, we think that it can be easier in diagnosis of preinvasive cervix cancer comparing to smear especially in developing countries. In addition, it can be an appropriate alternative method that is cheaper and easier to apply and even suitable to “See and Treat” algorithm. Furthermore, using these two methods in a combined way can increase the efficiency of screening.

Keywords: VIA, VILI, Reid colposcopic index, Histopathological correlation

KISALTMALAR

AA	: Asetik Asit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGC	: Atipik Glandular Hücre
AHCPR	: Agency for Health Care Policy and Research
AIS	: Adenokarsinoma In Situ
ASCUS	: Atipic Squamous Cells of Undetermined Significance
AUC	: Area under the curve
CIN	: Servikal Intraepitelyal Neoplazi
CIS	: Insitu Karsinom
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECC	: Endoservikal küretaj
HGSIL	: High Grade Squamous Intraepithelial Lesions
HPV	: Human Papilloma Virus
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IFCPC	: Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu
IQR	: Interquartile Range
LGSIL	: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions
LR+	: Positive Likelihood ratios
LR-	: Negative Likelihood ratios
KOK	: Kombine oral kontraseptif
NPV	: Negative predictive value
PAP	: Papanikolaou testi
PPV	: Positive predictive value
RIA	: Rahim İçi Araç
SKB	: Skuamokolumnar Bileşke
TZ	: Transformasyon Zone
VIA	: Visual Inspection with Acetic Acid
VILI	: Visual Inspection with Lugol's iodine

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serviksin anatomisi.....	3
Şekil 2. Çok katlı skuamoz epitel	5
Şekil 3. Kolumnar Hücreler	6
Şekil 4. Kolumnar Epitelin Kript Yapıları.....	6
Şekil 5. Skuamokolumnar Bileşke.....	7
Şekil 6. Skuomokolumnar bileşke ve transformasyon zonunun yerleşimi.....	8
Şekil 7. Skuomokolumnar bileşke'nin yaşlara göre değişimi.....	8
Şekil 8. Transformasyon Zonu.....	10
Şekil 9. Skuamoz Metaplazinin Gelişimi	11
Şekil 10. CIN'de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması.....	18
Şekil 11. Hastaların kullandığı doğum kontrol yöntemlerinin dağılımı	54
Şekil 12. Kolposkopik muayene sonrası yapılan işlemler	58
Şekil 13. REID indeks sınıflamasına göre Kolposkopi sonuçları.....	62
Şekil 14. ASCUS smear sonucuna göre Kolposkopi incelemenin dağılımı	64
Şekil 15. ASCH smear sonucuna göre Kolposkopi incelemenin dağılımı	64
Şekil 16. LSIL smear sonucuna göre Kolposkopi incelemenin dağılımı.....	65
Şekil 17. HSIL smear sonucuna göre Kolposkopi incelemenin dağılımı	65
Şekil 18. VIA yönteminin Duyarlılık, Seçicilik, PPV ve NPV oranları	68
Şekil 19. VILI yönteminin Duyarlılık, Seçicilik, PPV ve NPV oranları	69
Şekil 20. Reid indeks değerinin farklı kesim noktaları için ROC eğrisi.....	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 2. Reid kolposkopik indeksi 1984.....	44
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri.....	49
Tablo 4. Kadınların cinsel yaşamları ve gebelik öyküleri.....	51
Tablo 5. Kadınların klinik bulguları.....	55
Tablo 6. Pap-smear bulgularına göre patoloji sonuçlarının dağılımı	57
Tablo 7. Kolposkopik muayene sonrası yapılan işlemler.....	58
Tablo 8. Biyopsi türüne, Kolposkopi bulgularına ve Reid indeksine göre patoloji sonuçlarının dağılımı.....	60
Tablo 9. Reid indeks değerlerinin dağılımı	61
Tablo 10. VIA ve VILI sonuçlarına göre Reid indeksi çapraz tablosu	62
Tablo 11. Patoloji sonuçları.....	63
Tablo 12. Pap-smear sonuçlarına göre VIA ve VILI sonuçları.....	63
Tablo 13. Duyarlılık, Seçicilik, PPV, NPV, LR+, LR- hesaplama şablonu.....	66
Tablo 14. VIA ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu.....	67
Tablo 15. VILI ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu.....	67
Tablo 16. VIA+VILI ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu	68
Tablo 17. Reid indeks ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu.....	69
Tablo 18. Reid indeks değerinin farklı kesim noktaları için duyarlılık ve seçicilik değerleri.....	71

Tablo 19. Patoloji üzerinde anlamlı etkisi olacağı düşünülen değişkenler ile kurulan başlangıç lojistik regresyon modeli.....	73
--	----



1. GİRİŞ

Yirminci yüzyılın ilk yarısında, ABD’de serviks kanserinden ölüm, diğer kanser türlerinden daha fazla olarak görülmekteydi. 1940’larda Papanicolaou yönteminin uygulamaya girmesiyle preinvaziv lezyonların tanısı ve tedavisi mümkün hale gelmiştir. Bu gelişmelerle 20. yüzyılın sonlarına doğru ABD’de sıklık ve mortalite oranları % 75’e varan azalma göstermiştir (1).

Kolposkopi 1925 yılında Almanya’da Hans Hinselman tarafından keşfedildi. İlk kolposkop bir kitap yığını üzerine tespit edilmiş sabit çift mercekli bir sistemden oluşuyordu. Hinselman o çağda kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olan serviks kanserini bu sistemle etkin bir şekilde tarayacağını umuyordu.

Serviksin prekanseröz lezyonlarını büyüterek erken dönemde yakalamayı, invazif hastalık gelişmeden ve yayılmadan yeterli tedaviyi sağlamayı planladı. Ancak onun zamanında bu protokol klinik olarak pratik değildi ve serviks kanseri taraması için alternatif metodların araştırılması devam etti. 1943 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen sitolojik tanı metodu serviks kanserinin taramasında temel yöntem olarak kullanıma girdi. 1960’lara kadar unutulmuş kolposkop, bu tarihten sonra anormal sitolojik bulguları tamamlayıcı bir test olarak keşfedildi (2, 3).

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

Geçen yüzyılda serviks kanseri ABD ile birlikte dünyada, kadınlar arasında görülen en sık kanserdi. Etkin tarama programlarının yaygın kullanılması ile ABD’de serviks kanseri hızla azaldı. Bununla birlikte bu ülkede yılda 15.000 yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve bunların yaklaşık 1/3’ü kaybedilmektedir. Ayrıca yılda 45.000 yüksek grade’li premalign lezyon tespit edilmektedir. A.B.D. dışında özellikle gelişmekte olan ülkelere serviks kanseri hala yüksek oranlardadır.

Yirminci yüzyılın sonlarında dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada serviks kanseri yer almaktadır (3-5).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise 1996'da 623 tane serviks kanseri saptanmış olup tüm kadın kanserleri arasında 7. sırada iken 2002 yılında bu sayı 708'e çıkmış ancak tüm kadın kanserleri arasında 10. sıraya gerilemiştir. 2003 yılı verilerinde serviks kanseri sayısı 763'e çıkarken tüm kadın kanserleri arasında da 9. sıraya yükselmiştir. International Agency for Research on Cancer'in 2008 yılında yaptığı GLOBOCAN çalışmasına göre ise Türkiye'deki serviks kanseri insidansı yüz binde 4,2'dir, aynı yıl içinde 1434 yeni serviks kanseri vakası ve serviks kanserine bağlı 556 ölüm olması beklenmektedir.

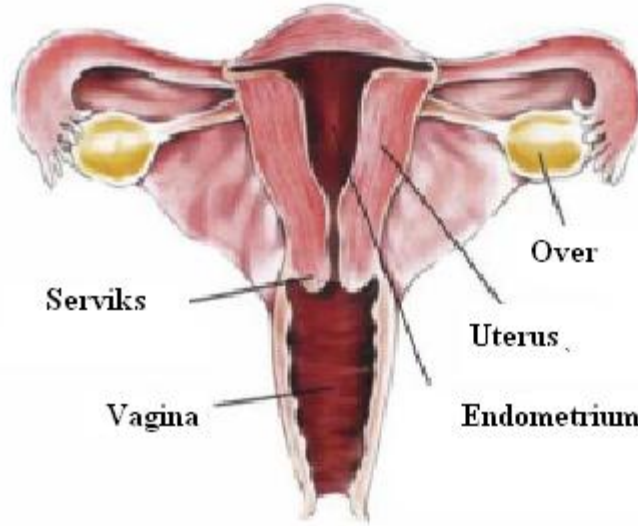
2003 yılında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın Türkiye'yi temsil edeceği düşünülen 8 il çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmanın sonucu ise serviks kanseri tüm kadın kanserleri içerisinde 10. sırada olup insidansı yüz binde 4.76'dır (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKAL ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

2.1.1. Serviksin Anatomisi

Serviks, uterusun fibromuskuler olan alt bölümüdür. Erişkinde uterusun alt 1/3'nü meydana getiren serviks uteri, yaklaşık 2-4 cm'dir (Şekil 1). Çapı apexte 2,5 cm, tabanda 3 cm'dir ve silindir şeklindedir. Orifisyum externum ile vajina'ya, orifisyum internum ile uterus kavitesine açılır. Os internum histolojikum ile osinternum anatomikum arasında istmus bulunur.



Şekil 1. Serviksin anatomisi

Serviksin şekli ve boyutları yaşa, pariteye ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Eksternal os doğurmamış kadınlarda küçük, yuvarlak iken, doğum yapmış kadınlarda enine bir yarık olarak görünür. Reprodüktif çağda en geniş halindedir ve 6-8 mm enindedir (7).

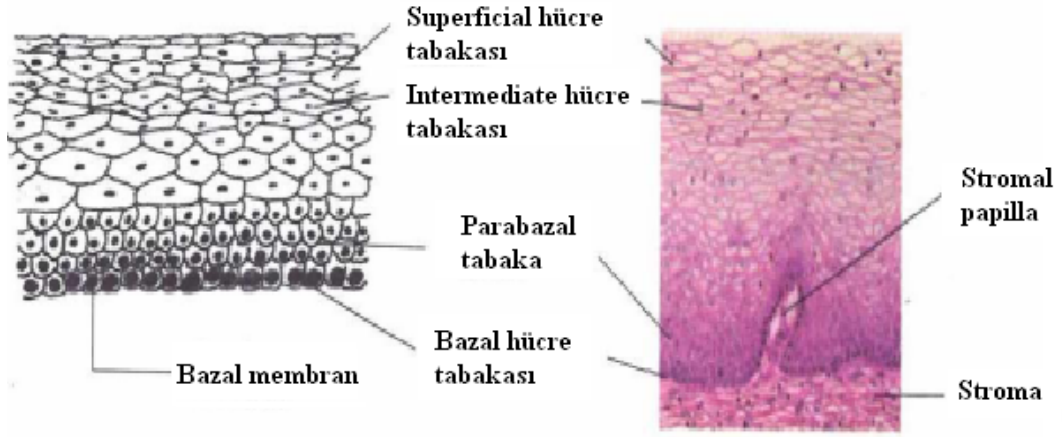
Serviksin stroması, içinden serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçtiği yoğun fibromusküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri, uterin arterin servikal ve vajinal dallarından köken alır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler. Venler arterlere paralel seyrederek hipogastrik venöz ağa drene olurlar.

Serviksin lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olurlar. Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır. Endoservikte yoğun duyu uçları vardır ancak ektoservikte pek bulunmaz. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikte çok bol bulunduğundan, endoserviksin manipulasyonu bu sinir uçlarını uyarabilir ve bazen baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir (8).

2.1.2. Serviksin Histolojisi

Kadın alt genital kanalı, intrauterin hayatın 6-7. haftalarında müllerian kanalın birleşmesi ile meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitelle döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamoz metaplazi ile skuamoz epitele dönüşmeye başlar (9). Bu dönemdeki kolumnar epitel- yassı epitel sınırına, orijinal skuamokolumnar bileşke (SKB) denir. Doğumdan sonra (özellikle menarşdan sonra) uyarılara (travma, hormonal faktörler, PH değişiklikleri, enfeksiyonlar vs.) yanıt olarak skuamoz metaplazi oluşur. Bu yeni oluşmuş sınıra da fizyolojik SKB denir. İşte orijinal SKB ile fizyolojik SKB arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir. Transformasyon zonu serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının olduğu bölgedir (10).

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitel. Skuamoz epitel ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre (15-20) tabakasından oluşur (Şekil 2). Gözle muayenede soluk pembe renkli görünür. Koyu boyanan, büyük çekirdekli ve küçük sitoplâzmalı, yuvarlak bazal hücrelerden oluşan tek tabakalı bir bazal membran içerir.



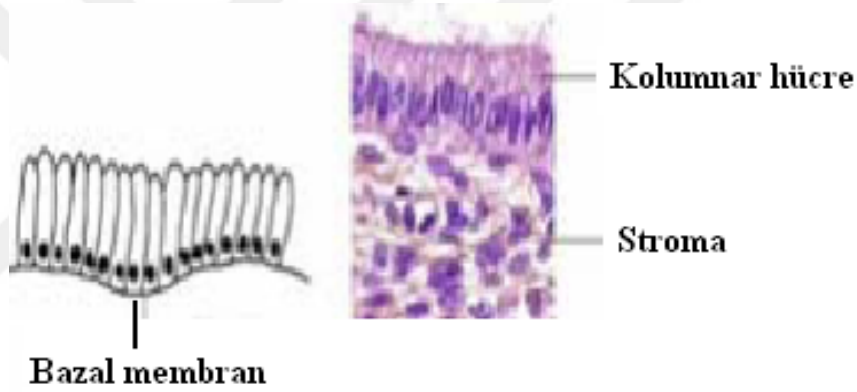
Şekil 2. Çok katlı skuamöz epitel (x20)

Bazal membran, epiteli altındaki stromadan ayırır. Bazal hücreler parabazal, intermediate ve süperfisyal tabakaları oluşturmak için bölünür ve farklılaşırlar. Bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru gittikçe hücreler, sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde küçülme, böylece de protein içeriklerinde azalma gösterirler. Asetikasit, geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetikasit uygulanması, süperfisyal hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimine neden olmaz. İntermediate ve süperfisyal tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır. Postmenopozal dönemde, skuamöz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamazlar, böylece skuamöz epitel ince ve atrofik hale gelir.

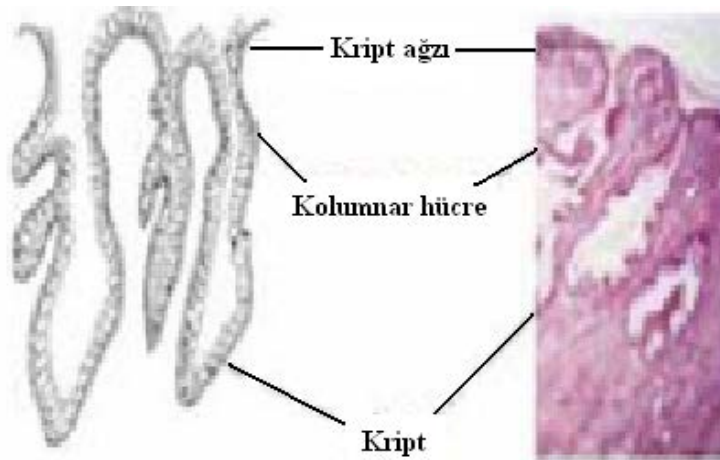
Endoservikal kanal bazen glandüler epitel olarak da adlandırılan kolumnar epitel ile döşelidir. Tek sıralı, bazal membrana yapışık, koyu nükleuslu, uzun hücrelerdir (Şekil 3). Tek katlı olmasından dolayı skuamöz epitelden yüksekliği daha azdır. Gözle muayenede damarlı, kırmızı renkli görünür, çünkü tek katlı hücre tabakası alttaki stromanın renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyonlar olur. Kolumnar hücreler serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgırlar. Üst sınırda, corpus uterinin alt kısmının endometriyal hücreleriyle birleşirler. Alt uçta ise, skuamo-

kolumnar bileşkede, skuamöz hücrelerle birleşirler. Reprodüktif duruma göre ektoserviks üzerinde uzanımları farklılık gösterir.

Kolumnar epitelyum kanal içerisinde düz olarak uzanmaz ve kanal içerisine multiple longitudinal papiller projeksiyonlar yapar. Bu yapı, endoservikal kript (endoservikal gland) formasyonu ile sonuçlanan, stromada invajinasyonlar oluşturur (şekil 4). Kriptler serviks yüzeyinden 5-8 mm uzaklıkta olabilir. Mukozal katlantı ve kriptlerden oluşan bu kompleks yapı, gözle muayenede kolumnar epitele pürüzlü görünüm verir. Kolumnar epitelde glikojenizasyon yoktur. İntrasitoplazmik glikojen yokluğundan dolayı lugol sonrası renk değişimi olmaz veya iyodin solusyonu ile hafifçe lekelenir.



Şekil 3. Kolumnar Hücreler



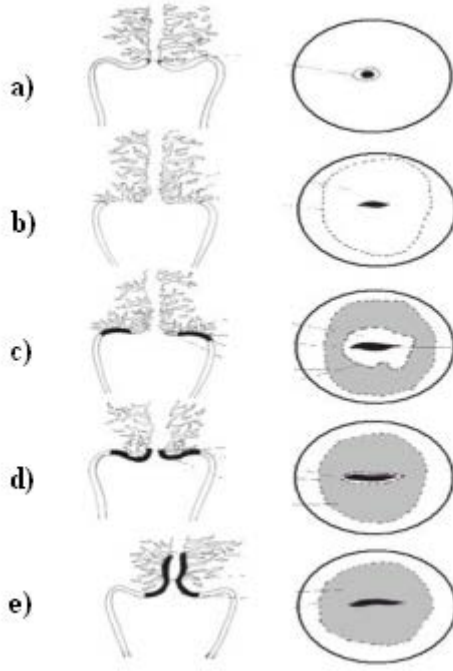
Şekil 4. Kolumnar Epitelin Kript Yapıları

Skumokolumnar bileşke (SKB); çok katlı yassı epitel ile kolumnar epitelin birleştiği yerdir ve keskin bir sınır olarak görünür (Şekil 5).

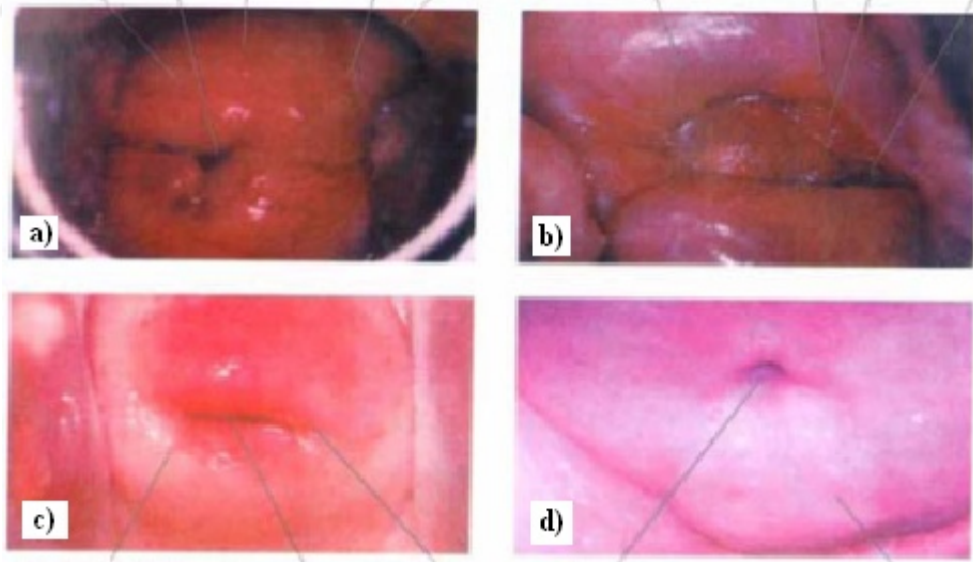


Şekil 5. Skuamo-kolumnar Bileşke

Eksternal osa göre bileşkenin yeri kadın hayatının evresine, doğum travmalarına, oral kontraseptif kullanım durumuna, gebelik durumuna göre farklılık gösterir (Şekil 6,7). Çocukluk çağında ve perimenarş döneminde orjinal skuamo-kolumnar bileşke eksternal osta veya çok yakın yerleşimlidir. Puberte sonrası ve reproduktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoserviksteki kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna yol açar ve ektropiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle, reproduktif çağda ve gebelikte skuamokolumnar bileşke ektoservikte ve eksternal osa uzak yerleşmiştir.



Şekil 6. Skuomokolumnar bileşke ve transformasyon zonunun yerleşimi **a)** Menarş öncesi **b)** Puberta sonrası ve erken reproduktif dönem **c)** Otuzlu yaşlar **d)** Perimenopozal dönem **e)** Postmenopozal dönem



Şekil 7. a) Erken reproduktif dönemde, genç bir kadında orijinal SKB, external ostan uzakta yer almaktadır. **b)** Yeni SKB, 30 yaşlarındaki kadınlarda external osa yakın yerleşmiştir. **c)** Perimenopozal dönemde SKB external osta bulunmaktadır. **d)** Postmenopozal kadında yeni SKB görülememekte, endoservikse çekilmiş bulunmakta. Matür metaplastik squamoz epitel ektoserviksin çoğunu kaplamaktadır.

