



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN DOĞUM KLİNİĞİ

KLİNİK EĞİTİM SORUMLUSU Op. Dr. VELİ MİHMANLI

KLİNİĞİMİZE 2008-2009 ARASI BAŞVURAN HASTALARA
YAPILAN PAP-SMEAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATİH MEHMET FINDIK

İSTANBUL 2012



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN DOĞUM KLİNİĞİ

KLİNİK EĞİTİM SORUMLUSU Op. Dr. VELİ MİHMANLI

KLİNİĞİMİZE 2008-2009 ARASI BAŞVURAN HASTALARA
YAPILAN PAP-SMEAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATİH MEHMET FINDIK

İSTANBUL 2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Serviksin Anatomisi.....	2
2.2. Serviksin Histolojisi.....	2
2.3. Serviksin Bening Lezyonları.....	7
2.4. Serviksin Premaliğn Lezyonları.....	7
2.5. Serviksin Malign Lezyonları.....	9
2.6. Anormal Pap Smear Yönetimi.....	12
2.7. Servikal Lezyonların Tanısında Kullanılan Yöntemler.....	16
2.8. Toplumsal Tarama Önerileri.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39
8. ÖZGEÇMİŞ.....	46

ÖNSÖZ

Hastanemizde bilimsel çalışma ortamını sağlayan başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Adem AKÇAKAYA' ya;

Asistanlığım süresince her zaman desteklerini hissettiğim, yetişmemde büyük emekleri geçen Klinik Eğitim sorumlumuz Op. Dr. Veli MİHMANLI' ya ve Klinik İdari sorumlumuz Op. Dr. Ahmet KILIÇKAYA' ya;

Kısa bir süre de olsa çalışma imkânı bulduğum ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Op. Dr. Yücel ŞENGÜN ve Op. Dr. H. Ekrem ÖZAKIN' a;

Eğitim süresi boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Op. Dr. Nur ÇETİNKAYA' ya, Op. Dr. Emine PAŞMAKOĞLU' na, Op. Dr. Arman Kegam YERAMYAN' a, Op. Dr. Bengü KAL' a, Op. Dr. Turhan ÖZKAN' a, Op. Dr. Simten GENÇ' e, Op. Dr. Nazire ERARSLAN' a, Op. Dr. Aydın KILINÇ' a, Op. Dr. Yılmaz GÜZEL' e, Op. Dr. Erdoğan GENÇ' e, Op. Dr. Müjde ŞEKEROĞLU' na, Op. Dr. İlkbal Temel YÜKSEL'e;

Birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi ve becerisiyle bana yol gösteren merhum Op. Dr. Cihangir ORHON' a;

Hastanemiz Patoloji Bölümü Eğitim Sorumlusu Uzm. Dr. Deniz ÖZCAN' a, Uzm. Dr. Feriha CİNHÜSEYİNOĞLU' na ve diğer rotasyon yaptığım bölüm Eğitim sorumlularına;

4 yıl boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, ebe ve personeline;

Asistanlık dönemi boyunca büyük emekleri bulunan Op. Dr. Resul ARISOY' a
Teşekkürlerimle...

ÖZET

KLİNİĞİMİZE 2008-2009 ARASI BAŞVURAN HASTALARA YAPILAN PAP-SMEAR SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Kadın doğum polikliniğimize şikayetle veya şikayetsiz kontrol amacıyla başvuran hastalardan alınmış pap-smear sonuçlarının değerlendirilmesi ve servikal patolojilerin oranının belirlenmesi.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada değerlendirmeye aldığımız 12239 olgudan 11074 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı hasta için tekrarlanan smear sonuçları, bilinen jinekolojik malignite öyküsü olanlar ve histerektomize hastaların smear sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır. Smearler servibrush ile alındı. Hastanemiz patoloji uzmanları tarafından 2001 yılı Bethesda derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir.

Hasta verileri SPSS 11.5 paket programında (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler ve servikal smear sonuçlarının yaş ile ilişkisini değerlendirmek için *Oneway Onova*, *Post Hoc-Test (Tukey HSD yöntemi)*, ve *Independent-Samples T* test ile yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen olgulardan 10938 olguda smear sonuçları normal, 136 (%1,2) olguda anormal smear sonucu bulunmuştur. ASCUS 74 (%0,7), LGSIL 44 (%0,4) olarak ve diğerleri 18 olgu (%0,1) olarak bulunmuştur. Anormal smear sonuçlarında %55 (74) ASCUS, %2 (2) ASC-H, %32 (44) LGSIL, %4 (6) HGSIL, %2 (3) invaziv kanser ve %5 (7) AGC tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması $45,7 \pm 11,5$ olarak bulundu.