Dışa dönen kolumnar epitel, asidik vajen ortamı ile karşılaştığında, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamoz epitel tarafından yerinin alınmasına yol açar. Bir kadın reproduktif yaşamında perimenopozal yaş gurubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında skuamokolumnar bileşke endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve gözle muayenede görülemez.

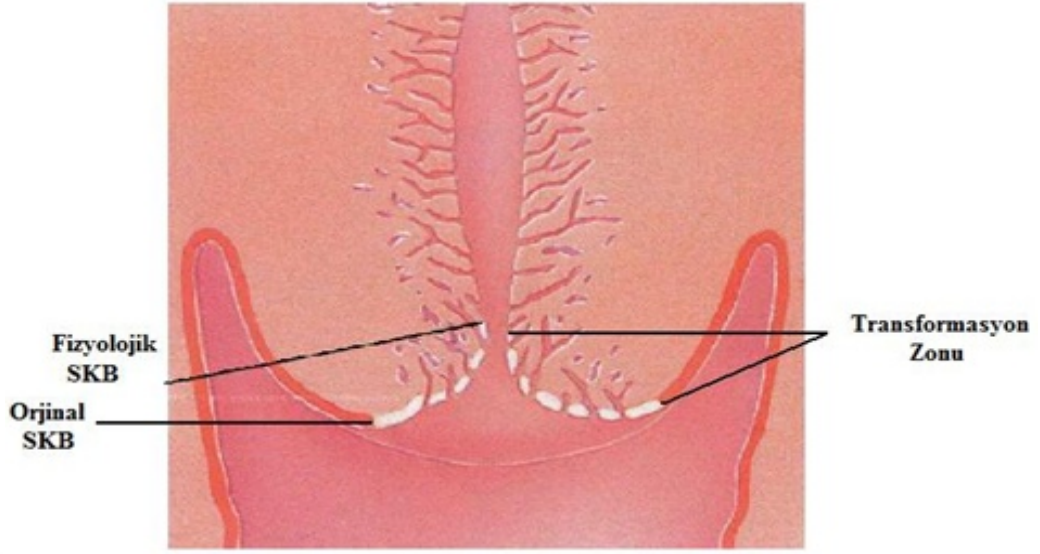
2.1.3. Squamo Columnar Junction (SCJ):

Endoservikse ait silindirik epitelin bitip, ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir ve puberte, hamilelik, menopoz ve hormonal uyarılma olaylarına yanıt veren dinamik bir noktadır.

Yeni doğanlarda SCJ ektoservikse yerleşmiştir. Reprodüktif dönemde ise, östrojen vajinal epitelin glikojenle dolmasını sağlar. Laktobasiller pH'ı değiştirmek suretiyle, skuamokolumnar rezerv hücrelerinin metaplaziye geçmesini uyarır. Metaplazi, orijinal SCJ'nın iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasına neden olur. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde (reproduktif dönem, gebelik sonrası) onkojenlerle karşılaşma (özellikle HPV) CIN gelişmesinde önemlidir (11).

2.1.4. Transformasyon Zonu:

Transformasyon zonu, orijinal SKB ile fizyolojik SKB arasındaki kolumnar epitelin metaplastik skuamoz epitel tarafından değiştirildiği serviks alanıdır (Şekil 8).

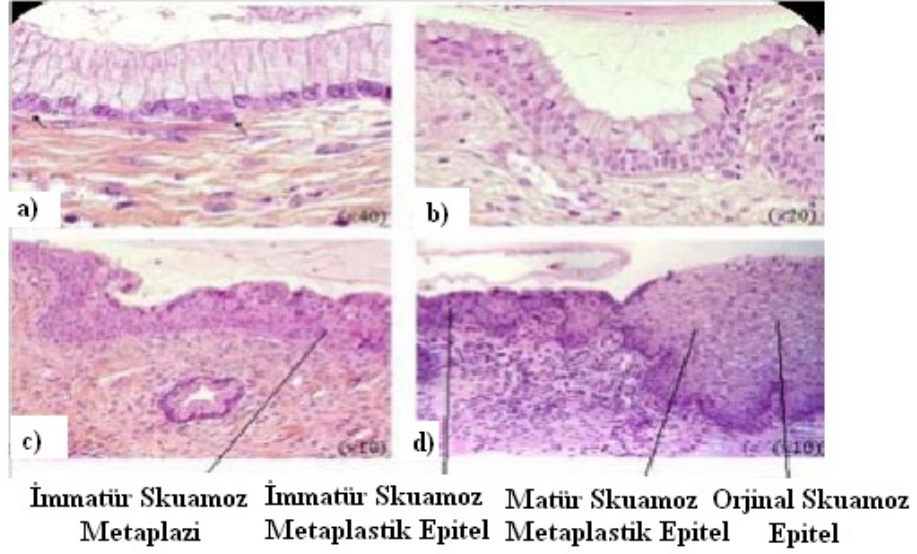


Şekil 8. Transformasyon Zonu

Premenopozal kadınlarda, transformasyon zonu ektoservikste yer alır. Menopozdan sonra, ileri yaşlara doğru östrojenlerin azalan seviyeleri ile serviks küçülür ve transformasyon zonu endoservikal kanalın içine doğru çekilir. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir (8).

2.2 SERVİKAL SKUAMÖZ METAPLAZİ

Eversiyone kolumnar epitelin yerine skuamöz epitelyumun geçmesi skuamöz metaplazi olarak adlandırılır. Bu olay, fiziksel, kimyasal veya enflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen benign bir reaksiyondur. Vajinal ortam reproduktif hayat boyunca ve gebeliklerde asidik bir ortamdır. Asiditenin skuamöz metaplazide rolü vardır. Asidite ile destrüksiyona uğrayan kolumnar epitelin yerine metaplastik skuamöz 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 9). Bu hücrelerin kaynağı bilinmemekle birlikte, asiditeye maruziyet neticesinde kolumnar epitelden geliştikleri görüşü yaygındır.



Şekil 9. Skuamoz Metaplazinin Gelişimi **a)** Ok uçları subkolumnar rezerv hücrelerini göstermektedir. **b)** Rezerv hücrelerinin hiperplaziye uğrayarak subkolumnar olarak 2 tabaka halinde dizilimi. **c)** Rezerv hücrelerinin immatür skuamoz metaplastik hücreleri oluşturmuş daha ileri proliferasyon ve differansiyasyonu. Glikojen üretimi ile ilgili belirti yok. **d)** Matür skuamoz metaplastik hücreler. Orijinal skuamoz epitel ile ayrıtılabiliyor.

Yine bu aşamada çok sayıda devamlılık gösteren veya lokal alanlar şeklinde metaplastik skuamoz hücreler görülebilir. Orijinal skuamoz epitelin bazal membranını yok etmeye, proliferasyon ve differansiyasyon olmakta olan rezerv hücreler ile stroma arasında yeniden şekillendirmeye eğilimlidir. Metaplazi sıklıkla orijinal skuamoz epitelten başlar. Ancak bazen bu bileşkenin yakınından veya küçük adalar halinde uzağındaki kolumnar epitelten de başlayabilir.

Süreç esnasında immatür epitel matür stratifiye skuamoz epitele dönüşür. Bu ikincisi, orijinal skuamoz epitele benzer. Arada rezidü kolumnar epitel alanları ve mukus vakuolleri ve glikojen içeren intermediate hücrelerden ileri aşama hücreler görülebilir. Bu nedenle lugol sonrası kahverengi veya siyah boyanma görülebilir. Matür skuamoz metaplastik epitelde nabothi kistleri denen kistler görülebilir. Bunlar retansiyon kistleridir ve metaplastik epitelce kript açıklıklarının örtülmesinden kaynaklanır. Gömülen bazı kolumnar hücreler mukus sekresyonlarına devam ederler ve sonunda kistler dolar ve gerilir. Biriken mukus gözle muayenede kistlerin sarımsı

renkte görölmelerine neden olur. Kist içindeki kolumnar epitel yassılaşıır ve sonunda biriken mukusun etkisiyle yok olur.

Skuamoz metaplazi geri dönüşsüz bir süreçtir. Epitel bir daha kolumnar epitele dönüşemez. 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 seyereder ve bu da kolumnar epitel içerisinde metaplastik epitel alanları şeklinde görünür. Yeni skuamokolumnar bileşkeye bitişik immatür mataplastik hücreler görülürken, matür metaplastik hücreler orijinal skuamokolumnar bileşkeye yakın bulunur.

İmmatür metaplastik skuamoz epitelden 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 (12).

2.2.1 Metaplazik Evreler

Evre I: Silindirik hücreler müköz kılıflarını kaybeder, hücre boyutu azalır, genişlikleri artar. Subepitelyal stromal hücrelerde aktivite artışı vardır.

Evre II: Subsilindirik hücreler proliferer olur ve silindirik epitel altında çok sıralı bir primitif hücre tabakası oluştururlar. Bunlar iri çekirdekli uniform, yuvarlak, oval veya böbrek şeklinde 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 eozinofil, hücre sınırları daha belirgin immatür yassı epitel hücreleri ortaya çıkar. Orijinal yassı epitelin tipik katmanları henüz

seçilemez; bütün epitel sıralarında hücre tipi aynı olup parabazal hücrelere benzer. Yüzeyde endoservikal epitel kalıntıları bazen korunmuş olarak görülebilir. Silindirik ve metaplastik elemanların bir karışımı şeklinde gözüken bu evre immatür skuamöz metaplazi evresi olarak adlandırılır(13).

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

2.2.2 Metaplazi Evrelerinin Kolposkopik Görünümleri

Aktif metaplazi süreci boyunca, serviksin kolposkopik görünümünde sürekli bir değişim geçirir. Kolposkopik değişimin aşamalarını da evrelere ayırmak mümkündür (3).

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

Evre II: Yeni yassı epitelin oluşması ilerledikçe, yüzeyin düzgünlüğü artar, ancak henüz orijinal villus yapısı korunmaktadır.

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

2.2.3. Metaplazinin Önemi

Servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve benign 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. Bunlar vajinada ne bulursa fagosit eder. Bu

durumda yassı epitel metaplazisinin erken dönemleri, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada vajinada bir mutajen bulunduğu takdirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşüm olabilecektir. Bu yeni viral DNA ile birleşmiş metaplastik olay; atipik metaplazi olarak da adlandırılmaktadır(14).

Atipik metaplastik epitel; hücrelerin kendi aralarında şekil, büyüklük, çekirdek ve kromozom içeriği ile epitel diferansiasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle, fizyolojik metaplaziden ayrılır (3).

Sonuç olarak; serviksin yassı epitel metaplazisi, hemen her genç kadında rastlanan fizyolojik bir olaydır, benignedir, klinik, kolposkopik, sitolojik veya histolojik olarak saptanmış olması, bir patolojiyi göstermez; sadece uygun ve yeterli bir inceleme yapıldığını kanıtlar (3).

2.3. SERVİKSİN BENİGN LEZYONLARI

2.3.1. Servikal Enfeksiyonlar

Akut ve kronik servikal enfeksiyonlar erişkin yaştaki kadınların %50' den daha fazlasını etkileyen en yaygın jinekolojik hastalıktır. Akut servisit, gonokoklar, çeşitli piyojenik organizmalar, birçok aerob ve anaerob organizmalarca oluşturulur. Akut vaginitiden sonra sekonder olarak candida, trichomanas ve gardnerella vaginalis'e bağlı olarak ta enfeksiyonlar gelişebilir. Histolojik olarak stromada yaygın ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve sıklıkla odaklar halinde mukoza kayıpları görülür (2, 15).

Kronik servisit genellikle bir histolojik tanı olup, hemen bütün multiparlarda ve birçok nulliparda görülür. Mikroskopik olarak, dokuda plazmositler ve mononükleer hücrelerin yanı sıra, seyrek polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu yaygın bir subepitelyal iltihabi hücre infiltrasyonu görülür (16).

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

2.3.2. Servikal Papillomlar

Serviksin portio vaginalisinde bulunan lezyonlar olup, iki tipi vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikte tabandan yüksek skuamöz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdır ve nedeni bilinmez. Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikte hafifçe yükseklik yapan ''condylomata acuminata'' olup, etyolojisinde Human Papilloma Virüs (HPV) rol oynar ve insidansı %1-2' dir (17). Papillomların tanısı, rutin pelvik muayene, servikal smear, kolposkopi ve en önemlisi virüsün izolasyonu ile konur. Servikal smearda büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip skuamöz hücrelerin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV enfeksiyonu için tipiktir. Bu tipik hücrelere ''Koilosit'' adı verilir. Servikte Condylomata Acuminata'nın bulunması, serviksin skuamöz hücreli kanser riskini önemli ölçüde artırır (18).

2.3.3. Servikal Polip ve Kistler

Endoservikal polipler serviksin en sık rastlanan tümöral gelişimleridir. Sıklıkla çok ince bir sap vardır, bu sapı döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilir (2). Malign değişiklik insidansı %1'den az olup en sık skuamöz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir (16).

Servikal kistlerden en sık görüleni Naboth Kistleridir. Bu kistler, servikal kripta ağzlarının travma, fibrozis veya dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanması sonucu ortaya çıkan küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, mukus içerirler. Diğer kistler arasında embriyolojik kalıntı kistleri ve endometriotik kistler sayılabilir (2).

2.3.4. Servikal Lökoplaki

Keratoza bağılı olarak servikste (asetik asit uygulanmasından önce) bulunan, çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz alanlardır. Genellikle idiopatiktir, ancak kronik yabancı cisim irritasyonu, HPV enfeksiyonu veya skuamoz neoplazi tarafından da oluşturulabilir (8).

2.3.5. Servikal Leiomyomlar

Servikal stromada düz kas liflerinin az olmasından dolayı servikal leiomyom valığı nadirdir. Servikal leiomyomlar genellikle tek ve asemptomatiktir. Çok büyük boyutlara ulaşınca komşu organlara bası yaparak semptom verirler (19).

2.4. SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

Serviksin invaziv skuamoz kanserlerine bitişik izlenen hücresel atipinin uzun zamandan beri tanınmasına rağmen, serviksin in situ karsinomunun tanınması ve preinvaziv potansiyelinin varlığı 1950'li yıllara kadar kabul edilmemiştir. Galvin, Jones ve TeLinde 1952 yılındaki yayınlarında karsinoma in situ'nun doğal seyrine dair gözlemlerini tarif etmişlerdir (20). Bu yayın Thomas Cullen, Pemberton ve Smith tarafından yapılan önceki çalışmaları desteklemiş ve daha ileriye götürmüştür (21). Servikal epitelde açık bir şekilde tanınabilen preinvaziv neoplastik bir değişiklik olması kavramı, servikal kanserin gelişiminin ve doğal seyrinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur. Pratik sitolojinin Papanicolaou ve Trout tarafından 1943 yılında ortaya atılması ve sonradan klinik kullanıma adapte edilmesi, yakınması olmayan kadınlara invaziv ve preinvaziv servikal neoplazi açısından tarama yapılmasını sağlayan ikinci önemli gelişmedir. Bu gelişmeler geçmiş 50 yıl içinde servikal kanser ölümlerinde %70 gibi dramatik bir azalma sağlamıştır. Ek olarak, bu iki gelişme klinik olarak servikal kanserin klinik gelişimini anlamamızı sağlayan araçlar olmuşlardır (22).

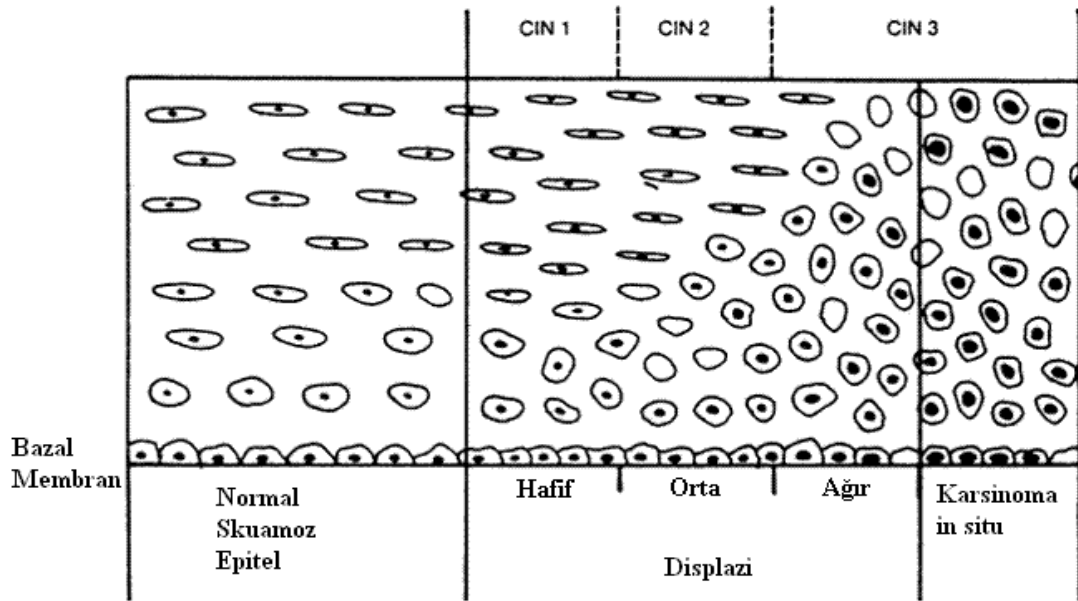
Terminoloji

Karsinoma in situ'nun stromal invazyon olmaksızın epiteli tam tabaka kaplayan bir lezyon olarak tanınmasına rağmen, bitişik ve epiteli tam tabaka içermeyen atipinin terminolojik ve klinik önemi belirsizdir. 1956 yılında Reagan ve Hamonic sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite ve polarite kaybı ile karakterize servikal epitelyal anormalliklere displazi terimini kullanmıştır. Bu bazoid değişiklikler sadece epitelin bazal üçte bir tabakasını içeriyorsa hafif displazi olarak belirtilmiştir. Servikal epitelin 2/3'üne uzanan değişiklikler orta displazi ve epitelin üçte ikisinden fazlasını içeren lezyona ciddi displazi denilmiştir. 1961 yılında yapılan ilk uluslararası toplantı olan, Uluslar arası Eksfoliatif Sitoloji Kongresi'nde: "İnvazyon yokluğunda yüzeyi döşeyen epitelde tam tabaka boyunca diferansiyasyon göstermeyen lezyonlar karsinoma in situ olarak kabul edilecektir" görüşü kabul edilmiştir. Aynı toplantıda displazi "yüzey ve bezlerde skuamöz epitelin tüm diğer diferansiyasyon bozuklukları" olarak tanımlanmıştır (22).

Papanicolaou tarafından kullanılan orjinal sitolojik sınıflandırma " sınıf 1 " in benign olduğu ve " sınıf 5 " in invaziv kanser açısından şüpheli olduğunu ifade eden dört ya da beş basamaklı " sınıf " adlandırmasını kullanmaktaydı. Bu terminoloji zamanla hafif, orta, ciddi displazi ve karsinoma in situ histolojik terimleri ile yer değiştirdi. Bu terminoloji Birleşik Devletler içinde ya da dünyanın diğer yerlerinde değişik modifikasyonlar, resmi ya da resmi olmayan şekillerde ortaya atılmış ya da kullanılmıştır. Zaman içinde histopatologların ve sitopatologların ciddi displazi ve karsinoma in situ arasında kesin ve tekrarlanabilir ayırım yapamadıkları ortaya çıkmıştır. Ayrıca, klinisyenlerin her iki lezyonda da tedavi şekilleri benzerdir. Bu yüzden 1976 yılında Richart ciddi displazi ve karsinoma in situ kategorilerini bir araya toplayan servikal intraepitelyal neoplazi CIN 3 terimini önerdi. Servikal intraepitelyal neoplazi, derece 1 (CIN1) hafif displazi ile aynı tanımlamadır ve CIN2 orta displaziye benzerdir. Fakat CIN3 ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu biraraya kombine etmiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma üçe inmiştir. Bu pratik terminoloji klinisyenler tarafından onaylanmış ve tüm dünyada benimsenmiştir

(Şekil 10) .Bu sınıflama hem sitolojik hem de histolojik tanımlar için kullanılmaktadır (22).

CIN, hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. CIN lezyonlarında derecelendirme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade'leme progresyon riski ile sıklıkla ilişkilidir (23).



Şekil 10. CIN'de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması

Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine katılan bir dizi risk faktörünü belirlemiştir. Bunlar; bazı human papillomavirus (HPV) tipleri ile enfeksiyonu, erken yaşta cinsel ilişkiyi, çok sayıda cinsel eşi, multipariteyi, uzun süreli oral kontraseptif kullanımını, sigara kullanımını, düşük sosyoekonomik durumu, Chlamydia trachomatis ile enfeksiyonu kapsar. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 tipleri ile CIN ve invaziv kanser arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile süregelen enfeksiyonun servikal neoplazi için gerekli neden olduğu kabul edilir. Onkogenik HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile enfeksiyon, viral genomun konakçı hücre genomuna entegre olması ve buna bağlı servikal neoplastik hücrelerin oluşumu ile sonuçlanır. Bu

hücrelerin çoğalması, değişen dercelerde CIN (I, II, III) ve invaziv servikal kanser oluşumuna yol açar (8).

CIN ile ilişkili spesifik bir belirti veya görülebilir bir bulgu mevcut değildir. Bununla birlikte; %3-5 asetik asit uygulanmasından sonra transformasyon zonunda skuamokolumnar bileşkeye yakın veya ona bitişik, iyi tanımlanmış asetowhite alanların çıplak gözle tespit edilmesi ile CIN varlığından şüphe edilebilir. Asetik asit hücrelerde dehidratasyona ve hücresel proteinlerin koagülasyonuna neden olur. Böylece epitelin saydamlığı azalır. Bu değişiklikler daha yoğun nükleer dansiteli ve daha fazla protein içeriği olan anormal hücrelerde daha belirgindir. Bu da şüpheli lezyonlarda pozitif VIA testinin temelini oluşturur (8).

CIN'ın kesin tanısı serviksten alınan doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. CIN'deki indifferansiye hücreler; büyümüş nükleus, artmış nükleer boyanma yoğunluğu, nükleer polimorfizm ve sitoplazma miktarındaki azalmaya bağlı nükleus/ sitoplazma oranında artma ile karakterizedir. CIN II, CIN I'e göre daha belirgin nükleer anormalliklerin ve mitotik figürlerin bulunması ile karakterizedir. CIN III'te çok sayıda mitotik figürle birlikte differansiasyon ve sıralamanın tamamen ortadan kalktığı görülür. Nükleer anormallikler epitel kalınlığının her tarafına yayılmıştır. CIN I lezyonlarının büyük çoğunluğunun geçici olduğu; kısa dönemlerde normale gerilediği veya yüksek derecelere ilerlemediği iyi bilinmektedir. Diğer taraftan, yüksek dereceli CIN (II, III)'ler, her ne kadar bu tür lezyonların da bir kısmı gerilese de, yüksek oranda invaziv kansere ilerleme olasılığı taşırlar. Servikal öncü lezyonların invaziv kansere ilerlemesinin ortalama 10 ila 20 yıl kadar uzun bir zaman aldığı bilinmektedir.

CIN'i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

- 1- Differansiasyon (Matürasyon, Stratifikasyon)**
 - a- Varlığı veya yokluğu**
 - b- Differansiasyon 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 1: 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 (3).

CIN 2: 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 (3).

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

2.5. SERVİKSİN MALİGN LEZYONLARI

Serviks kanseri, dünyada en yaygın jinekolojik kanserdir ve kadınlarda meme kanserinden sonra en sık tanı alan kanserdir (24). İnvazif serviks kanseri, uzun preinvazif dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvazif lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir (25).

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

kanserinin olası ilk semptomu, sıklıkla hasta tarafından farkına varılmayan ince, su gibi, kanla bulaşık vaginal akıntıdır. Klasik semptomu, en sık rastlanan belirti olmamasına rağmen ara ara olan, ağrısız metroraji veya postkoital lekelenmelerdir. Geç semptomlar veya daha fazla ilerlemiş hastalık belirtileri, sekonder olarak üreterler, pelvik duvar veya n.ischiadicus tutulumuna bağlı yana veya bacağına vuran ağrı gelişmesidir. Hastaların çoğu, dizüri, hematüri, rektal kanama veya konstipasyondan şikâyetçidir. Terminal dönemde ise üremi gelişimi söz konusudur (26).

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

Serviks kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı skuamöz hücrelidir ve kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognoza sahip olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir (26).

2.6. SERVİKAL DİSPLAZİ ve KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Literatürdeki birçok epidemiyolojik çalışmada serviks kanseri ile multipl bağımsız sosyal faktörler arasında pozitif bir birliktelik olduğu bildirilmiştir (26).Direk etkili olabilecek risk faktörleri şunlardır (27, 28);

Human Papillomavirus

Sigara

Herpes Simpleks tip-2

Diğer cinsel yolla bulaşan ajanlar

Vitamin-C,A, beta karoten ve folat eksikliği

Oral kontraseptifler

Sosyoekonomik düzey yetersizliği

Siyah ırk

Erken yaşlarda cinsel ilişki

Yüksek parite
Çok eşlilik
Eşin çok eşli olması
Kötü hijyen

İrk: Servikal kanserin beyaz kadınlarda rastlanma sıklığı 7.6/100000, siyah kadınlarda ise 12/ 100000 oranındadır. Hispanik, Kore'li, Alaska kökenli kadınlarda beyaz kadınlara göre iki kat fazladır. Vietnam kökenlilerde ise beyaz kadınlardan beş kat fazladır. Diğer yandan Japon ve Çin'li kadınlarda ise beyazlara oranla biraz daha az görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde servikal kanser insidansı Afro-Amerikanlar arasında beyaz kadınlara göre daha yüksektir. İnsidans Nativ Amerikan ve Hispanikler'de de yüksektir (29).

Sosyoekonomik Düzey: Serviks kanseri ile sosyoekonomik faktörler arasında güçlü bir ters ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur.

İngiltere ve Galler nüfusunun %1'ini oluşturan bir çalışmada elde edilen veriler, serviks kanseri insidansının, sosyoekonomik düzeyi yüksek çalışan kadın grubuna göre sosyoekonomik düzeyi düşük olan çalışan kadın grubunda daha yüksek olduğunu göstermiştir (30).

Şubat 2006'da yayınlanan ve 40009 kadını içeren bir çalışmada, hastaların %8,3'ünün son 2 yılda pap smearleri olmadığı görülmüş ve siyah ırk, düşük ekonomik düzey, ikamet edilen yerin tarama yapılamama açısından anlamlı olan risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (31).

Koıt ve Seksüel Davranış: Seksüel davranışın servikal kanser için bir risk faktörü olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Birçok retrospektif çalışma erken yaşlarda ilk koitin sonradan gelişecek servikal kanserde olası bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Örneğin, 16 yaşından önce evlenen kadınlarda servikal kanser

riski, 20 yaşından sonra evlenenlerden iki kat daha fazladır, ayrıca partner sayısı ile direkt ilişkilidir. Bunun muhtemel nedeni olarak da servikal transformasyon zonunun menarş ile 16 yaş arasında infeksiyonlara açık olması gösterilmiştir. Bu zaman diliminde, metaplazinin periferinde, pratik olarak serviksin yüzeyinde, çok fazla sayıda indifferansiye hücre bulunmaktadır. Bu alan HPV infeksiyonuna karşı dirençsiz gözükmetedir. Ayrıca erken ilk koitte HPV'ye karşı sekonder immun cevap efektif olmamakta, yetersiz kalmaktadır (32).

Multiparlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Yine bu kadınlarda serviks kanseri görülmesindeki artış muhtemelen ilk koit yaşı ve ilk gebelikteki yaş gibi diğer faktörlerle de ilgilidir (26).

Reprodüktif Faktörler: Paritenin kanser riskini arttırıcı etkisi ilk olarak tanımlanan risk faktörlerinden birisidir. Çok doğum yapan kadınlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (19). Bu konuda çıkan yayınlar, International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer grubu tarafından değerlendirilmiş ve reprodüktif değişkenlerin serviks kanseri riskine olan etkileri irdelenmiştir (33). Term gebelik oranları arttıkça riskin de buna paralel olarak arttığı saptanmıştır. Her bir term gebelik ile serviks kanseri riski 1.13 kat artmaktadır (26). İlk gebelik yaşına bakıldığında 25 yaş altında riskin arttığı, özellikle 16- 18 yaşlarda çok daha belirgin olduğu görülmüştür. Son gebelikten sonra geçen zaman ile serviks kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Term gebelik sayısı ile ilk gebelik yaşı birlikte incelendiklerinde yine yüksek risk oranları saptanmıştır (26).

Sigara: Sigara içimi, serviks kanseri için yüksek bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve bu gözlem diğer sigarayla ilişkili kanserlerin dağılımıyla koreledir. Sigara içenlerde preinvaziv ve invaziv hastalık riski artmıştır, özellikle şu anda sigara kullanan, uzun süredir sigara kullanan, yoğun sigara içen ve filtresiz sigara içenlerde

bu risk fazladır. Seksüel faktörler sabit tutulsa bile sigara içimi bağımsız bir risk faktörüdür. Bir vaka kontrol çalışmasına göre HSIL riski, sigara paketi sayısı ve içim süresi ile artmaktadır. Sigara ile olan ilişki yassı hücreli kanserler için söz konusudur, adenokarsinomlar için söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda, sigaranın servikal epitelde DNA modifikasyonu yapıp yapmadığı değerlendirilmiş ve bunun sigara içenlerde daha fazla olduğu değerlendirilmiştir. Anormal pap-smear sonucuna sahip olan hastalarda normal hastalara kıyasla DNA modifikasyon sayısının fazla olduğu bulunmuştur. Bu modifikasyonun söz konusu olduğu kadınlarda serviks kanseri riski artmıştır. Bu da sigaranın serviks kanserindeki biyokimyasal rolünü göstermektedir (34).

Luesly D. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içenlerin %60'ında, içmeyenlerinse % 25'de high-grade lezyonlar saptanmıştır. High-grade lezyonlarda sigara öyküsünün güçlü bir prediktör olduğu ve güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiş ve sigara içiminin kolposkopi kararını kolaylaştırabilecek kadar önemli olduğu belirtilmiştir (35).

Sigara kullanımının HPV ile etkileşerek premalign değişikliğe yolaştığı düşünülmekte ancak tam mekanizması bilinmemektedir. Sigaranın karsinojenik metabolitlerinin immu modülasyon üzerinden veya genotoksinler ile genomik hasar yoluyla viral persistansa yol açtığı düşünülmektedir (36). Artmış HPV prevalansının en yoğun ve uzun süre sigara içenlerde olması sigara kullanımı ile immun-modülasyon etkileşimini tutarlı göstermektedir (37).

KOK: Kombine oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin daha sık görüldüğüne dair bazı çalışmalar vardır. Hormonal etkilere serviksin hassasiyetinden dolayı, oral kontraseptiflerin servikal karsinomayı arttırdığı veya indüklediği biyolojik olarak kabul edilebilir. Oral kontraseptiflerin özellikle servikal adeno kanser oluşumunda risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir.

Vessey M, Painter R.'ın 25-39 yaş arası 17032 kadın üzerinde yaptığı ve 2006 yılında yayınladığı araştırmada oral kontraseptif kullanımının uzunluğu ile servikal kanser insidansı arasında kuvvetli bir birliktelik saptanmıştır (21).

Ursin ve arkadaşları özellikle 12 yıldan daha fazla oral kontraseptif kullananlarda serviks adenokarsinomu riskinin 2 kat arttığını bildirmişlerdir. Buna karşılık oral kontraseptiflerin koruyucu olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır. Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin artmadığını, sadece oral kontraseptif kullanıldığı için sıkça yapılan kontroller sayesinde yakalanma oranının arttığını savunanlar da vardır.(38)

Diyet ve Vitaminler: Vitamin eksikliği ve beslenme de servikal neoplazi gelişiminde etkisi olduğu düşünülen faktörlerdendir. Pek çok farklı diet alışkanlıklarının araştırılmasına rağmen çalışmalar HPV verilerini de almadığı için, sınırlı kalmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda Vitamin A alımını ile servikal lezyonlar arasında bir ilişki bulunamamıştır (39). Vitamin C, iyileşmedeki rolü, immun sistem ve sigaraya karşı antioksidan özelliği nedeniyle dikkat çekmiş ve araştırılmıştır. Pek çok çalışmada yüksek seviyede vitamin C alımının, displazi ve invaziv kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (40). Bazı çalışmalarda, düşük folat alımının ve düşük serolojik folatın preinvasiv servikal lezyonlar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Özellikle gebelik döneminde folat eksikliğinin olduğu ve multipar kadınlarda daha sık servikal kanser görülme nedeninin de folat eksikliğinden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir (41, 42). Folik asitin, C ve A vitamininin, betakarotenin serviks kanserine karşı koruyucu rol oynadıklarına dair çalışmalar bulunmaktadır (43).

Birmingham Alabama Üniversitesinde yapılan ve 2004'te yayınlanan bir çalışmada da folat, B12 vitamini, vitamin A, E, C, total karoten düzeyleri yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve kanser açısından değerlendirilmiştir. 345 servikal intraepitelyal lezyon gelişimi açısından riskli kadın mikronutrientler ve risk faktörleri açısından belirlenmiştir. HCII (*Hibrid Capture II*) metoduyla 6 aylık intervallerle 24 ay boyunca HPV takip edilmiş ve tüm kadınlara en az 3 kez ardışık HPV bakılmıştır. Yüksek folat düzeyi ile HPV pozitifliği arasında ters ilişki saptanmıştır (OR:0.33; %95 Cl, 0.13-0.86;P=0.02). Bu çalışma, bilinen risk faktörleri kontrole alınıp yüksek riskli HPV ile yüksek folat düzeylerinin değerlendirildiği ilk

uzun süreli prospektif çalışma olmuştur. Folat durumunun düzeltilmesinin HPV enfeksiyonunu engellemede ve infekte olanlarda ise kanser gelişiminin önlenmesinde yararlı etkiye sahip olabileceği çalışmanın sonucu olarak belirtilmiştir (44).

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: Epidemiyolojik çalışmalarda, servikal neoplazinin başlangıcı ve promosyonuyla ilişkili olan ve cinsel yolla bulaşan ajan yıllar boyu araştırılmıştır. 1970’li yıllarda HSV-II yoğun şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu vaka kontrollü çalışmalardır ve kanserli hastalarda kontrol grubuna göre HSV-II prevelansı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalarda HSV-I ve II arasındaki çapraz reaktivite ve sonuçların standardizasyonunda problem yaşanmıştır. Virüs ve enfeksiyonun kanseri başlattığı belirlenememiştir. Yüksek risk faktörleri sabit tutulduğunda birçok çalışmada hastalar ve kontrol grubu arasında HSV-II antikoru prevelansı açısından bir risk bulunamamıştır. Çoğu araştırmacı bugün HSV-II’yi servikal neoplazide ciddi bir etyolojik ajan olarak görmemektedir fakat bazıları bir şekilde kofaktör olarak rol aldığını düşünmektedir (26).

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

olgusunda mevcutsa bu olgunun ciddi CIN ve hatta invaziv kansere ilerleme riski artmaktadır (26).

2.7. SERVİKS LEZYONLARINDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

2.7.1. Servikovajinal Sitoloji (PAP-Smear)

Dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Serviks uterusunun diagnostik sitolojisi bugün en iyi bilinen sitolojik yöntem olarak, tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

İlk defa 1942 yılında Papanicolaou vaginal smearden servikal kanseri teşhis etmede yararlanılabileceğini göstermiştir (3).

Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği almak açısından elverişlidir. Sitolojinin görevi diğer basamakların, yani hasta için yapılması gereken klinik ve laboratuvar işlemlerinin mümkün olduğunca tartışılmaz biçimde oluşturulmasını sağlamaktır. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer yöntemlerle (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir yansımadır. Sitolojik incelemenin yanlış negatif oranları ilk yayınlarda %40 olarak bildirilmiştir. 1947 yılında Dr.Ayre'nin sayesinde (Ayre Spatülü) yanlış negatiflik %20'lere düşmüştür (%10-35). Yanlış pozitiflik ise % 5'tir (3).

Servikal smear'in yanlış negatif oranını azaltmak için dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıdaki gibi sıralanabilir (45) :

- Hastanın kanaması olmamalıdır. Hasta proliferatif fazda iken yapılmalıdır.
- Vaginal spekulum kuru ve steril olmalı, lumbrikan kullanılmamalıdır.
- Postmenopozal hastalarda endoservikal fırça kullanılmalıdır.
- Smeari fikse etmek için %95 'lik alkol spreye tercih edilmelidir.

- Smear alınmadan 48 saat önce koit, vaginal duş yapılmamalı, 2 gün önce de vaginal ovüller bırakılmalıdır.
- Serviks kanseri tanısı için sitolojik örnekler, transformasyon zonunu içerecek şekilde vaginal forniks, ektoserviks ve endoserviksten alınırken, hormonal değerlendirme için örnek vajen yan duvarlarından alınmalıdır. Servikal smearde yetersiz sonuç, endoservikal hücrelerin bulunmaması anlamında kullanılır. Yapılan smearlerin %10-20 kadarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (37,46).

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

Sitolojinin görevi, dökülen normal hücreleri göstermenin yanı sıra, servikste meydana gelmiş değişikliklerin neoplastik mi, yoksa nonneoplastik mi olduğunu mümkün olduğunca objektif kriterler kullanarak ayırt etmeye çalışmaktır (47).

2.7.2. Sıvı Bazlı Teknikler

FDA tarafından 1996 yılında ThinPrep'in, 2003 yılında ise SurePath'in onaylanması sıvı bazlı sitolojik yöntemlerin klinik kullanıma girişini hızlandırmıştır. Sıvı bazlı sitolojinin, yüksek grade lezyonların saptanmasında %16-100 artış ve yetersiz smear raporlanmasında düşüş sağladığı birçok çalışmada rapor edilmiştir(44,45). Sıvı bazlı tekniklerin temel prensibi sadece değerlendirilmesi gereken servikal epiteliyal hücreleri seçerek ayırmak, bunları küçük bir alanda lam üzerine yaymak ve patoloğun veya sitoloğun değerlendirmesini kolaylaştırmak, zamandan tasarruf sağlamak ve hücre konsantrasyon kaybına engel olmaktır. Klinisyen skuamo-kolumnar bileşkeden ve eksoserviksin transformasyon

bölgesinden spatül ve fırça ile örnek aldıktan sonra örnekler fiksativ solüsyonu ile dolu bir şişeye daldırılmakta ve cam lam üzerine hücrelerin yayılmasından ziyade hücreler şişe içindeki fiksative toplanmaktadır. Lam yerine sitoloji laboratuvarına fiksativ ile dolu şişe etiketlenerek gönderilmektedir. Laboratuvarında bir makine tarafından 40,000 epitelyal hücre ince bir tabaka halinde lama yayılarak hazırlanmaktadır. Hazırlanan preparat klasik Papanicolaou boyası ile boyanmakta ve sitolojist ya da sitopatolojistler tarafından değerlendirilmektedir. Birçok çalışmada sıvı bazlı bu teknik sayesinde daha çok tanısal servikal hücrenin toplandığı ve örnekten hazırlanan preparatlarda hücre kümeleşmesi, kan ve yangısal değişikliklere bağlı artefaktların daha az olduğu gösterilmiştir. Böylece daha iyi örnek hazırlanmakta ve daha iyi yorum yapılması sağlanmaktadır(13). Sıvı bazlı tekniklerde taranması gereken hücre sayısının arttığı sadece epitel hücrelerin tarandığı, daha küçük alanın taranmasının sağlandığı ve daha da önemlisi aynı yöntemle istenirse aynı hastadan ikinci bir işlem yapmaksızın LGSIL ve HGSIL test değerlendirmelerinin yapılabildiğini biliyoruz. Yeni sıvı bazlı tekniklerle yetersiz örnekleme oranının azaldığını, HGSIL kanser ve LGSIL olgularında daha yüksek sensitivitelere kavuşulduğu ve aynı zamanda HPV testinde gerektiğinde yapılabiliirliği (Refleks Test) gibi avantajlarının olduğunu söylemek mümkündür. Bu yöntemlerle örnekleme oranının daha fazla oranda yeterli olduğu yine LGSIL ve HGSIL in olgularında tanısal doğruluk oranının arttığı buna karşılık ASCUS da Thinprep in yararının henüz tartışılır olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Sıvı bazlı sitolojinin avantajları şu şekilde sıralanabilir:

Spesimenin hazırlanması aşamasında,

- Tüm spesimeni elde etmeye olanak vermesi
- Uygun bir fiksasyona olanak sağlaması, kullanılan sıvı fiksatifin tüm hücrelerin transferini sağlayabilmesi
- Homojen bir örnekleme imkanı tanınması, anormal hücrelerin homojen dağılımı
- Mukus, debris vb. spesimenin incelenmesini zorlaştıran faktörlerin eliminasyonu
- Sonuçta smearin teknik kalitesinde artış sağlaması
- Ayrıca eş zamanlı HPV DNA bakılabilmesine olanak sağlaması

Sonuç bölümünde ise,

- Yetersiz ve reaktif/reperatif sonuçlarında azalma,
 - En çok karışıklığa neden olan sonuç olan ASCUS oranında azalma,
 - Premalign lezyonların saptanmasında artış,
 - Pozitif prediktif değerde artış
- Glandüler lezyonlarda yalancı pozitiflik oranının düşmesi.

Pap test sonuç bildirimi son derece önemlidir. İdeal bir sonuç bildirim şekli henüz bulunmamakla birlikte, bu amaçla değişik terminolojiler kullanılmıştır. Dünyada en çok kabul görmüş ve yaygın kullanılan bildirim şekli Bethesda Sistemi'dir (Tablo 1).

Tablo 1. Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması.

Pap	WHO	CIN	Bethesda
Class I	Normal		Normal
Class II	Atipik İnf.		Benign veya ASC ASC-US ve ASC-H
	Displazi		SIL
Class III	Hafif	CIN I	LGSIL
	Orta	CIN II	
Class IV	Şiddetli	CIN III	HGSIL
Class V	CIS		

BETHESDA SINIFLAMASI:

Bethesda Sistemi'nde, potansiyel premalign skuamöz lezyonlar dört kategoriye ayrılmaktadır. Önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS), ekarte edilemeyen HSIL (ASC-H) düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL).

Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise bu sistemde; Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGC), endoservikal adenokarsinom, endometriyal adenokarsinom, extrauterin adenokarsinom ve orjini belirlenemeyen adenokarsinom başlıkları altında toplanmaktadır (3).

***Spesmen Tipi:**

Konvansiyonel Pap smear, likit bazlı veya diğer.

***Spesmenin yeterliliği:**

Yeterli; Likit bazlı da en az 5000, konvansiyonel smearde 8000-12.000 iyi izlenen skuamöz hücrelerin varlığı (48).

Yetersiz; İnflamasyon, kan ya da debris nedeniyle hücrelerin %75'den fazlasının yorumlanamaması (48). Yetersiz smear varlığında mutlaka iki-dört ay içinde smear tekrarlanmalıdır. Enfeksiyon varlığında enfeksiyon tedavi edilmelidir. Tekrarlayan smear yine yetersiz ise, kolposkopi ve/veya biyopsiyapılması uygundur (47).

Metaplastik ve endoservikal hücrelerin varlığı, transformasyon zonunun yeterli örneklendiğini gösterir.

***Genel kategorizasyon (isteğe bağlı):**

İntraepitelyal lezyon veya malignansi negatif

Epitelyal hücre anormallikleri; Yoruma/Sonuca bak (skuamöz ya da glandüler ayırtedilmesi)

Diğer; Yoruma/Sonuca bak (bir kadında 40 ve üstü yaşlarda endometrial hücreler vs.)

***Otomatik gözden geçirme:** Test otomatik cihazda çalışılmışsa cihazı ve sonucu belirt

***Yardımcı testler:** Test metodunu tanımlar

***Yorum/Sonuç:** Ya intraepitelyal lezyon veya malignensi negatif, ya da Bethesda sınıflamasına uyan bir hücresel anormallik vardır.

***Epitelyal hücre anomalileri:**

Skuamöz hücre anomalileri;

Atipik skuamöz hücreler(ASC): Önemi belirlenemeyen (ASCUS) ve HSIL dışlanamayan (ASC-H)

Low grade intraepitelyal lezyon (LSIL)

High grade intraepitelyal lezyon (HSIL)

Skuamöz hücreli karsinom

Glanduler hücre anomalileri:

Atipik glandüler hücreler (AGC): AGC-NOS (AGC Not Otherwise Specified, Başka şekilde belirtilmeyen endoservikal veya endometrial orjinli atipik glandüler hücre), AGC-Favor Neoplasia (Neoplaziye benzeyen endoservikal veya endometrial orjinli atipik glandüler hücre) ve AIS (Endocervical Adenocarcinoma In Situ) Adenokarsinom

ASCUS: Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt veremeyen anormal hücrelere ASCUS denir. Daha önceleri “atipik” olarak adlandırılan küçük anormalilelerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. Daha önce Papanicolaou sınıflandırmasının II. Kısımında yer alan ve şimdi LSIL olarak sınıflandırılan kondilomatöz veya koilositotik atipi, ASCUS kategorisinde yer almaz. ASCUS kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sistemi’nde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif ve düzeltici değişiklikler ASCUS kategorisine dahil değildir. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASCUS tanısı pap bulgularının %5’inden fazla olmamalıdır (26).

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

LSIL: CIN I (hafif displazi) ve koilositotik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör: koilositozis ve CIN) , LSIL kategorisi altında birleşmektedir; çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun vadeli izleme çalışmaları göstermiştir ki; “koilositozis” olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %14 ‘ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların % 16’sında ağır displazi/CIS’e dönüşmektedir (49).

HSIL: CIN II ve CIN III ise (orta displazi, ağır displazi ve karsinoma in situ) yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar arasında yer almaktadır. HSIL nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı,

nükleer kontürlerde düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir

Kansere progresyon ASCUS 'ta %0.25, LSIL'de %0.15 ve HSIL'de %1.44 oranında görülmektedir. Normale gerileme ASCUS'ta %68, LSIL 'de %47 ve HSIL 'de %35 oranında görülmektedir (26).

AGC: Atipik glandüler hücreler. Bu hatalı bir adlandırmadır. Bu adlandırma ASCUS gibi, önemi belirlenemeyen bir bulguyu tanımlamaktadır, bu sebeple de daha az ciddiye alınabilir. AGC ayrıntılı olarak incelenmelidir. Eddy'nin raporunda, literatürden ve otörün deneyiminden AGC'ü olan ve servikal biyopsi yapılan 2000 hasta bildirilmiştir. Bunların % 36'sında CIN lezyonu (skuamöz lezyon) vardı, bununla birlikte % 6'dan fazlasında endoserviks ya da endometriyumda adenokarsinom içeren glandüler lezyonlar bulunmaktadır. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 268 AGC smearından 68'inde (%18) serviksin premalign ya da malign lezyonu olduğu ortaya konmuştur (26). Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücrelere (AGC) sahip papsmearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve ECC önerilmekte ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse ayrıca endometrial örneklemede yapılmalıdır.

2.7.3. Servikografi

Servikografi, serviskop denilen özel bir fotoğraf makinesi ile asetik asit uygulamasının ardından, serviksin fotoğrafının çekilmesi yöntemidir. Sertifikalı bir değerlendirici saydamları değerlendirir. Sensitivitesi % 50, spesifitesi %88'dir (35). Düşük dereceli lezyonlar için daha duyarlıdır. Bu yöntemin başlıca dezavantajı; ileri teknoloji gerektirmesi, pahalı olması ve hastaları geri çağırma gereksinimi (50). Primer tarama yöntemi olarak kullanılabilirliği araştırmalarla sınırlıdır.

2.7.4. HPV-DNA Testi

Yüksek riskli HPV serotiplerinin (HPV-16, 18, 31, 33 35, 39, 42, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) varlığını göstermek için yapılan bir testtir. Bu testin pozitif olması servikal intraepitelyal neoplazi veya kanser bulunduğunu göstermez. Sadece bu lezyonların ortaya çıkma riskinin yüksek olduğuna işaret eder. HPV testinin sensitivitesi spesifitesi sırasıyla %95 ve %93' tür (51, 52).

HPV pozitifliği yaşla ters orantılıdır. Mekert'in çalışmasında, 35 yaş ve altı kadınlarda pozitiflik %14 iken, 35 yaş ve üstü kadınlarda bu oran %5 olarak bulunmuştur (53).

20-65 yaş kadın popülasyonunun %10'unda onkojenik HPV bulunmaktadır. Toplumda latent HPV enfeksiyon prevalansı %8-15'dir. Ancak genç kadınlar; geçici HPV enfeksiyonuna sahip olabilir ve sadece sebat eden HPV-DNA pozitifliği serviks kanseri için risk faktörüdür (54).

FDA, HPV-DNA testi ile yüksek riskli tiplerin belirlenmesini servikal neoplazi taramasında güvenli ve etkili bulmuştur, fakat kullanımına bazı kısıtlamalar eklenmiştir. Test yalnızca 30 yaş üstündeki kadınlara, 3 yıl aralarla ve eş zamanlı Pap testi ile beraber uygulanmalıdır. Bu konuda ACOG ve ACS de aynı görüştedir (54, 55).

HPV tanımlama yöntemleri; kültür, immünolojik ve moleküler tespit yöntemleridir. Bugün için en popüler ve güvenilir olanlar, Hibrid Capture (HC II) ve PCR'dır. Fakat bu metotlar halen gelişme aşamasındadır ve pahalıdırlar. Gelişmekte olan ülkelerde kullanımları henüz yaygın değildir (51).

2.7.5. Asetik Asit Eşliğinde Çıplak Gözle İnceleme-Visual Inspection with Acetic Acid (VIA)

Asetik asit kullanılarak serviksin çıplak gözle incelenmesidir. Serviks üzerinde gözle görünür asetowhite alan görülmesi pozitif test sonucunu vermektedir

(56). Bir metanalizde sensitivitesi %66-96 ve spesifitesi %64-98 bulunmuştur(51, 57, 58). 2000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, Pap smeare göre daha sensitiv (%77'e %44), fakat daha az spesifik (% 64'e %90) bulunmuştur (59).

Önemli avantajları; basit ve ucuz bir test olması, hemen sonuç vermesi nedeniyle hastanın tekrar çağrılmasına gerek duyulmaması ve tanıyla eş zamanlı olarak tedavi planlanabilmesidir. Başlıca dezavantajı ise; spesifitesinin düşük olmasıdır (57).

a) VIA'nın Fizyolojik Temeli:

% 3-5 asetik asit uygulamasının geri dönebilen koagülayona veya hücresel proteinlerin presipitasyonuna neden olduğuna inanılır. Epitel dokusunda özellikle kolumnar ve her türlü anormal skuamoz epitel sahasında şişme ile hücrelerin dehidrasyonuna neden olur ve serviksin mukus sekresyonlarının koagülasyonu ve temizlenmesine yardım eder. Işığın altta yatan kan damarlarından zengin stromadan yansması sonucu normal skuamoz epitel pembe, kolumnar epitel kırmızı görünür. Eğer epitel fazla hücresel protein içeriyorsa, asetik asit bu proteinleri koagule ederek stromanın rengini yok eder. Oluşan asetowhite saha, onu çevreleyen serviksin normal skuamoz epitelinin normal pembemsi rengi ile karşılaştırıldığında farklı olarak görünür, bu etki genellikle çıplak gözle de görülür. Asetik asitin etkisi epitelde bulunan hücresel proteinlerin miktarına göre değişir. Artmış nükleer aktivite ve DNA içeriği alanları en dramatik beyaz renk değişimini gösterir.

Asetik asit normal skuamoz epitele uygulandığında, seyrek nükleus içeren superfisial hücre tabakasında çok az koagülasyon olur. CIN ve invaziv kanser alanları yüksek nükleer protein içerikleri nedeniyle maksimal koagülasyona uğrarlar ve ışığın epitel içinden geçmesini önlerler. Bunun sonucunda, subepitelyal damar paterni silinir ve epitel yoğun olarak beyaz görünür. CIN' de, asetik asit beyazlaşması skuamokolumnar bileşke yakınında transformasyon zonuna sınırlıyken, kanserde sıklıkla bütün serviksi tutar.

Asetowhite görünüm, immatür skuamoz metaplazi, iyileşen ve rejenere olan epitel, lökoplaki (hiperkeratoz) ve kondilom gibi artan nükleer proteinin olduğu diğer durumlarda da görülebilir. CIN ve erken invaziv kanser ile ilişkili asetowhite epitel daha yoğun, kalın, opak ve çevresindeki normal epitelden iyi sınırlanmış kenarlarla ayrılırken, immatür skuamoz metaplazi, inflamasyon ve rejenere olan epitel ile ilişkili asetik asit beyazlaşması daha soluk, ince, sıklıkla şeffaf ve iyi sınırlanamayan yamalar şeklindedir. İnflamasyon ve iyileşmeye bağlı asetik asit beyazlaşması servikte genellikle yaygın şekilde dağılır, transformasyon zonuna sınırlı değildir ve hızla kaybolabilir. Lökoplaki ve kondilomlar asetik asit uygulamasından sonra yoğun grimsi-beyaz görünür. Asetik asit etkisi CIN lezyonlarında ve erken preklinik invaziv kanserlerde, immatür skuamoz metaplazi ve inflamasyona göre çok daha yavaş geri döner (8).

VIA Negatif (-):

1. Servikte asetowhite lezyon olmaması
2. Serviksten sarkan mavi-beyaz renkte asetowhite içeren polipler
3. Naboth kistleri, beyaz akne gibi düğmeye benzer görülürler
4. Endoservikte benekli saha, asetik asit uygulanmış silindirik epitelin üzüm salkımı şeklindeki görünümüdür
5. Serviksin diğer bölümlerinde karışık şekilde görülebilen parlak, pembe-beyaz, mavi-beyaz şüpheli düzensiz kenarlı sağlıklı tanımlanan lezyonlar
6. Skuamokolumnar bileşkede silik, çizgisel asetowhite görünüm

VIA Pozitif (+):

Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığında VIA testi pozitif olarak rapor edilir.

1. Belirgin, iyi tanımlanmış, yoğun (opak, donuk renkli), düzenli veya düzensiz kenarlı, transformasyon bölgesindeki skuamokolumnar bileşkeye çok yakın veya temas halinde olan asetowhite bölgeler
2. Kolumnar epitel bölgesinde çarpıcı yoğunlukta görünen asetowhite bölge

3. Tüm serviksin asetik asit uygulaması sonrasında yoğun olarak beyazlaşması
4. Skuamokolumnar bileşkeye yakın bulunan kondilom ve lökoplakinin asetik asit sonrası yoğun olarak beyazlaşması
5. Serviks üzerinde, asetik asit uygulaması sonrasında hemen beyaz renge dönüşen ve dokunma ile kanayan klinik olarak görülebilir ülseroproliferatif büyüyen lezyon invaziv kanser olarak düşünülmelidir.

2.7.6. Lugol Solusyonu Eşliğinde Çıplak Gözle İnceleme-Visual Inspection with Lugol's iodine (VILI)

Lugol solusyonun kullanılarak serviksin çıplak gözle incelenmesidir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada, sensitivitesi %87 ve spesifitesi %84 olarak bulunmuştur (60).

VILI'nin Fizyolojik Temeli

Skuamoz metaplastik epitel glikojen içerir oysa CIN ve invaziv kanser hücreleri çok az veya hiç glikojen içermezler. Kolumnar epitel glikojen içermez. İmmatür skuamoz metaplastik epitel genellikle glikojen içermez veya bazen kısmen içerir. İyot glikofiliktir ve bu nedenle iyot solüsyonu uygulanması glikojen içeren epitelde iyot tutulması ile sonuçlanır. Bu yüzden, normal glikojen içeren skuamoz epitel, iyot uygulanması sonrası koyu kahverengi veya siyah boyanır. Kolumnar epitel iyot tutmaz ve boyanmadan kalır, fakat iyot solüsyonunun oluşturduğu ince film tabakası nedeniyle hafifçe rengi bozulur; immatür skuamoz metaplastik epitel iyotla boyanmadan kalır veya sadece kısmen boyanır. Skuamoz epitelin inflamasyonu ile ilişkili olarak eğer süperfisyal ve intermediate hücre tabakalarında dökülme (erozyon) varsa, bu alanlar iyot ile boyanmazlar ve çevredeki siyah veya kahverengi arka plan içinde belirgin şekilde renksiz kalırlar. CIN ve invaziv kanser sahaları iyot tutmazlar (glikojen eksikliğinden) ve yoğun hardal sarısı veya safran rengine boyalı alanlar olarak görünürler. Lökoplaki (hiperkeratoz) alanları iyotla boyanmaz. Kondilomlar da iyotla boyanmaz, ancak seyrek olarak boyandıklarında sadece kısmen boyanırlar.

VILI Negatif (-):

VILI taraması aşağıdaki gözlemlerden herhangi birinin varlığında negatif olarak rapor edilir:

1. Normal bir servikte; çok katlı yassı epitel maun rengi kahverengiye veya siyaha dönüşür ve kolumnar epitel rengi değişmez.
2. Parçalı, belirsiz ve sağlıklı renksiz veya kısmen kahverengi boyanmış alanlar görülebilir.
3. Polipler üstünde soluk veya hiç boya almamış alanlar izlenebilir.
4. Leopar deseni görünüm. T.Vaginalis enfeksiyonu ile ilişkilidir.
5. Karabiber tanesi gibi iyot almayan alanlar çok katlı epitel üzerinde ve skuamokolumnar bileşkeden uzakta görülürler.
6. Uydusal, ince, sarı renkli, iyot almayan köşeli veya parmaklı uzantılar içeren ve coğrafik görünümü andıran bölgeler skuamokolumnar bileşkeden uzakta yer alırlar.

VILI Pozitif (+):

Sonuç transformasyon bölgesi içinde skuamokolumnar bileşkeye temas eden veya skuamokolumnar bileşke görülemiyorsa servikal os 'a yakın bölgede yoğun, kalın, hardal sarısı veya safran sarısı şeklinde iyot almayan sahalar olması veya tüm serviksin tamamıyla sarı renge dönüşmesi durumunda pozitif olarak rapor edilir.

VILI Pozitif (+), İnvaziv Kanser:

Servikte belirgin olarak izlenen nodüler, düzensiz, ülseroproliferatif büyüme gösteren bir lezyona lugol uygulaması sonrasında koyu sarı renge dönüşmesi halinde rapor edilir (61).

2.7.7. Kolposkopi

Kolposkop alt genital traktüsün epitelyal yüzeylerinin büyütme altında gözlenmesi amacıyla kullanılan binoküler bir mikroskoptur. Kolposkop 1952’de Hans Hinsellmann tarafından icat edilmiştir (3). Kolposkopinin amacı transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir (3, 26).

Kolposkopi Endikasyonları

- İnvaziv kanser şüphesi olan smearler
- ASC-H, LSIL, HSIL
- Sürekli yetersiz smear
- Smearde glandüler lezyonların varlığı özellikle şiddetli glandüler
- Atipik endometrial hücreler dışında tüm AGC olgularının başlangıç değerlendirmesi
- Menstrüasyon arası ve cinsel ilişki sırasında olan kanamalar
- Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- Fetal hayatta DES’e maruz kalma
- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak amaçlı
- Servikal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertilite tanısında
- Himenin adli nedenlerle incelenmesi amaçlı

Kolposkopi uygulamasında iki metot vardır.

1. Klasik teknik
2. Tuzlu su (salin) tekniği

Klasik Teknik: Serviks önce düşük büyütmede incelenir ve servikal mukus temizlenir. İlk incelemenin ardından servikse %3-5’lik asetik asit solüsyonu uygulanıp 60 saniye kadar beklenir. Asetik asit solüsyonu 3-5 ml glacial asetik asite

95-97 ml distile su eklenmesi le hazırlanabilir. Anormal proliferen epitel yüksek nükleer dansite ve yüksek konsantrasyonda protein içeriğinin koagüle olması nedeniyle altta yatan stromaya ışığın ulaşmasını engeller ve beyaz bir renk alır. Protein ne kadar çoksa beyazlanma o kadar fazla olacaktır. Bu etki 30-40 saniye kadar sürer.

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

Tuzlu Su Tekniğı: Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve schiller solüsyonu subepitelyal damar yapısını gizlediğı için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (3). Burada servikse asetik asit yerine tuzlu su tatbik edilmekte ve yeşil filtre kullanımıyla da kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır.

Günümüzde kullanılan kolposkopi terminolojisi 2002 yılında Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) tarafından belirlenmiş terminolojidir.

- Normal kolposkopik bulgular
- Anormal kolposkopik bulgular
- İnvaziv kanser düşündüren koloposkopik bulgular
- Yetersiz kolposkopi
- Diğer bulgular

Orijinal skuamöz epitel, düz pembe veya kırmızı renkli görülür. Skuamöz epitel glikojen içerir. Kolumnar epitel ise tek sıra bir epiteldir. Endoservikse doğru uzanır. Yüzey irregülerdir, uzun stromal papillalar ve derin yarıklar görülmektedir.

Glikojen içermez ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır. Transformasyon zonu, bu iki epitel arasındaki sınır olup, prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonu damar bakımından oldukça zengindir ve damarlar regüler seyrederekler. Bu düzenli damarlanmaya fizyolojik vaskülarizasyon adı verilir. Bu damarlanmayı kolposkopta yeşil ışık filtresi kullanarak net bir biçimde görmek mümkündür. Kolposkopik muayene ile, normal bir transformasyon zonu içinde silindirik epitel adacıkları, bez ağzları, naboth kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir (25).

Anormal kolposkopi bulguları;

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

ASETİK-ASİT BEYAZI: Asetik asit uygulamasından sonra ortaya çıkan beyazlanmalardır. Genellikle yüzeyden kabarık bir plak şeklindedir. Nükleer dansitedeki artış ile ilgilidir. Transformasyon zonunun en sık görülen kolposkopik bulgusu olmasına rağmen, her asetik asit beyazı epitel neoplastik atipi demek değildir, pek çok rejeneratif olayda bu beyazlanma görülebilir.

LÖKOPLAKİ (hiperkeratoz): Asetik-asit uygulanmasından önce görülen beyaz epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vagina ve serviksteki normal farklılaşma glikojene doğrudur. Servikovaginal mukozadaki, keratin üretimi anormaldir. HPV, CIN'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diafram, pesser veya tampon kullanımından doğan kronik travma ve radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir. En önemli sebebi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (25).

PUNKTUASYON: Transformasyon zonundaki küçük peteşi sahaları şeklindedir. Genellikle erken evre CIN bulgusu olarak kabul edilir. Peteşi alanları displazik epiteldeki anormal kapillerlerin vertikal kesitleridir.

MOSAİZM: Asetowhite epitel alanları, damarlanma artışına bağlı oluşan kapiller kıvrımlar arasında kalarak mozaik şeklinde görüntü oluşturmaktadır. İleri evre CIN lezyonlarında oluşan bir bulgudur (25).

ATİPİK DAMARLANMA: Damar yapılarının ani yön değiştiren, düzensiz, virgül, spiral gibi şekiller alarak yüzeye paralel seyreden damarlar biçiminde belirdiği, anormal kolposkopik görünümüdür. Atipik damarlanma diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktuasyon ve mosaizm ile birlikte bulunabilir.

Başarısız kolposkopi, transformasyon zonunun tam gözlenemediği durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal hastalarda transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Bu durumlarda servikal kanalı açmak için ‘‘kogan’’, ‘‘kurihasa’’ gibi özel, küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalı, gene de zon gözlenemiyorsa bu hastalara endoservikal küretaj uygulanmalıdır (26).

Tüm bu anormal bulgular sadece biyopsi alınmasını gösteren şüpheli sahaları belirtme yönünden önemlidir. Kesin tanı yolu ise histopatolojidir.

Servikte gözle görülen bir lezyon var ise o yerden mutlaka biyopsi alınmalıdır. Eğer ortada gözle görülen bir lezyon yok ise ve sitoloji pozitif ise, serviksin mutlaka kolposkopik olarak araştırılması gereklidir. Kolposkopik muayene sırasında saptanan şüpheli yerlerden kolposkopi altında biyopsi yapılır. Biyopside, alttaki stromadan 3-4 mm ve serviks epitelinden 5 mm uzunluğunda doku bulunması gerekir. Biyopsi tek veya çok sayıda olabilir. Kanama minimaldir ve tampon ile durmaktadır. Monsel’s solusyonu (ferik sülfat), negatol gibi kanamayı durdurucu ajanlardan da yararlanılabilir. Kolposkop altında alınan biyopsilerin güvenilirliği,

konizasyon ile karşılaştırıldığında birbirleriyle korelasyon göstermektedirler (5, 62). Bazı araştırmacılara göre sitolojinin pozitif geldiği her olguda rutin olarak ECC uygulanmalıdır. Ancak araştırmacıların büyük bir kısmına göre yeterli kolposkopik muayene olduğu takdirde ECC'ye gereksinim kalmamaktadır. Kolposkopik incelemenin yetersiz olduğu veya kolposkopik muayenede pozitif sitolojiyi açıklayacak bir bulgu saptanmayan olgularda ECC uygulanmaktadır. ECC ile servikal kanal içerisinde bir lezyon saptanması özellikle perimenopozal ve postmenopozal hastalarda daha sıktır. Gebelikte ECC kontrendikedir.

Kolposkopinin spesifitesi %30'un altındadır, yani yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Sensitivite nisbeten iyidir, ama endoservikal kanal her zaman görülemediği içinde yanlış negatif oranı artabilir. Sitolojide yanlış negatiflik oranı % 20 (%10-35) kadardır. İki yöntem birlikte kullanılacak olursa doğruluk oranı % 98,8'lere çıkacaktır (23).

Kolposkopik İndeks

Reid kolposkopik indeks 1985 yılında yayımlanmıştır. Premalign lezyonunun derecesini belirleyerek biyopsi alınacak yeri tespitine yardımcı objektif bir sistemdir. Reid ve Scalzi bu sistemin histolojik anomalileri %97 oranında doğru tahmin ettiğini savunmuşlardır. Lezyon sınırları, rengi, damar yapısı, iyotla boyanma özelliklerine göre oluşturulan skorlama sistemidir.

Kolposkopik puanlama:

0-2: Subklinik HPV enfeksiyonu ya da CIN I

3-5: CIN I-II

6-8: CIN II-III

Bu endekste yarı geçirgen beyaz epitel ve parlak kar beyazı epitel, düşük dereceli lezyonların göstergesidir. Ara lezyonlarda ortaya çıkan gri-beyaz renk farkı, üst tabakalardaki olgun hücrelerin keratin formasyonuna bağlı yansıması ile atipik nükleusun ışık emilimine bağlı olabilir. Pratikte çoğu lezyonlar bu grupta yer

almaktadır. İstiridye beyazı (ki yoğun nükleer kromatinin ışığı emmesine ve üst tabakadaki hücrelerin sitoplazmasının azalmasına bağlı olarak geçirgenliğinin kaybolması ile ilgilidir) yüksek dereceli lezyonun varlığına işaret eder.

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

Tablo 2. Reid kolposkopik indeksi 1984

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

Kolposkopide Displastik Olmayan Bulgular

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

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

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

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

Kondilomatöz değişiklikler kolposkopi yardımıyla kolaylıkla görülebilir ki bunlar çoğunlukla displastik değişikliklerle ilişkili değildir. Kondilomatöz değişiklikler, damarsal değişikliklerin olmayışı ve lezyonların yukarı doğru çıkıntı yapmasıyla displazilerden ayrılırlar (3).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kolposkopi ünitesine, patolojik pap-smear sonuçları nedeniyle refere edilen 200 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen ve Pap smear testi sonucu patolojik olarak tespit edilen tüm hastaların yaşı, gravida, parite, partner sayısı, ilk koitus yaşı, evlilik süresi, doğum şekli, eğitim düzeyi, mesleği, eşinin mesleği, kronik hastalık öyküsü ve sigara kullanımı gibi demografik özellikleri sorgulanmıştır.

Her kadına önce spekulum muayenesi yapıldı. Spekulum muayenesinde tüm vajen, ön-arka forniksler ve serviks portioaları; kondilom, polip, erozyon, servisit, düzensiz kanamalı alanlar ve Naboth kisti gibi patolojiler açısından detaylı olarak incelendi.

Kolposkopik muayeneler büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Leica 150 cls marka kolposkopi aleti ile yapıldı. İncelemeler bir uzman doktor ve bir asistan doktor tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu, serviks 10 cc serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3-5 lik asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60 saniye beklendi ve ardından önce uygun ışık kaynağı (100W ampul) altında serviks çıplak gözle incelendi ardından kolposkopi ile 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. Lezyonlar Reid Kolposkopi indeksine göre değerlendirildi. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan biyopsi alındı. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon ve lökoplaki olmayan, atipik damarlanma görülmemesi durumunda serviksten saat 12, 3, 6, 9 hizalarından olmak üzere dört kadrant biyopsi alınmıştır. Tüm biopsiler çoğu hasta için ağrısız olan servikal biopsi aletiyle alındı. Biopsi materyali formaldehit içinde patoloji bölümüne

gönderildi. Çalışmaya dahil edilen ve Pap smear testi sonucu patolojik olarak tespit edilen tüm hastaların yaşı, gravida, parite, partner sayısı, ilk koitus yaşı ve sigara kullanımı gibi demografik özellikleri sorgulanmıştır.

Asetowhite alan varlığında test pozitif olarak değerlendirildi. Polipler, naboth kistleri, erozyonlar asetowhite görünümlü olsa bile negatif olarak değerlendirildi. Biopsi sonuçları; pozitif biopsi ve negatif biopsi olarak değerlendirildi. Pozitif biopsi; LSIL, HSIL ve invaziv kanseri içeriyordu. Kronik servisit, metaplazi, epitel hiperplazisi ve naboth kisti negatif biopsi olarak değerlendirildi. Tarama testlerine göre pozitif fakat biopsi sonucu lezyon izlenmeyen ya da benign değişiklikler izlenen durumlar yalancı pozitif, LSIL ve üstü lezyonlar gerçek pozitif olgular olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler:

Çalışmada incelenen sürekli değişkenlerin (yaş, evlilik süresi vb) normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler (medeni hal, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı vb) için sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler için ise normal dağılıma bağlı olarak ortalama±standart sapma ya da ortanca (IQR: Interquartile Range) ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler çapraz tablolar ile araştırıldı. Uygun durumlarda Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. REID İndeksi için patoloji pozitif sonucunu tahmin etmeye yönelik kesim noktasını belirlemek amacı ile ROC eğrisi çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Patoloji sonuçları Gold Standart olarak alınarak, Kolposkopi ve REID indeksi için Duyarlılık, Seçicilik, Pozitif Tahmini Değer, Negatif Tahmini Değer, Pozitif Olabilirlik Oranı ile Negatif Olabilirlik Oranı değerleri hesaplandı. Patoloji sonucu üzerinde anlamlı risk artışı oluşturabileceği düşünülen değişkenlerin getirdikleri risk artışını görebilmek amacı ile Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizinde modele giriş olasılığı olarak 0.05, modelden çıkış olasılığı olarak ise 0.10 parametreleri kullanıldı. Patoloji sonucu ile Kolposkopi ve REID indeks arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı (Spearman rank

correlation coefficient, $Rho - \rho$) ile incelendi. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2003 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. . ROC eğrisi çizimi için MedCalc (MedCalc Ver. 12.1.3.0 – 64 bit, <http://www.medcalc.be>) programından yararlanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ

Çalışma yaşları 19 ile 72 arasında değişen yaş ortalaması 42.5 ± 10.2 yıl olan toplam 200 kadın üzerinde yürütülmüştür. Kadınların %13.5'i bekar ya da duldur. Hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellik	n	%
Medeni Hal		
Evli + Dul	184	92.0
Bekar	16	8.0
Evlilik sayısı		
0	6	3.0
1	182	91.0
2	12	6.0
Eğitim düzeyi		
Okur-yazar değil	14	7.0
İlkokul	72	36.0
Ortaokul	35	17.5
Lise	58	29.0
Üniversite	21	10.5
Sigara		
Kullanmıyor	143	71.5
Kullanıyor	57	28.5

Alkol		
Kullanmıyor	195	97.5
Kullanıyor	5	2.5
Ücretli bir işte		
Çalışıyor	49	24.5
Çalışmıyor	151	75.5
Eş mesleği		
Memur	49	24.5
Serbest meslek	83	41.5
Vasıfsız / İnşaat işçisi	32	16.0
Diğer	36	18.0

Araştırmada yer alan evli kadınlar; en az 0, en çok 53 yıldır evli olduklarını ifade etmişlerdir. Ortalama evlilik süresi 21.8 ± 11.5 yıl olarak belirlenmiştir.

Sigara kullandığını ifade eden kadınlar en az 2, en çok 30 yıldır sigara kullanmaktadır. Sigara kullanım süre ortancası 15.0 (IQR=10.0) yıl olarak hesaplanmıştır. Günlük içilen sigara adedi en az 1, en çok 45, ortancası ise 9.0 (IQR=6.5) adettir.

Kadınların 195'i (%97.5) alkol almazken, sadece 5 kadın (%2.5) alkol kullandığını ifade etmiştir. Hastalarımızdan 20'si (%10) halen ilaç kullanmaktadır. 180 (%90) hastamızda ise ilaç kullanımı negatiftir.

4.2. CİNSEL YAŞAM VE GEBELİK ÖYKÜSÜ

Hastaların 12'si (%6.0) daha önce hiç gebe kalmamışken 5 ve daha fazla sayıda gebe kalan hasta oranı %23.0 (n=43) olarak belirlenmiştir. Kadınların cinsel yaşamlarına ve gebelik öykülerine ilişkin bilgiler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kadınların cinsel yaşamları ve gebelik öyküleri

Cinsel Yaşam / Gebelik	En az – En çok	Ortanca (IQR)
İlk koit yaşı (yıl)	13.0 – 42.0	20.0 (4.0)
Haftalık koit sıklığı	0.0 – 4.0	2.0 (2.0)
Gebelik sayısı	n	%
0	12	6.0
1	19	9.5
2	43	21.5
3	51	25.5
4	29	14.5
5	22	11.0
6	11	5.5
7	4	2.0
9	6	3.0
10	1	0.5
11	2	1.0

Tablo 4. (Devam) Kadınların cinsel yaşamları ve gebelik öyküleri

Cinsel Yaşam / Gebelik	En az – En çok	Ortanca (IQR)
Canlı doğum sayısı		
0	16	8.0
1	27	13.5
2	79	39.5
3	52	26.0
4	14	7.0
5	6	3.0
6	2	1.0
8	2	1.0
10	2	1.0
Abort sayısı		
0	144	72.0
1	39	19.5
2	11	5.5
3	4	2.0
4	2	1.0
Geçirilmiş yasal tahliye sayısı		
0	131	65.5
1	44	22.0
2	14	7.0
3	9	4.5
4	2	1.0

Yaşayan çocuk sayısı

0	17	8.5
1	26	13.0
2	80	40.0
3	53	26.5
4	13	6.5
5	6	3.0
6	1	0.5
7	1	0.5
8	1	0.5
10	2	1.0

Son doğum şekli

Nsd	153	76.5
c/s	26	13.0
Nsdcs	5	2.5
Doğum yok	16	8.0

En az 1 kez gebe kalan kadınların (n=188) gebelik ile ilgili bilgileri incelendi. Katılımcı kadınların gebelik sayıları 1 ile 11 arasında değişirken gebelik ortancası 3 (IQR=2) olarak bulunmuştur. Yapılan canlı doğum sayıları incelendiğinde ise 0 – ile 10 arasında canlı doğum yapıldığı ve canlı doğum ortancasının ise 2 (IQR=1) çocuk olduğu görülmüştür.

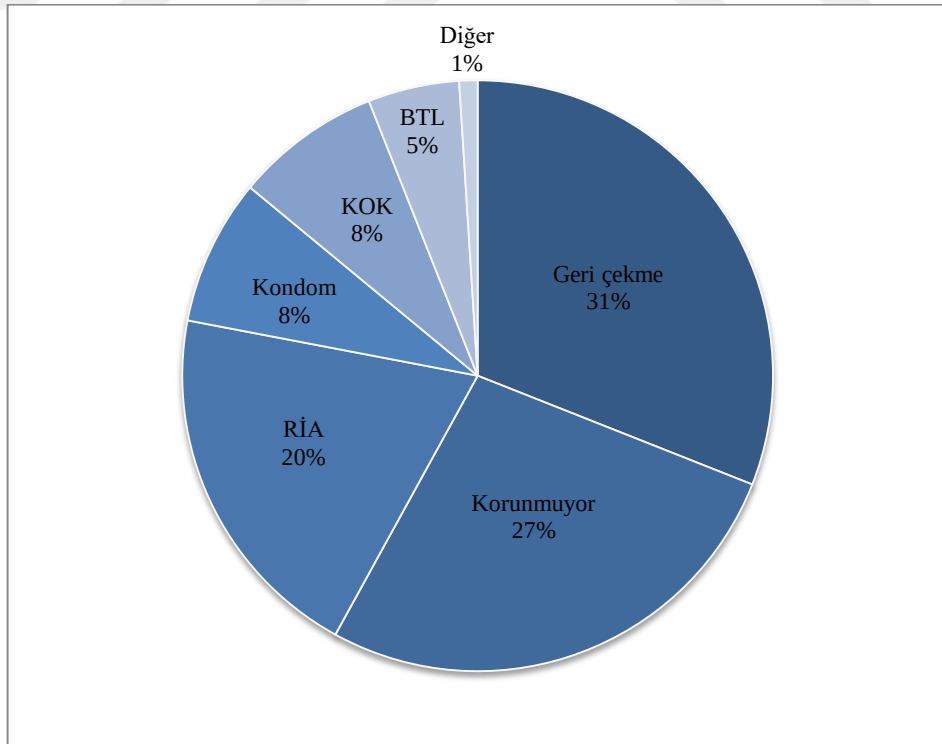
Kadınlar en az 0 kez, en çok 4 kez düşük yapmışlardır. Düşük ortancası 0 (IQR=1) olarak belirlenmiştir. Geçirilmiş yasal tahliyende de düşüğe benzer bir dağılım söz konusudur. Hastalarımız en az 0, en çok 4 ve ortanca 0 (IQR=1) kez Geçirilmiş yasal tahliye yöntemine başvurmuşlardır.

Yapılan canlı doğumlar sonrasında yaşayan çocuklara bakıldığında ise en az 0, en çok 10 çocuğun halen yaşadığı görülmüştür. Yaşayan çocuk ortancası 2 (IQR=1) olarak hesaplanmıştır.

Doğum yapan (n=186) hastalarımızın %80'den fazlası (n=153) normal doğum yaparken, sezaryen doğum yapan kadın oranımız %14.1 (n=26) olarak belirlenmiştir.

Katılımcı kadınların 130'unun (%65.0) adet döngüsü normal iken, 46 kadın (%23.0) postmenopozal dönemindedir. Menstürel siklus anomalileri olarak; oligomenore (n=12, %6.0), polimenore (n=1, %0.5), menoraji (n=4, %2.0) ve menometroraji (n=7, %3.5) belirlenmiştir.

Evli hastalarımızın kullandığı doğum kontrol yöntemlerinin dağılımı incelendiğinde ise en yüksek oranın geri çekme (n=55, %31.8) olduğu görülmektedir. Kullanılan doğum kontrol yöntemlerinin dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Hastaların kullandığı doğum kontrol yöntemlerinin dağılımı

4.3. HASTALIK ÖYKÜSÜ VE KLİNİK BULGULAR

Katılımcılarımızın 174'ünde (%87.0) daha önce hastalık öyküsü yokken, 26'sında (%13.0) hastalık öyküsü vardı. Katılımcıların klinik bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kadınların klinik bulguları

	n	%
Geliş nedeni		
Kontrol	139	69.5
Anormal kanama paterni	10	5.0
Post kolital kanama	17	8.5
Genital bölgede lezyon	3	1.5
Akıntı	22	11.0
Diğer	9	4.5
Daha önce servikal girişim		
Var	15	7.5
Yok	185	92.5
Smear sonucu		
ASCUS	143	71.5
ASCH	10	5.0
LSIL	29	14.5
HSIL	12	6.0
HPV	1	0.5
AGC-NOS	4	2.0
CA	1	0.5

Kontrol amaçlı gelen kadın sayımız 139 (%69.5) iken, anormal kanama paterni nedeni ile gelen kadın sayımız ise 10 (%5.0) olarak tespit edilmiştir. Akıntı sebebi ile kliniğimize başvuran hasta oranımız %11.0 (n=22) dir. Diğer nedenlerle başvuran hastalarımızın sayısı ise 9 (%4.5) kadın olarak belirlenmiştir.

Patolojik pap-smear sonuçları nedeniyle kolposkopiye yönlendirilen hastalarda %71.5 (n=143) ile ASCUS en yüksek smear sonucu grubunu oluşturmaktadır. Hastaların %14.5'ine (n=29) LSIL, 12 hasta (%6.0) HSIL pap-smear sonucu ile başvurmuşlardır.

Başvuran tüm hastalar Kolposkopi ile incelendi ve tüm hastalardan Kolposkopi altında biyopsi alındı. ASCUS tanısı almış 143 hastadan 101'i (%70.6) yapılan patolojik inceleme sonucunda normal olarak kabul edilen “Kronik Servisit”, “Normal Ektoserviks” ve “Metaplazi” olarak sınıflandırılmışlardır. Pap-smear sonucunda ASCUS tanısı almış hastalardan 34'ü (%23.8) LSIL, 7'si (%4.9) HSIL ve 1'i (%0.7) ise “Yassı hücreli karsinom” patolojik sonuçlarını almışlardır. Patolojik inceleme sonucunda 200 kadının biyopsi sonuçlarının %36.0'sı (n=72) patolojik olarak sınıflandırılırken, 128'i (%64.0) normal olarak belirlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Pap-smear bulgularına göre patoloji sonuçlarının dağılımı *

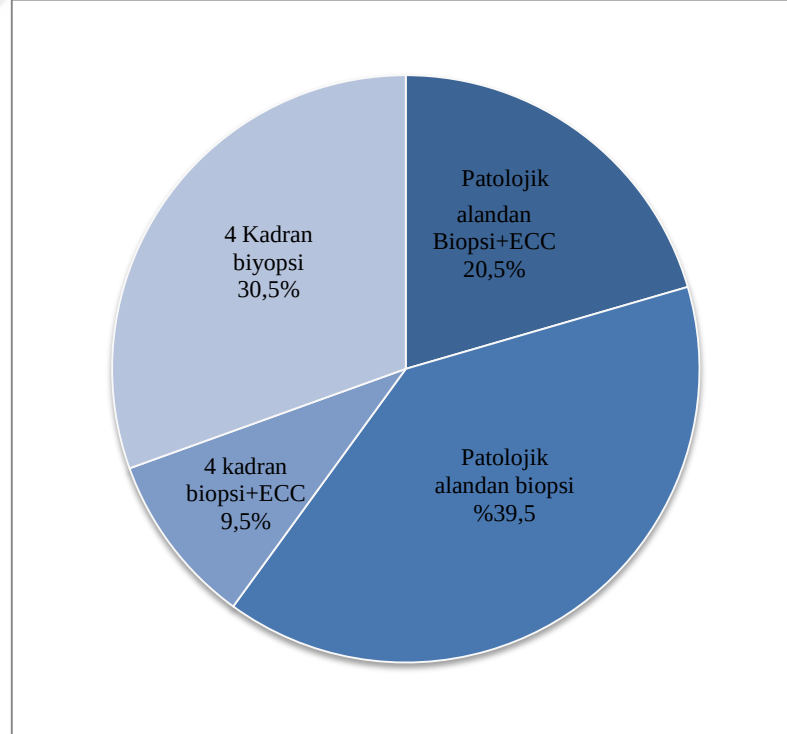
PATOLOJİ SONUÇLARI																	
		Normal								Patolojik							
		Normal								Patolojik							
		Kronik Servisit		Normal Ektoserviks		Metaplazi		HPV etkisi		LSIL		HSIL		Yassı hücreli karsinom		TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SMEAR SONUÇLARI	ASCUS	92	64.3	5	3.5	2	1.4	2	1.4	34	23.8	7	4.9	1	0.7	143	100.0
	ASCH	4	40.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	30.0	2	20.0	1	10.0	10	100.0
	LSIL	14	48.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	31.0	6	20.7	0	0.0	29	100.0
	HSIL	2	16.7	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3	7	58.3	1	8.3	12	100.0
	HPV etkisi	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
	AGC-NOS	4	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0
	Ca	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
TOPLAM		118	59.0	5	2.5	2	1.0	3	1.5	47	23.5	22	11.0	3	1.5	200	100.0

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.

Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlendi. Kolposkopi ile tekrar değerlendirilerek asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan biyopsi alındı. Yapılan biyopsileri dağılımı Tablo 6’da verilmiştir. İnceleme sonrasında kadınlardan %30.5’ine (n=61) 4 kadran biyopsiyapılırken, 19’una (%9.5) 4 kadran biyopsi ve ECC uygulanmıştır (Tablo 7 ve Şekil 12).

Tablo 7. Kolposkopik muayene sonrası yapılan işlemler

Yapılan biyopsiler	n	%
4 Kadran biopsi	61	30.5
Patolojik alandan biopsi	79	39.5
4 kadran biyopsi+ ECC	19	9.5
Patolojik alandan biopsi+ECC	41	20.5



Şekil 12. Kolposkopik muayene sonrası yapılan işlemler

Hastaların 80'inden (%40.0) 4 kadran biyopsi alınırken, 120 (%60.0) hastadan patolojik alandan biyopsi alınmıştır. Dört kadran biyopsi alınan hastalardan 57'si (%71.2) patoloji sonucunda Normal olarak nitelendirilirken Patolojik olarak nitelendirilen hasta sayısı 23 (%28.8) kişi olarak belirlenmiştir. Dört kadran biyopsi ile alınan örnekleri Patolojik olarak nitelendirilen hastalardan 21'i LSIL ve 2'si ise HSIL olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 7).

Patolojik alandan biyopsi alınan 120 hastanın 71'i (%59.2) Normal olarak sınıflandırılırken, 49'u (%40.8) Patolojik olarak sınıflandırılmıştır. Patoloji sınıflamasında en yüksek frekans 47 kişi ile (%23.5) LSIL'de görülürken yassı hücreli karsinom olarak sınıflandırılan hasta sayısı 3 (%2.5) kişi olarak belirlenmiştir (Tablo 8).

Patolojik alandan alınan biyopsilerde Patolojik sonuç görme oranı 4 kadran biyopsi alınan hastalarda Patolojik sonuç görme oranından daha yüksektir (sırasıyla %40.8 ve %28.8) ancak biyopsi türüne göre Patolojik sonuç gözlenme oranı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=3.042$; $p=0.081$).

Kolposkopi bulgularına göre patoloji sonuçları incelendiğinde; VIA (-) ve VILI (-) hastaların (n=83) 59'unda (%71.1) patoloji sonucu Normal iken, 24'ünde (%28.9) Patolojik olarak değerlendirilmiştir. VIA (+) ve VILI (+) kolposkopi bulgusu olan hastaların yarısında (n=32) patoloji sonucu Normal iken diğer yarısında Patolojiktir. En düşük Patolojik bulgu oranı %18.5 (n=5) ile VIA (+) ve VILI (-) kolposkopi bulgusunda görülmüştür. VIA (-) ve VILI (+) hastaların (n=26) %42.3'ünde (n=11) Patolojik sınıflaması yapılırken, 15'inde (%57.7) patoloji sonuçlarının Normal oldukları görüldü (Tablo 7). Kolposkopi sonucu VIA (+) ve VILI (+) hastalarda Patolojik sonuç görülme oranı diğer kolposkopi bulgularında görülme oranından anlamlı oranda daha yüksektir ($\chi^2=11.283$; $p=0.010$).

Tablo 8. Biyopsi türüne, Kolposkopi bulgularına ve REID indeksine göre patoloji sonuçlarının dağılımı *

		PATOLOJİ SONUÇLARI															
		Normal								Patolojik							
		Kronik Servisit		Normal Ektoserviks		Metaplazi		HPV etkisi		LSIL		HSIL		Yassı hücreli karsinom		TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İ TÜRÜ	4 Kadran	49	61.3	4	5.0	2	2.5	2	2.5	21	26.3	2	2.5	0	0.0	80	100.0
	Patolojik Alan	69	57.5	1	0.8	0	0.0	1	0.8	26	21.7	20	16.7	3	2.5	120	100.0
SONUÇLARI	VIA (+), VILI (-)	22	81.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	14.8	0	0.0	1	3.7	27	100.0
	VIA (+), VILI (+)	32	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	25.0	14	21.9	2	3.1	64	100.0
	VIA (-), VILI (+)	13	50.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	6	23.1	5	19.2	0	0.0	26	100.0
	VIA (-), VILI (-)	51	61.4	4	4.8	2	2.4	2	2.4	21	25.3	3	3.6	0	0.0	83	100.0
İNDEKSİ	0 – 2	88	72.1	5	4.1	2	1.6	2	1.6	23	18.9	2	1.6	0	0.0	122	100.0
	3 – 4	29	42.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	23	33.3	14	20.3	2	2.9	69	100.0
	5 – 8	1	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	6	66.7	1	11.1	9	100.0
TOPLAM		118	59.0	5	2.5	2	1.0	3	1.5	47	23.5	22	11.0	3	1.5	200	100.0

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.

Hastaların REID indeks değeri belirlendi. Hastalarımızın 80'inde (%40.0) REID indeksi 0 değeri alırken, 3 ve daha yüksek REID indeks değerine sahip hasta oranımız %39.0 (n=78) olarak hesaplanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. REID indeks değerlerinin dağılımı

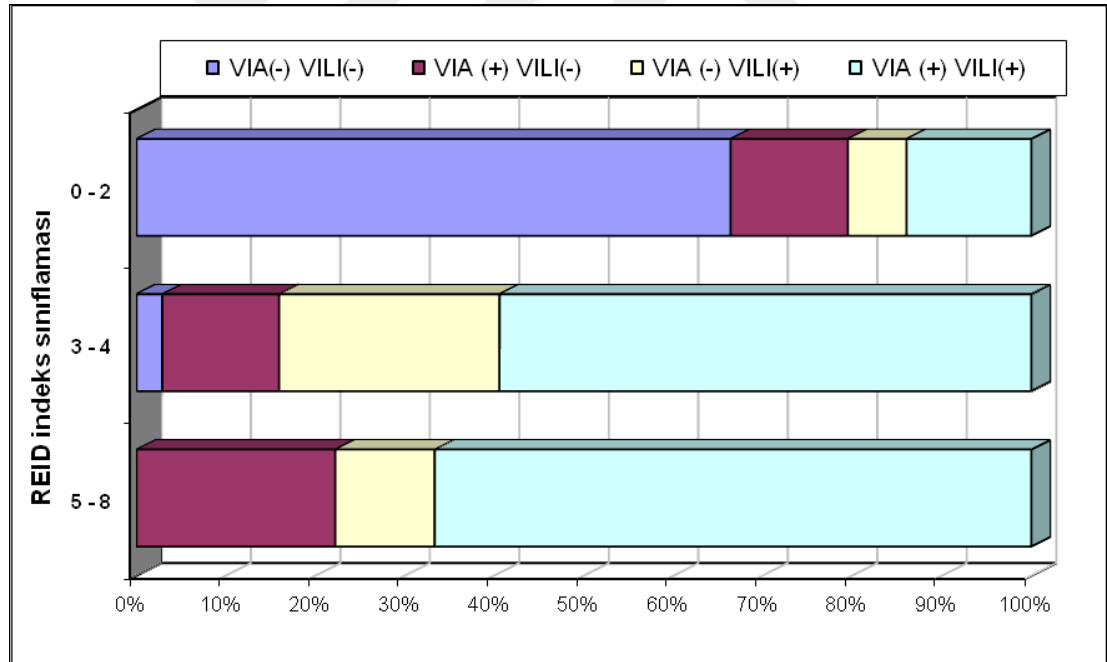
REID indeksi	n	%
0	80	40.0
1	3	1.5
2	39	19.5
3	43	21.5
4	26	13.0
5	9	4.5

REID indeksine göre patoloji sonuçlarının dağılımı değerlendirildi. REID indeksi 0 – 2 aralığında olan 122 hastanın 97'sinde (%79.5) patoloji sonucu Normal, %20.5'inde (n=25) ise Patolojiktir. Patoloji sonucu Normal ve Patolojik olanlar REID indeksi 3 – 4 için sırasıyla 30 (43.5) ve 39 (%56.5) hasta iken REID indeksi 5 – 8 olan hastalarda sırasıyla %11.1 (n=1) ve %88.9 (n=8) hasta olarak belirlenmiştir (Tablo 7). REID indeksine göre Patolojik ve Normal sonuç görülme oranları istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde farklıdır ($\chi^2=36.274$; $p<0.001$). REID indeksi 3 - 4 ve 5 – 8 olan hastalarda Patolojik sonuç görülme oranı REID indeks 0 – 2 olan hastalarda görülme oranından anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.001$).

REID indeks sonuçları literatüre uygun olarak 0-2 (LSIL – HPV etkisi/atypia), 3-4 (Overlap) ve 5-8 (HSIL) olarak sınıflandırılarak Kolposkopik inceleme ile REID indeksi çapraz tablosu oluşturuldu (Tablo 10). REID indeksine göre “0–2” olarak sınıflandırılan hastalarımızın %66.4'ünde (n=81) VIA ve VILI negatiftir. REID indeksi “5–8” olan hastalarımızın %66.7'sinde (n=6) VIA ve VILI pozitif olduğu görülürken aynı REID indeksine sahip hastalarımızdan hiçbirinde VIA ve VILI negatif değildir. REID indeks sınıflamasına göre VIA ve VILI sonuçlarının dağılımı grafiksel olarak Şekil 13'de görülmektedir.

Tablo 10. VIA ve VILI sonuçlarına göre Reid indeksi çapraz tablosu

VIA ve VILI Sonucu	Reid indeksi sınıflaması			
	0 – 2	3 – 4	5 – 8	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
VIA (-), VILI (-)	81 (66.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	83 (41.5)
VIA (+)	16 (13.1)	9 (13.0)	2 (22.2)	27 (13.5)
VILI (+)	8 (6.6)	17 (24.6)	1 (11.1)	26 (13.0)
VIA (+), VILI (+)	17 (13.9)	41 (59.4)	6 (66.7)	64 (32.0)
TOPLAM	122 (100.0)	69 (100.0)	9 (100.0)	200 (100.0)



Şekil 13. Reid indeks sınıflamasına göre Kolposkopi sonuçları

Yapılan patolojik inceleme sonucunda 118 kadında (%59.0) kronik servisit görülürken, 47 kadında (%23.5) LSIL ve 22 kadında (%11.0) HSIL gözlenmiştir. Metaplazi (n=2, %1), HPV etkisi (n=3, %1.5) ve Yassı hücreli karsinom (n=3, %1.5) en az rastlanan patolojik sonuçlar olarak dikkat çekmektedir (Tablo 11).

Tablo 11. Patoloji sonuçları

Patoloji sonucu	n	%
Kronik servisit	118	59.0
Normal ektoserviks	5	2.5
Metaplazi	2	1.0
HPV etkisi	3	1.5
LSIL	47	23.5
HSIL	22	11.0
Yassı hücreli karsinom	3	1.5

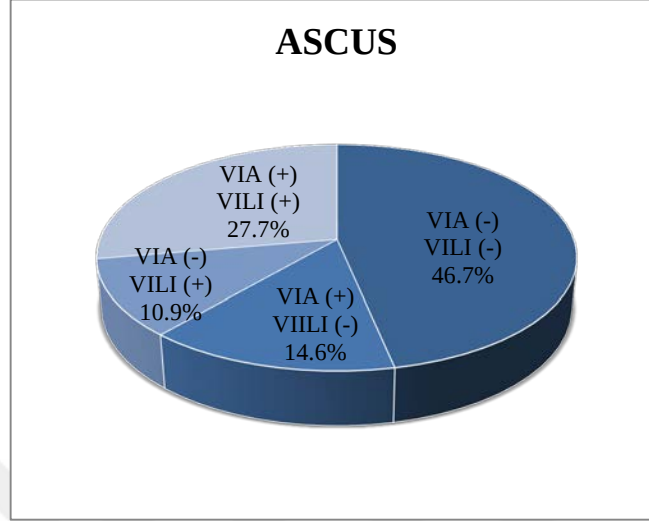
Pap-smear sonuçlarına göre VIA ve VILI inceleme dağılımları incelendi. Sonuçlar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Pap-smear sonuçlarına göre VIA ve VILI sonuçları

Smear Sonucu	VIA (-), VILI (-)	VIA (+), VILI (-)	VIA (-), VILI (+)	VIA (+), VILI (+)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ASCUS	66 (46.2)	20 (14.0)	18 (12.6)	39 (27.39)
ASCH	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)
LSIL	8 (27.6)	3 (10.3)	4 (13.8)	14 (48.3)
HSIL	4 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	7 (58.3)
HPV etkisi	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AGC-NOS	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
CA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
TOPLAM	83 (41.5)	27 (13.5)	26 (13.0)	64 (32.0)

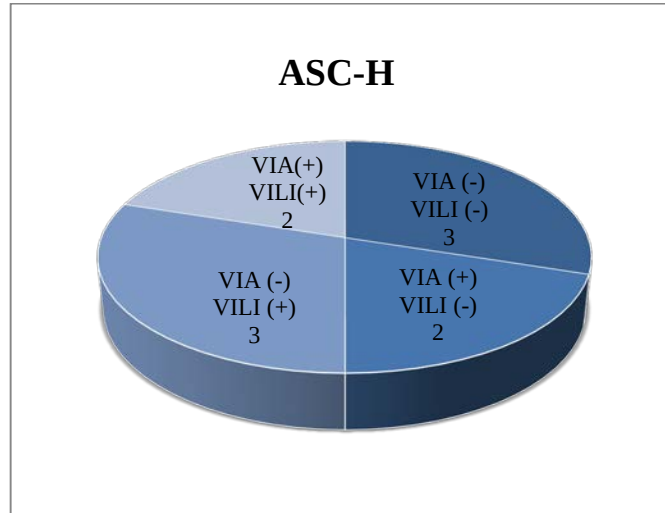
Pap-smear sonucu ASCUS olan 137 hastanın Kolposkopi ile değerlendirildiğinde; 64’ünde (%46.7) VIA ve VILI (-), 20’sinde (%14.6) VIA (+)

ve VILI (-), 15'inde (%10.9) VIA (-) ve VILI (+) iken, 38'inde (%27.7) hem VIA hem de VILI (+) ti (Şekil 14).



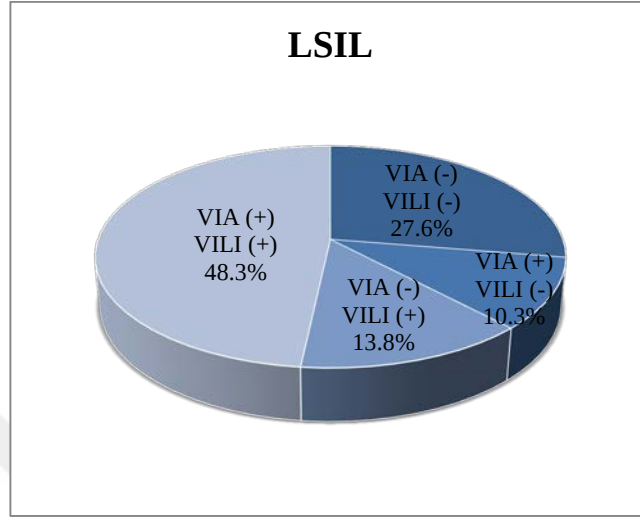
Şekil 14. ASCUS smear sonucuna göre Kolposkopi incelemenin dağılımı

Smear sonucu ASCH olan 10 hasta Kolposkopi altında incelendiğinde; 3'ünde VIA ve VILI (-), 2'sinde VIA (+) ve VILI (-), 3'ünde VIA (-) ve VILI (+) iken 2'inde ise hem VIA hem de VILI (+) ti (Şekil 15).



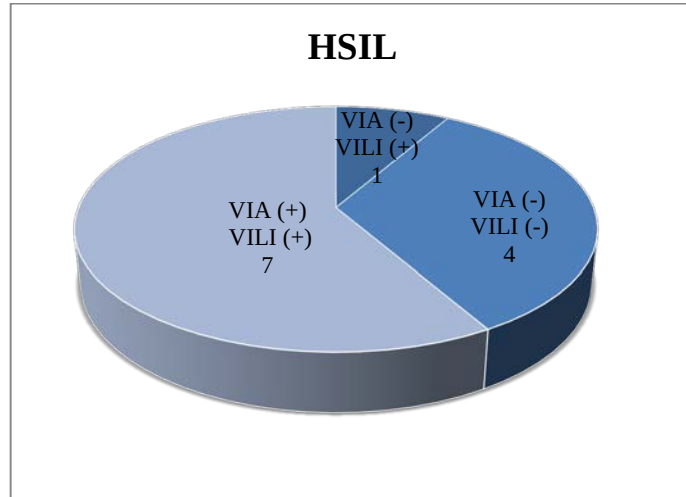
Şekil 15. ASCH smear sonucuna göre Kolposkopi incelemenin dağılımı

Smear sonucu LSIL olan 29 hasta Kolposkopi altında incelendiğinde; 8'inde (%27.6) VIA ve VILI (-), 3'ünde (%10.3) VIA (+) ve VILI (-), 4'ünde (%13.8) VIA (-) ve VILI (+) iken 14'ünde (%48.3) ise hem VIA hem de VILI (+) ti (Şekil 16).



Şekil 16. LSIL smear sonucuna göre Kolposkopi incelemenin dağılımı

Smear sonucu HSIL olan 8 hasta Kolposkopi altında incelendiğinde; 4'ünde VIA ve VILI (-), 1'inde VIA (-) ve VILI (+) iken 7'sinde ise hem VIA hem de VILI (+) ti. VIA (+) ve VILI (-) olan hasta mevcut değildi (Şekil 17).



Şekil 17. HSIL smear sonucuna göre Kolposkopik incelemenin dağılımı

4.4. VIA VE VILI İÇİN DUYARLILIK VE SEÇİCİLİK

Kullanılan yöntemin Patoloji gold standardına göre Duyarlılık (sensitivity), Seçicilik (specificity), Pozitif (PPV) ve Negatif (NPV) prediktif değerleri ile Pozitif (LR+) ve Negatif (LR-) olabilirlik oranları belirlendi. Hesaplama işlemleri için VIA ve VILI (–) olan olgular Normal, VIA ya da VILI ‘nin herhangi birinin (+) olduğu olgular Patolojik kabul edildi. Yapılan bu sınıflamanın ardından Tablo 13’deki yapıya uygun olarak çapraz tablo oluşturuldu.

Tablo 13. Duyarlılık, Seçicilik, PPV, NPV, LR+, LR- hesaplama şablonu

		Patoloji Sonucu		
		Patolojik	Normal	TOPLAM
VIA VILI sonucu	Patolojik	a	b	a+b
	Normal	c	d	c+d
	TOPLAM	a+c	b+d	a+b+c+d

Duyarlılık; patoloji sonucunda *patolojik* olarak sınıflandırılan hastalardan, kullanılan VIA/VILI yönteminde de *patolojik* olarak sınıflandırılanların oranı olarak ifade edilebilir ($a/(a+c)$). Başka bir ifade ile kullanılan testlerin gerçekten hasta olan bireylerin ne kadarını hasta olarak sınıflayabildiğidir.

Seçicilik (specificity); patoloji sonucunda *normal* olarak sınıflandırılan hastalardan, kullanılan VIA/VILI yönteminde de *normal* olarak sınıflandırılanların oranı olarak ifade edilebilir ($d/(b+d)$). Başka bir ifade ile gerçekte sağlıklı olan bireylerin ne kadarının kullanılan testler tarafından da sağlıklı olarak sınıflandırılabilirdiğidir.

Pozitif prediktif değer (PPV); kullanılan test sonucunda *patolojik* olarak belirlenenlerin içerisindeki gerçekte *patolojik* olanların oranıdır ($a/(a+b)$).

Negatif prediktif değeri (NPV); kullanılan test sonucunda *normal* olarak belirlenen bireylerin içerisinde gerçekte de *normal* olanların oranıdır ($d/(c+d)$).

Pozitif olabilirlik oranı (LR+); *patolojik* olduğu bilinen bireylerdeki pozitif test sonucu olasılığının, *normal* olduğu bilinen gruptaki pozitif test sonucu olasılığına oranıdır (duyarlılık / (1-seçicilik)).

Negatif olabilirlik oranı (LR-); *patolojik* olduğu bilinen bireylerdeki negatif test sonucu olasılığının, *normal* olduğu bilinen gruptaki negatif test sonucu olasılığına oranıdır ((1-duyarlılık) / seçicilik).

Tablo 14. VIA ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu

		Patoloji Sonucu		
		Patolojik	Normal	TOPLAM
VIA sonucu	Patolojik	37	54	91
	Normal	35	74	109
	TOPLAM	72	128	200

VIA yönteminin duyarlılığı (sensitivity) % 51.4 (37/72) olarak belirlenmiştir. Seçiciliği (74/128) %57.8'dir. PPV ve NPV ise sırasıyla %40.6 ve %67.9 olarak hesaplanmıştır (Tablo 14 ve Şekil 18). LR+ 1.2 iken LR- 0.8 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 15. VILI ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu

		Patoloji Sonucu		
		Patolojik	Normal	TOPLAM
VILI sonucu	Patolojik	43	47	90
	Normal	29	81	110
	TOPLAM	72	128	200

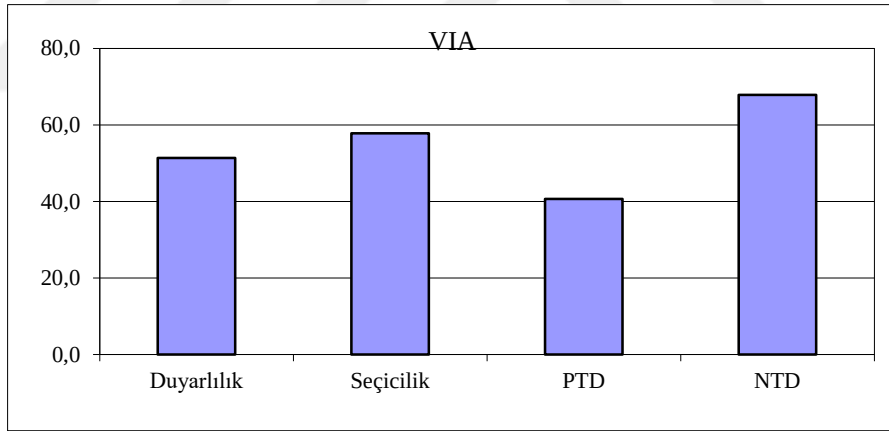
VILI yönteminin duyarlılığı (sensitivity) % 59.7 (43/72) olarak belirlenmiştir. Seçiciliği (81/128) %63.3'dür. PPV ve NPV ise sırasıyla %47.8 ve %73.6 olarak

hesaplanmıştır (Tablo 15 ve Şekil 19). LR+ (duyarlılık/ (1-seçicilik)) 1.6 iken LR- 0.6 olarak hesaplanmıştır.

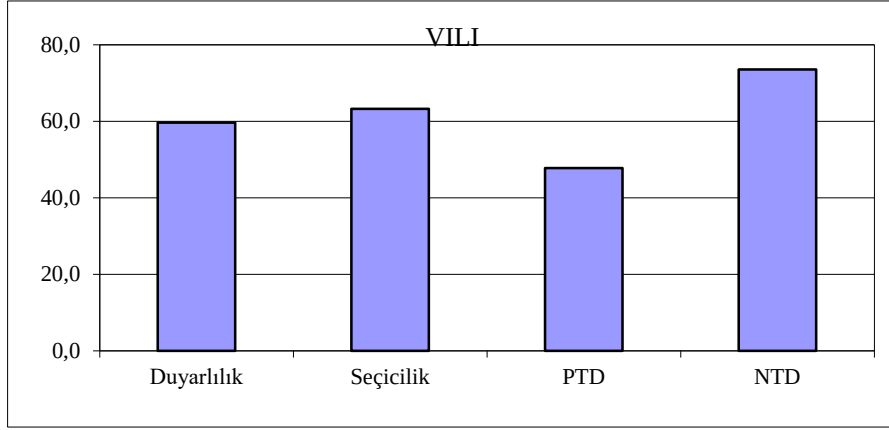
Tablo 16. VIA + VILI ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu

		Patoloji Sonucu		
		Patolojik	Normal	TOPLAM
VIA ve VILI sonucu	Patolojik	48	69	117
	Normal	24	59	83
	TOPLAM	72	128	200

VIA ve VILI yöntemi beraber değerlendirildiğinde duyarlılığı % 71 olarak belirlenmiştir. Seçiciliği %47. PPV ve NPV ise sırasıyla %41ve %71 olarak hesaplanmıştır (Tablo 16).



Şekil 18. VIA yönteminin Duyarlılık, Seçicilik, PPV ve NPV oranları



Şekil 19. VILI yönteminin Duyarlılık, Seçicilik, PPV ve NPV oranları

Tablo 17. REID indeks ve Patoloji sonuçları çapraz tablosu

		Patoloji Sonucu		
		Patolojik	Normal	TOPLAM
REID İndeks sonucu	3 ve üzeri	47	31	78
	0-2	25	97	122
	TOPLAM	72	128	200

REID indeksinin duyarlılığı (sensitivity) % 65.2 (47/72) olarak belirlenmiştir. Seçiciliği (97/128) %75.8'dir. PPV ve NPV ise sırasıyla %60.2 ve %79.5 olarak hesaplanmıştır (Tablo 17).

Hastalarımızdan 91'inde (%45.5) VIA pozitif iken 109'unda (%54.5) VIA negatif olarak belirlendi. Patoloji sonuçları ile VIA arasındaki ilişki doğrusal yönde ancak çok zayıftır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\rho=0.089$; $p=0.212$).

Hastalarımızdan 110'unda (%55.0) VILI negatif iken 90'ında (%45.0) VILI pozitif olarak belirlendi. Patoloji sonuçları ile VILI arasındaki ilişki istatistiksel olarak da anlamlı, doğrusal yönde ancak zayıftır ($\rho=0.222$; $p=0.002$).

4.5. REID İNDEKSİ İÇİN KESİM NOKTASININ BELİRLENMESİ

Reid indeks değerlerinin patoloji sonucunu kestirmek için kullanıldığında Reid indeksinin hangi kesim noktasında duyarlılık ve seçiciliğinin ne olacağını belirlemek amacı ile MedCalc ile ROC analizi yapıldı. ROC analizine göre Reid indeksi için en uygun kesim noktası >2 olarak belirlendi. Reid indeks değeri 2'den büyük olan hastalar patolojik olarak incelendiğinde elde edilecek Duyarlılık %65.28 ve seçicilik ise %75.78 olacaktır. Reid indeks değeri kesim noktası (cut-off point) >2 olarak alındığında eğri altında kalan alan $AUC=0.693$ (%95 güven aralığı $0.624 - 0.756$) olur ve bu noktada eğri altında kalan alan 0.500'den (yazı-turadan ya da % 50 olasılıktan) istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha büyüktür ($Z=4.604$; $p<0.0001$).

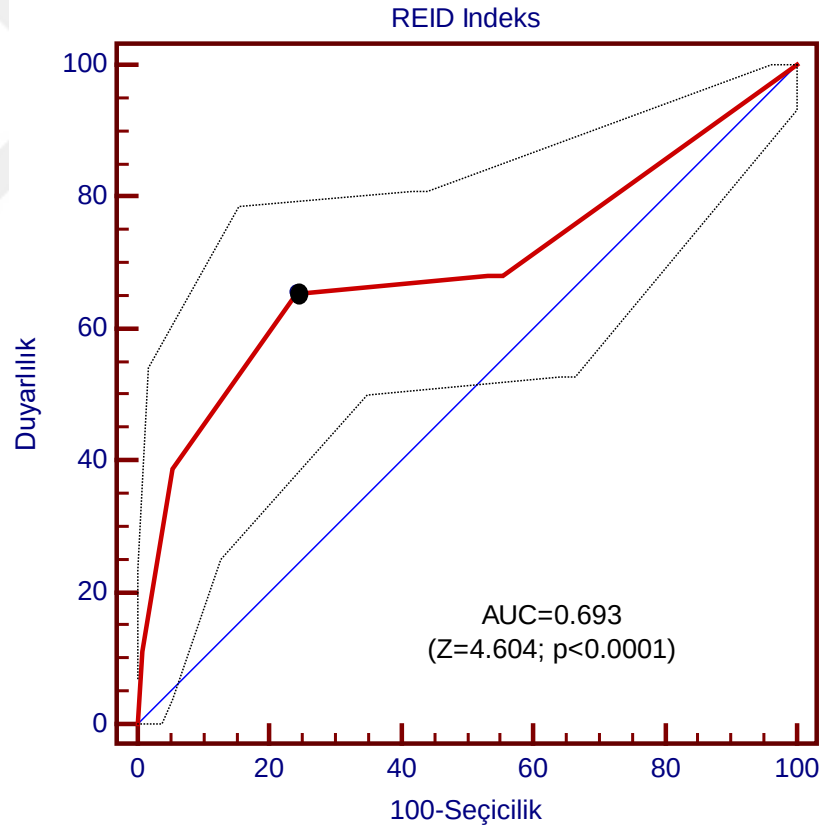
Reid indeks değeri için farklı kesim noktalarına göre elde edilebilecek duyarlılık ve seçicilik değerleri ile bu değerlere ilişkin %95 güven aralıkları Tablo 18 ve Şekil 20'da gösterilmiştir.

Reid indeks değerleri ≤ 2 bir grup, >2 ise diğer grup olacak şekilde yeniden kodlandı. Diğer tüm etkenlerin sabit olduğu varsayılarak; Reid kodu >2 olanlarda Patolojik sonuç elde etme olasılığı Reid kodu ≤ 2 olanlara göre $OR=5.88$ kat daha fazladır. Bu oran %95 olasılıkla en az 3.13, en çok 11.06 kat arasında değişmektedir.

Tablo 18. Reid indeks değerinin farklı kesim noktaları için duyarlılık ve seçicilik değerleri

Reid İndeksi				
Kesim noktası	Duyarlılık	Duyarlılık %95 GA	Seçicilik	Seçicilik %95 GA
≥ 0	100.00	95.0 – 100.0	0.00	0.0 – 2.8
> 0	68.06	56.0 – 78.6	44.53	35.7 – 53.6
> 1	68.06	56.0 – 78.6	46.88	38.0 – 55.9
> 2	65.28	53.1 – 76.1	75.78	67.4 – 82.9
> 3	38.89	27.6 – 51.1	94.53	89.1 – 97.8
> 4	11.11	4.9 – 20.7	99.22	95.7 – 100.0
> 5	0.00	0.0 – 5.0	100.00	97.2 – 100.0

%95 GA : % 95 Güven aralığı (alt sınır – üst sınır)



Şekil 20. Reid indeks değerinin farklı kesim noktaları için ROC eğrisi (%95 güven aralıkları)

4.6. PATOLOJİ SONUCU İLE KOLPOSKOPİ VE REID İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Patoloji sonucu ile kolposkopi sonucu ve Reid indeks değerleri arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı hesaplanarak incelendi.

Patoloji sonucu ile kolposkopi sonucu arasında doğrusal yönde ancak çok zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki gözlemlendi ($\rho=0.124$; $p=0.079$).

Patoloji sonucu ile Reid indeks değerleri arasında da doğrusal ancak zayıf bir ilişki vardı ($\rho=0.335$; $p<0.001$).

Dikkat çekici bir bulgu olarak Reid indeks değerleri ile Kolposkopi arasında doğrusal yönde ve çok kuvvetli ($\rho=0.865$; $p<0.001$) bir ilişkinin varlığının gözlenmesi öne çıkmaktadır.

4.7. RİSK FAKTÖRLERİ

Patoloji sonucunda etkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin yer aldığı lojistik regresyon modeli kurularak her bir değişken için patolojik sonuç oluşumunda anlamlı katkısının olup-olmadığı sorgulandı.

Kurulan lojistik regresyon modelinde patoloji üzerinde etkili olabileceği düşünülen başlangıç değişkenleri olarak; Sigara kullanımı, İlk koit yaşı, Haftalık koit sıklığı, Parite ve Abort sayıları, Doğum şekli, Evlilik sayısı, kullanılan Kontraseptif yöntem, Çalışma durumu ve Eş mesleği alınmıştır. Geriye dönük adımsal – olabilirlik oranı yöntemi ile çalıştırılan lojistik regresyon analizi toplam 10 adımda sonlanmış ve patoloji üzerinde etkili olabileceği düşünülen hiçbir değişkenin Riskte anlamlı bir değişim meydana getirmediği ortaya çıkmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Patoloji üzerinde anlamlı etkisi olacağı düşünülen değişkenler ile kurulan başlangıç lojistik regresyon modeli

Modeldeki Değişkenler	B	Std. Hata	Wald	p	OR	OR için %95	
						Güven	
						Alt	Üst
Sigara (1)	0.278	0.585	0.226	0.635	1.320	0.420	4.151
İlk koit yaşı	0.028	0.075	0.138	0.710	1.028	0.888	1.191
Haftalık koit sıklığı	0.027	0.406	0.004	0.947	1.028	0.464	2.276
Parite	0.025	0.294	0.007	0.933	1.025	0.576	1.824
Abort	-0.253	0.422	0.359	0.549	0.777	0.340	1.775
Doğum şekli			1.086	0.781			
Doğum şekli (1)	0.850	0.832	1.043	0.307	2.339	0.458	11.954
Doğum şekli (2)	0.059	1.042	0.003	0.955	1.061	0.138	8.176
Doğum şekli (3)	0.007	1.386	0.000	0.996	1.007	0.067	15.217
Evlilik sayısı	1.134	0.939	1.460	0.227	3.109	0.494	19.570
Kontraseptif yöntem	0.512	0.773	0.439	0.508	1.669	0.367	7.596
Çalışma (1)	0.600	0.848	0.500	0.479	1.822	0.346	9.603
Eş mesleği	0.009	0.278	0.001	0.975	1.009	0.585	1.738

* **B:** katsayı, **Wald:** Wald istatistiği, **p:** olasılık, **OR:** ODDS Ratio,

Model kurulum değişkenleri: Sigara, İlk koit yaşı, Haftalık koit sıklığı, Parite, Abort, Doğum şekli, Evlilik sayısı, Kontraseptif yöntem, Çalışma durumu, Eş mesleği.

Tablo 19'a göre: sigara kullanan kadınlar kullanmayan kadınlara göre OR=1.32 kat daha yüksek patoloji pozitif sonuç çıkma olasılığına sahiptir, ancak bu risk artışı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.635$). Benzer şekilde Normal doğum yapanlarda pozitif patoloji olasılığı diğerlerine göre daha yüksek olmasına karşın riskteki artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Yapılan evlilik sayısındaki artış riskte de artışa neden olmaktadır. Evlilik sayısındaki 1 birimlik artış riskte OR=3.109 katlık bir artışa neden olmaktadır, ancak OR'de gözlenen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İncelenen değişkenlerin hiç birinin patoloji pozitif sonuç uzerinde risk arttırıcı ya da koruyucu yönde anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0.05$).



5.TARTIŞMA

Serviks kanserinin yavaş doğal seyri, displastik lezyonların erken tanınmasında ve invaziv kansere progresyonun önlenmesinde tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır.

Hastalığın hafif displazi ile başlayıp invaziv karsinoma doğru devamlılık gösterdiğinin kanıtı servikal displazinin 20'li yaşlarda, karsinoma in situ'nun 25-35'li yaşlarda ve invaziv hastalığın 40 yaşından sonra görülmesidir (32).

Papanicolaou smear taramasının yaygın olarak kullanılması, invazif serviks kanserinin görülme oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla beraber servikal intraepitelyal lezyonların tanısında bir artış olmuştur. Pap smear nisbeten ucuz bir yöntemdir. Ancak pozitif smear sonuçları bulunduğu zaman kolposkopi, biopsi, endoservikal küretaj, konizasyon gibi daha ileri değerlendirme yöntemlerine başvurulması gerekir. Pap smear ile taramada yanlış pozitiflik sıktır. Tarama testlerinin pozitif prediktif değerlerinin düşüklüğü gereksiz girişimlere neden olmakta ve yalancı negatifliklerinin yüksekliği güvenilirliklerini sınırlamaktadır. Bu yüzden yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi çabaları sürmekte ve pozitif smear sonuçlu hastalara yaklaşım tarzı, sürekli tartışılan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Yalancı negatif sonuçların pek çok nedeni vardır. Smear alma tekniğinde, fiksasyonda hata, smear'in aşırı kalın ya da ince alınması, çok sayıda eritrosit bulunması, boyama hatası ve sitoloğun değerlendirme hatası olabilir. Yalancı negatif smearlerin %62'sinin klinisyenin örnekleme hatasından, %22'sinin patoloğun değerlendirme hatasından ve %16'sının sitoteknoloğun tarama hatasından kaynaklandığı bulunmuştur (63). Graaf ve Vooijs invaziv ca'larda %24, in situ ca'larda %20-45, CIN'lerde %40 (64), Sedlis ve arkadaşları ise in situ ca'larda %33, CIN'lerde ise %50 oranını gözlemişlerdir (65). Bunların yanında invaziv ca'larda %50'ye varan yalancı negatiflik görülebilmektedir (26).

Servikal sitolojide skuamöz hücre anormalliklerini araştırmak amaçlı 2005-2008 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan bir

çalışmada, skuamöz hücre anormalliği saptanan 374 olgu değerlendirmeye alınmış. Sitopatolojik inceleme sonucunda 256 (%68.4) ASCUS, 21 (%5.6) ASC-H, 31 (%8.2) LSIL, 48 (%12.8) HSIL, 18 (%4.8) invaziv karsinom saptanmış (66).

Journal of Lower Genital Tract Disease 'de 2001'de bildirilen sonuçlara göre atipik skuamöz hücre anomalisi ABD'deki en yaygın servikal sitoloji anomalisi olarak tespit edilmiştir. ASCUS tanımlanmış sitolojilerin %55'i gerçekten ASCUS olarak bulunmuştur. ASCUS sitolojik tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN II-III bulunma riski %5-17, invazif kanser bulunma riski %0.1-0.2 olarak bulunmuştur. ASC-H sitolojik tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN II-III bulunma riski %24-94 olarak bulunmuştur (67). Bizim hasta grubumuzda ise patolojik smearlerin dağılımına baktığımızda %71.5 (n=143) ile ASCUS en yüksek smear sonucu grubunu oluşturmaktadır. Hastaların %14.5'ine (n=29) LSIL, 12 hasta (%6.0) HSIL pap-smear sonucu ile başvurmuşlardır. Histopatoloji sonuçlarına bakıldığında ise ASCUS'ların %29.2'sinde, ASC-H'lerin %60'ında, LSIL'lerin %51.7'sinde, HSIL'lerin %75'inde patolojik sonuçlarla karşılaşıldı. Patolojik smear ile başvuran 200 hastanın 72'sinde (%36) pozitif histopatolojik sonuçla karşılaşıldı.

Fallani ve arkadaşları ASCUS ve SIL sitolojik tanılı olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini karşılaştırmışlardır. 584 kadının 358'i ASCUS, 226'sı LSIL tanısı almıştır. ASCUS'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN I, %15.7 CIN II-III ve İn situ Ca, 1 olguda İnvazif Ca tespit etmişlerdir. LSIL'li olguların %67.7'si CIN I, %20.8 CIN II-III ve İn situ Ca, 2 olguda da İnvazif Ca tespit etmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre ASCUS ve LSIL sitolojik tanılı hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir (68).

Servikal intraepitelyal neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invazif kanser ise 55-60 yaşlarında görülür. Bu yüzden, invazif kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler (69). Belki de en doğrusu, birçok otorün önerdiği gibi,

taramayı cinsel ilişkinin başladığı yaşlardan itibaren yapmaktır. Araştırmacılara göre, negatif servikal smearden sonra bir yıl içinde kanser görülme oranı sıfırdır. Taramadan sonra geçen zamanın uzunluğu ile kanser görülme oranı artar ve 5 yıl sonra taranmayanlarla eşitlenir. 2-4 negatif smeari olan kadınlarda, son negatif smearden sonraki 2 yıl içinde kanser görülme şansı yok denecek kadar azdır. Beş veya daha fazla negatif smeari olan 7716 kadında hiç servikal kanser görülmemiştir (70).

Pap smear taraması sadece genç kadınlarla sınırlandırılmamalıdır. Bir raporda servikal kanserin %25'i ve servikal kansere bağlı ölümlerin %41'i 65 yaşın üstündeki kadınlarda görülmektedir. Bu yüzden bazı yazarlar taramanın ömür boyu sürmesini önermektedir. Hiç smear alınmamış 65 yaş üstü kadınlardan da smear alınmalıdır (71).

Bizim çalışmamızda, patolojik pap smear sonucu ile başvuran hastaların yaş ortalaması 42.5 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, hastaların smear taramasının bilincinde olmaması ve daha çok menopoz kontrolleri sırasında smear alınmasıdır.

Şüpheli smear sonucu ile gelen hastalara lezyonun ağırlığı düşük de olsa, gereken önem verilmelidir. ASCUS smear sonuçlu hastalarda % 15-25 oranında displazi saptanmaktadır (72). Bizim çalışmamızda ASCUS smear sonucu ile başvuran 143 (%71.5) hastanın 42'sinde (%29.5) LSIL ve daha yüksek dereceli lezyon saptandı. Bir başka çalışmada LSIL ve HSIL smear sonuçlu lezyonların histopatoloji ile korelasyonu sırası ile %55.6, %100 olarak saptanmış (73). Bizim çalışmamızda ise LSIL için %41.7 ve HSIL için 74.9 olarak bulundu.

Eğitilmiş sağlık personelinin servikal transformasyon zonunda asetowhite alanlar veya sari iyot tutmayan sahalari tespit etme yeteneğine dayanan, asetik asit (VIA) ve Lugol solüsyonu (VILI) ile gözle muayene olarak adlandırılan iki basit, düşük teknoloji tarama testi, servikal sitolojiye alternatif olarak deneysel ortamlarda halen değerlendirilmektedir. Yayınlanan sonuçlar kaliteli sitoloji ile karşılaştırıldığında VIA'nın benzer sensitivite gösterdiğini fakat spesifitesinin daha düşük olduğunu göstermektedir. VILI için, yürütülmekte olan çok sayıda çalışmanın ilk sonuçları bir başka umut veren tarama testi olduğunu isaret etmektedir (74).

Ottaviano ve La Torre tarafından 1982 yılında ilk defa VIA sonrasında, transformasyon zonunun ve anormal lezyonların tanımladığı asetowhite değişikliklerin saptanabileceği gösterilmiştir (75).

VIA ve VILI; öğrenilmesi kolay, ucuz, uygulandıktan sonra hemen sonuç veren ve gerekirse aynı seansta tedavi de uygulanabilen yöntemlerdir.

Sankaranarayanan ve ark'nın yaptığı bir çalışmada; 3000 kadın VIA ve sitoloji ile değerlendirilmiş. VIA pozitif olan 298 (%9.8) ve CVS pozitif 307 (%10.2) hastanın herhangi birinde pozitif sonuç varlığında hastalar kolposkopi altında değerlendirilmiş. Kolposkopi altında inceleme sonucunda 573 hastanın 277'sinden servikal biyopsi alınmış. Biyopsi sonuçlarından orta displazi ve daha dereceli gradeli lezyonlar gerçek pozitif lezyonlar olarak kabul edilmiş. Hastaların sadece 51 inde (20 orta displazi, 7 ağır displazi, 12 karsinoma in situ ve 12 invaziv karsinom) gerçek pozitif biyopsi sonucu elde edilmiş. Pozitif biyopsi sonucu elde edilen 51 hastanın 46'sında (%90.1) VIA'nın pozitif, 44'ünde (%86.2) CVS'nin pozitif olduğu görülmüş. Bu çalışmada VIA'nın spesifitesi %92.2, PPD'i %17.0, CVS'nin spesifitesi %91.3, PPD'i %17.2 olarak bulunmuş (76). Bir başka çalışmada 25-65 yaş arasındaki 4444 kadın çalışmaya dahil edilmiş. VIA ve VILI pozitif olan hastalar kolposkopi ile değerlendirilmiş ve herhangi biri pozitif olan 1644 hastadan biyopsi alınmış. CIN2 ve üzeri lezyonlar anlamlı kabul edilen çalışmada VIA ve VILI için duyarlılık sırası ile %82.6 ve %87.2; spesifite sırası ile % 86.5 ve %84.7 olarak bulunmuş (60).

Bizim çalışmamıza sadece patolojik pap smearler dahil edildiğinden pap smearin duyarlılığını ve seçiciliğini hesaplamamız mümkün olmadı. Ancak literatürde Pap smearin duyarlılığı ve seçiciliği ile ilgili olarak birbirinden değişik oranlar verilmektedir. Bunun en önemli nedeni smeari doğrulayacak yöntemlerdeki farklılıktır. Konizasyon ve histerektomi materyallerinin histolojisi altın standarttır. Ancak bütün hastalara uygulama olanağı olmadığı gibi etik de değildir. 62 çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde pap smearin sensitivitesi %20-35 olarak bulunmuştur. Bu meta-analizde değerlendirilen çalışmalarda smearin

duyarlılığı %11' den %99'a kadar (77). AHCPR'nin 1999 yılında yaptığı bir metaanalizde smear için duyarlılık %30-87 arasında değişmekle birlikte ortalama %47, seçicilik %85-100, ortalama %95 olarak verilmiştir(78). Bizim çalışmamızda VIA yönteminin duyarlılığı % 51.4 (37/72) olarak belirlenmiştir. Seçiciliği (74/128) %57.8'dir. PPV ve NPV ise sırasıyla %40.6 ve %67.9 olarak hesaplanmıştır. LR+ 1.2 iken LR- 0.8 olarak hesaplanmıştır. VILI yönteminin duyarlılığı % 59.7 (43/72) olarak belirlenmiştir. Seçiciliği (81/128) %63.3'dür. PPV ve NPV ise sırasıyla %47.8 ve %73.6 olarak hesaplanmıştır. LR+ (duyarlılık/ (1-seçicilik)) 1.6 iken LR- 0.6 olarak hesaplanmıştır. VIA ve VILI kombine kullanıldığında ise duyarlılığı % 71 olarak belirlenmiştir. Seçiciliği %47. PPV ve NPV ise sırasıyla %41ve %71 olarak hesaplanmıştır.

Belinson ve arkadaşları Çin'de yaptıkları 35-45 yaşlar arası 1997 kadın içeren bir çalışmada, vizüel inspeksiyonla kolposkopinin, CIN II ve üstü lezyonlar için benzer seçiciliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada preinvaziv lezyonların saptanmasında hangi tarama yönteminin uygulanması ve kim tarafından yapılması gerektiğini tartışmışlar, sonuçta; VIA'nın tanı ve aynı seansta tedavi edici özeliğinden dolayı çoğu ülke için uygun tarama yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. Çin gibi yeterli jinekoloğun bulunduğu ülkelerde taramanın doktorlar tarafından, diğer ülkelerde ise yetişmiş hemşireler tarafından yapılmasını önermişlerdir (79).

Hastalarımızdan 91'inde (%45.5) VIA pozitif iken 109'unda (%54.5) VIA negatif, 110'unda (%55.0) VILI negatif iken 90'ında (%45.0) VILI pozitif olarak belirlendi. Patoloji sonuçları ile VIA ve VILI arasındaki ilişki doğrusal yönde ancak zayıf olarak saptandı. Patoloji sonuçları ile VILI arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı, doğrusal yönde ancak zayıftır

Reid indeksinin histopatoloji ile korelasyonu Mousavi ve ark'nın yaptığı bir çalışmada değerlendirilmiş ve duyarlılığı %63.8, seçiciliği %88.8, PPV'i %89.3, NPV'i %62.5 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda Reid indeksinin duyarlılığı %

65.2 (47/72) olarak belirlenmiştir. Seçiciliği (97/128) %75.8'dir. PPV ve NPV ise sırasıyla %60.2 ve %79.5 olarak hesaplanmıştır.

Reid indeksine göre patoloji sonuçlarının dağılımı değerlendirildi. Reid indeksi 0 – 2 aralığında olan 122 hastanın 97'sinde (%79.5) patoloji sonucu Normal, %20.5'inde (n=25) ise Patolojiktir. Patoloji sonucu Normal ve Patolojik olanlar Reid indeksi 3 – 4 için sırasıyla 30 (43.5) ve 39 (%56.5) hasta iken Reid indeksi 5 – 8 olan hastalarda sırasıyla %11.1 (n=1) ve %88.9 (n=8) hasta olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3.4). Reid indeksine göre Patolojik ve Normal sonuç görülme oranları istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde farklıdır ($\chi^2=36.274$; $p<0.001$). Reid indeksi 3 - 4 ve 5 – 8 olan hastalarda Patolojik sonuç görülme oranı Reid indeks 0 – 2 olan hastalarda görülme oranından anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.001$). Patoloji sonucu ile Reid indeks değerleri arasında da doğrusal bir ilişki saptandı ($\rho=0.335$; $p<0.001$). Reid indeks değerleri ile Kolposkopi arasında doğrusal yönde ve çok kuvvetli ($\rho=0.865$; $p<0.001$) bir ilişkinin varlığının gözlemlendi.

Kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsi ile rastgele biyopsi alınmasının servikal intraepitelyal lezyonları saptaması açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada belirgin lezyonu olan hastalarda lezyon olan bölgelerden biyopsi alınırken, lezyon saptanmayan hastalarda 4 kadran biyopsi alınmış. LSIL ve daha yüksek dereceli lezyon saptanan hastaların %57.1'i patolojik alandan biyopsi alınan hastalarken, %42.9'u 4 kadran biyopsi alınan gruptan olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (80). Bizim çalışmamızda da benzer olarak Patolojik alandan alınan biyopsilerde Patolojik sonuç görme oranı 4 kadran biyopsi alınan hastalarda Patolojik sonuç görme oranından daha yüksektir (sırasıyla %40.8 ve %28.8) ancak biyopsi türüne göre Patolojik sonuç gözlenme oranı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=3.042$; $p=0.081$).

Sigaranın, serviksin pre-malign ve malign lezyonların oluşumunda ko-faktör rolü oynadığı bilinmektedir. Trimble ve ark. 25000 hastayı kapsayan çalışmalarında, her hangi bir zamanda sigara içmiş olmanın riski 2 kat arttırdığını bildirmişlerdir (65). Sigara içiminin öneminin araştırıldığı bir çalışmada 44 ABD eyaleti, 30 Avrupa

ülkesi ve diğer bölgelerden 74 ülke değerlendirildiğinde ABD'de sigara ile pozitif bir ilişkinin olduğu, ancak ABD ve Avrupa dışı ülkelerde negatif bir ilişkinin olduğu ve özellikle serviks kanseri oranlarının en yüksek olduğu Afrika ülkelerinde sigara kullanma oranlarının en düşük olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar yazarlar tarafından sigaranın bir faktör olabileceği ama içilmediği durumlarda da oranlarda bir düşüş saptanmayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (81). Bizim çalışmamızda sigara kullanan kadınlar kullanmayan kadınlara göre OR=1.32 kat daha yüksek patoloji pozitif sonuç çıkma olasılığına sahiptir, ancak bu risk artışı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.635$).

Servikal intraepitelyal lezyonlarda risk faktörlerinin araştırıldığı 525 hastadan oluşan bir çalışmada HPV'den bağımsız olarak en güçlü risk faktörü erken ilk cinsel ilişki yaşı olarak saptanmış. Yüksek parite de risk faktörü olarak saptanırken sigara kullanımı ve KOK kullanımının risk faktörü olmadığı belirtilmiş (82). Bizim çalışmamızda ise İncelenen değişkenlerin hiç birinin patoloji pozitif sonuç üzerinde risk arttırıcı ya da koruyucu yönde anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p>0.05$).

6. SONUÇ

Dünyada yaygın olarak uygulanmakta olan serviko-vaginal sitoloji taraması serviks kanserinin erken tanısında oldukça başarılı bir yöntem olarak kendini kanıtlamıştır. Ancak smear testinin bir tarama testi olduğu unutulmamalıdır. VIA ve VILI; öğrenilmesi kolay, ucuz, uygulandıktan sonra hemen sonuç veren ve gerekirse aynı seansta tedavi de uygulanabilen yöntemlerdir.

Bizim çalışmamızda VIA yönteminin duyarlılığı % 51.4, seçiciliği %57.8'dir. PPV ve NPV ise sırasıyla %40.6 ve %67.9 olarak hesaplanmıştır. VILI yönteminin duyarlılığı % 59.7 (43/72) , seçiciliği %63.3'dür. PPV ve NPV ise sırasıyla %47.8 ve %73.6 olarak hesaplanmıştır. VIA ve VILI kombine kullanıldığında ise duyarlılığı (% 71) artmakta ancak seçiciliği (%47) değişmemektedir. Reid indeksinin duyarlılığı % 65.2, seçiciliği %75.8 olarak hesaplanmıştır. Reid indeksine göre Patolojik ve Normal sonuç görülme oranları istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Patoloji sonuçları ile VIA ve VILI arasındaki ilişki doğrusal yönde ancak zayıf olarak saptanırken, Reid indeks değerleri ile arasında doğrusal yönde ve çok kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir.

Bir metanalizde sensitivitesi %66-96 ve spesifitesi %64-98 bulunmuştur(51, 57, 58). 2000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, Pap smeare göre daha sensitiv (%77'e %44), fakat daha az spesifik (% 64'e %90) bulunmuştur (59).

VIA ve VILI için bulduğumuz duyarlılık oranları literatürdeki oranlara yakın olarak saptanırken seçiciliği daha düşük olarak saptadık. Bu sonuçlarda çalışmamıza sadece anormal pap smear sonuçlu hastaları dahil etmemiz etken olarak düşünülebilir. Sonuçlarımız literatürdeki pap smear için verilen oranlarla kıyaslandığında duyarlılığı yakın olmasına karşın seçiciliği daha düşük bulunmuştur. Ancak daha ekonomik olması da göz önüne alınarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerde preinvazif serviks kanseri taramasında smeare göre daha basit, daha ucuz ve kolay uygulanabilen hatta 'gör ve tedavi et' algoritmasına uygun bir alternatif

yöntem olabileceğini, bunun yanısıra her iki yöntemin beraber kullanılmasının taramaların etkinliğini arttırabileceğini düşünüyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Dennis S CHI, Nadeem R. Serviks Kanseri, Te Linde's operative gynecology, 9. baskı, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 1251.
2. Yardım T, Yüce K. Kolposkopi, Jinekolojik Onkoloji; 4. baskı, Medikal Yayıncılık, İstanbul 2001;1103-06.
3. Atasü T, Aydınli K. Jinekoloji ve obstetri pratiğinde kolposkopi, Jinekolojik Onkoloji, Aydınli K., 2. baskı, Logos, İstanbul 1999:228-259.
4. Taylor R, Guerrieri J, Nash J, Henry M, O'connor D. Atypical cervical cytology. Colposcopic follow-up using the Bethesda System. The Journal of reproductive medicine. 1993;38(6):443.
5. Berkman S, Ermiş H. Jinekoloji ve obstetri pratiğinde kolposkopi, Jinekolojik Onkoloji, Aydınli K., 2. baskı, Logos, İstanbul 1999:239-260.
6. Özgül N. Türkiye’de serviks kanserinin durumu ve servikal kanser tarama çalışmaları. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı 2004.
7. More J. Anatomy and histology of the cervix uteri of the ewe: New insights. Cells Tissues Organs 1984;120(3):156-9.
8. Sankaranarayanan R RS, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı. Ankara2005.
9. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. British journal of cancer 2004;91(5):935-41.

10. Wright TC, Ferenczy A. Anatomy and histology of the cervix. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 220.
11. Leeson S. Handbook of Colposcopy. The Obstetrician & Gynaecologist 2003;5(4):245.
12. [http://www. screening.iarc.fr /viavili.php](http://www.screening.iarc.fr/viavili.php). A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia.
13. Duggan MA, Akbari M, Magliocco AM. Atypical immature cervical metaplasia: Immunoprofiling and longitudinal outcome. Human pathology 2006;37(11):1473-81.
14. Koss LG. Traditional Cell Metaplasia of Cervix: A Misnomer. The American journal of surgical pathology 1998;22(6):774.
15. Bobo L, Coutlee F, Yolken R, Quinn T, Viscidi RP. Diagnosis of Chlamydia trachomatis cervical infection by detection of amplified DNA with an enzyme immunoassay. Journal of clinical microbiology 1990;28(9):1968.
16. Hill E, Pernoll M. Benign disorders of the uterine cervix. Current obstetrics and gynecologic diagnosis and treatment Norwalk (CT): Appleton & Lange. 1994:713-30.
17. Morin C, Meisels A. Human papilloma virus infection of the uterine cervix. Acta cytologica 1980;24(1):82.
18. Burke L, Antonioli DA, Ducatman BS. Colposcopy: Text and atlas. Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut 1991:215-21.
19. Tiltman AJ. Leiomyomas of the uterine cervix: a study of frequency. Int J Gynecol Pathol 1998;17(3):231-4.

20. Galvin GA, Jones HW, TeLinde RW. Clinical relationship of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix. Journal of the American Medical Association 1952;149(8):744.
21. Vessey M, Painter R, Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer 2006;95(3):385-9
22. Dennis S CHI, Nadeem R. Serviks Kanseri, Te Linde's operative gynecology, 9. baskı, Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1231-54.
23. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol 1982;35(1):1-13.
24. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
25. Hatch KD, Hacker NF. İnterapitelial serviks, vajen ve vulva hastalıkları. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, Novak Jinekoloji, 12. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 1998:447-474.
26. Burger RA, Creasman WT, Dısaia PJ. İnvaziv serviks kanseri, Disaia PJ, Creasman WT, Klinik Jinekolojik Onkoloji, 6. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003:53-111
27. dos Anjos Sde J, Vasconcelos CT, Franco ES, de Almeida PC, Pinheiro AK. Risk factors for uterine cervical cancer according to results of VIA, cytology and cervicography. Rev Esc Enferm USP 2010;44(4):912-20.
28. Erbil N, Tezcan Y, Gur EN, Yildirim M, Alis N. Factors affecting cervical screening among Turkish women. Asian Pac J Cancer Prev 2010;11(6):1641-4.

29. Coughlin SS, Leadbetter S, Richards T, Sabatino SA. Contextual analysis of breast and cervical cancer screening and factors associated with health care access among United States women, 2002. *Soc Sci Med* 2008;66(2):260-75.
30. Brown J, Harding S, Bethune A, Rosato M. Incidence of health of the nation cancers by social class. *Popul Trends* 1997(90):40-7, 9-77.
30. Datta GD, Colditz GA, Kawachi I, Subramanian S, Palmer JR, Rosenberg L. Individual , neighborhood , and state level socioeconomic predictors of cervical carcinoma screening among US black women. *Cancer* 2006;106(3):664-9.
31. Datta GD, Colditz GA, Kawachi I, Subramanian S, Palmer JR, Rosenberg L. Individual , neighborhood and state level socioeconomic predictors of cervical carcinoma screening among US black women. *Cancer* 2006;106(3):669-9.
32. Hatch KD. Handbook of colposcopy: diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections. Little, Brown 1989; 7-19.
33. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Thomas JO. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006;15(11):2148.
34. Fonseca-Moutinho JA. Smoking and cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2011;8(47):684.
35. Luesley D, Blomfield P, Dunn J, Shafi M, Chenoy R, Buxton J. Cigarette smoking and histological outcome in women with mildly dyskaryotic cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(1):49-52.

36. Ma YT, Collins SI, Young LS, Murray PG, Woodman CB. Smoking initiation is followed by the early acquisition of epigenetic change in cervical epithelium: A longitudinal study. *Br J Cancer* 2011;104(9):1500-4.
37. Ho GYF, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *International Journal of Cancer* 1998;78(3):281-5.
38. Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections. *Anticancer Research* 2006;26(6C):4729-40.
39. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *The Lancet* 2002;360(9336):861-8.
40. Slattery ML, Abbott TM, Overall Jr JC, Robison LM, French TK, Jolles C. Dietary vitamins A, C, and E and selenium as risk factors for cervical cancer. *Epidemiology* 1990;34(2):8-15.
41. Butterworth C, Hatch KD, Gore H, Mueller H, Krumdieck CL. Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1982;35(1):73.
42. Butterworth C, Hatch KD, Macaluso M, Cole P, Sauberlich HE, Soong SJ. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1992;267(4):528.
43. Butterworth Jr C, Hatch K, Soong S, Cole P, Tamura T, Sauberlich H. Oral folic acid supplementation for cervical dysplasia: A clinical intervention trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 1992;166(3):803.

44. Piyathilake CJ, Henao OL, Macaluso M, Cornwell PE, Meleth S, Heimbürger DC. Folate is associated with the natural history of high-risk human papillomaviruses. *Cancer research* 2004;64(23):8788.
45. Boon ME, de Graaff GJC, Rietveld W. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. *Acta cytologica* 1989;33(6):843.
46. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1989;261(5):737.
47. Koss LG. Cervical (Pap) smear: new directions. *Cancer* 1993;71(4):1406-12.
48. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M. The 2001 Bethesda System. *The Journal of the American Medical Association* 2002;287(16):2114.
49. Howard W. J. Servikal Kanser Öncü Lezyonları ve Yönetimleri, Te Linde's Operative Gynecology. John A.R, 9. baskı, İzmir Güven Kitabevi, İzmir 2005;7(45):1240-41.
50. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries. *Bulletin-world health organization* 2001;79(10):954-62.
51. Cuzick J, Clavel C, Petry KU. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
52. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S. HPV DNA testing in cervical cancer screening. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2000;283(1):87.

53. Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH, Kurman RJ, Barnes W, Jones S. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, DC. *Sexually transmitted diseases* 1993;20(5):279.
54. Melkert PWJ, van den Brule AJC, Risse EKJ, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age dependent. *International Journal of Cancer* 1993;53(6):919-23.
55. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;197(4):346-55.
56. Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R, Bloch B. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstetrics & Gynecology* 1996;88(3):383-6.
57. Cronje H, Cooreman B, Beyer E, Bam R, Middlecote B, Divall P. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001;72(2):151-7.
58. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright Jr TC. Direct visual inspection for cervical cancer screening. *Cancer* 2002;94(6):1699-707.
59. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005;112(9):1204-12.
60. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandralekha B, Sebastian P. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA)

and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. International Journal of Cancer 2003;106(3):404-8.

61. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from an IARC multicentre study in India and Africa. International Journal of Cancer 2004;110(6):907-13.

62. Seçkin N, Turhan N, Özmen, Avşar F, Ersan F, Erdoğan M. Routine colposcopic evaluation and cervical biopsy results of the patients with benign atypical smears. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics 1996;6(2):173.

63. McKeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical Cancer Prevention: Cost-Effective Screening. Medscape Women's Health 1997;2:12.

64. Van der Graaf Y, Vooijs G. False negative rate in cervical cytology. Journal of clinical pathology 1987;40(4):438.

65. Sedlis A, Walters A, Balin H, Hontz A, Lo SL. Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytological smears. Acta cytologica 1974;18(4):291.

66. Abalı R, Bacanakgil Bh, Çelik S, Aras Ö, Koca P, Boran B. Histopathological Correlation of Squamous Cell Abnormalities Detected on Cervical Cytology. Türk Patoloji Dergisi 2011;27.

67. Wright Jr TC, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Journal of lower genital tract disease 2003;7(3):154.

68. Fallani M, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management. *Minerva ginecologica* 2002;54(3):263.
69. Blumenthal Pd, Gaffikin L. Cervical Cancer Prevention. *Jama: The Journal of the American Medical Associatio.* 2005;294(17):2225.
70. Lynge E, Paul P. Incidence of cervical cancer following negative smear. *American journal of epidemiology* 1986; 124(3):345.
71. Cronje H. Screening for cervical cancer in developing countries. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2004;84(2):101-8.
72. Howell LP, Davis RL. Follow-up of Papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagnostic cytopathology* 1996;14(1):20-4.
73. Kır G, Karateke A, Aker F. ASCUS, LSIL ve HSIL tanılarının sito-histolojik korelasyonu, Bethesda 2001 ASCUS alt gruplarının irdelenmesi. *Turkish Journal of Pathology* 2003;19(2):14-16
74. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer* 1998;83(2):2150-8.
75. Ottaviano M, La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143(2):139-42.
76. Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, Sreedevi Amma N, Parkin D, Krishnan Nair M. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *International Journal of Cancer* 1999;80(1):161-3.

77. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *American journal of epidemiology* 1995;141(7):680.
78. Lie D. Standard of care for Pap screening. *Medscape Family Medicine/Primary Care* 2003;5(1).
79. Belinson J, Pretorius R, Zhang W, Wu L, Qiao Y. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstetrics & Gynecology*. 2001; 98(3):441.
80. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 191(2):430-4.
81. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89(12):868-73.
82. Munoz N, Bosch F. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1993; 2(5):423-31.