Sonuç: En sık görülen anormal smear sonuçları ASCUS ve LGSIL olarak bulunmuştur. Olguların yaş ortalamaları 45,7 bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: ASCUS, LGSIL, servikal kanser, servikal sitoloji

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PAP-SMEAR RESULTS OF PATIENTS WHO APPLIED TO THE CLINIC BETWEEN JAN 08 - DEC 09

Objective: The evaluation of pap-smear results of patients who applied to our clinic with complains or without complains just to check-up and the evaluation of the cervical pathology rates.

Method: This study has included 11074 cases out of 12239 cases that we have evaluated. Repeated smear results for the same patient, patients with known gynecologic malignity and the smear results of patients with hysterectomy have been left out of study. Smears have been gathered with servibrush. They are evaluated by pathology specialists of our hospital according to 2001 Bethesda evaluation system.

Women who get test for cervical screening have been supervised according to the 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Screening Tests which was published at Journal of Lower Genital Tract Disease (2007).

Patient data has been analyzed by using SPSS 11.5 (SPPSS Inc, Chicago, IL, USA). Oneway Onova, Post Hoc-Test (Tukey HDS Method), and Independent-Samples T test have been used for descriptive statistical analyses and evaluating the relationship between cervical smear results and age of patients. $P < 0.05$ has been accepted as statistical value.

Results: Among the cases included in our study; 10938 cases have been found normal smear results and 136 cases (%1,2) abnormal smear results. We have found the incidence of ASCUS is 74 (%0,7), the incidence of LGSIL is 44 (%0,4), and other incidences are 18 (%0,1). In abnormal smear results %55 ASCUS, %2 ASC-H, %32 LGSIL, %4 HGSIL, %2 invasive cancer and %5 AGS have been detected. Average age of patients who has been included in the study has been calculated as $45,7 \pm 11,5$.

Conclusions: ASCUS and LGSIL have been found as most common seen smear results. The average age of patients have been found as 45,7.

Key Words: ASCUS, LGSIL, Cervical Cancer, Cervical Cytology

KISALTMALAR

AAT	Asetik Asit Testi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society
AGC	Atipik glandüler hücre
AGC-NOS	Spesifiye edilemeyen atipik glandüler hücreler
AGUS	Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücre
AIS	Adenokarsinoma insitu
ASC-H	Yüksek gradeli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz lezyon
ASCUS	Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre
CIN	Servikal intraepitelial neoplazi
CIS	Karsinoma insitu
DES	Dietil stil besterol
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HIV	Human Immun Deficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HSIL	Yüksek gradeli skuamö intraepitelial lezyon
LGSIL	Düşük gradeli grade skuamö intraepitelial lezyon
SCJ	Skuamo-kolumnar junction
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VIA	Visual inspection of cervix after acetic acid application
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Stratifiye skuamöz epitelyum
- Şekil 2. Skuamo-kolumnar bileşkede kolumnar epitelin kırmızı, skuamöz epitelin pembemsi görülmesi
- Şekil 3. SCJ'nin yaş, hormonal durum ve pariteyle yer değiştirmesi
- Şekil 4. Transformasyon zonu
- Şekil 5. Hücre dizilişi ve yapı bozukluğunun CIN'lerin derecesiyle ilişkisi
- Şekil 6. ASCUS yönetimi
- Şekil 7. Adelosanda ASCUS/LGSIL yönetimi
- Şekil 8. ASC-H yönetimi
- Şekil 9. LSIL Yönetimi
- Şekil 10. Gebede LGSIL yönetimi
- Şekil 11. HSIL yönetimi
- Şekil 12. Adelosanda HGSIL yönetimi
- Şekil 13. AGC yönetimi
- Şekil 14. Normal smear mikroskopik görüntüsü
- Şekil 15. ASCUS mikroskopik görüntüsü
- Şekil 16. ASC-H mikroskopik görüntüsü
- Şekil 17. LGSIL mikroskopik görüntüsü
- Şekil 18. HGSIL mikroskopik görüntüsü
- Şekil 19. AGUS mikroskopik görüntüsü
- Şekil 20. Anormal smear sonuçlarının dağılımı

Şekil 21. Smear sonuçlarının yaş dağılımı (1:Normal, 2:ASCUS, 3:ASC-H, 4:LGSIL, 5:HGSIL, 6:İnvziv kanser ve 7:AGC)

TABLolar VE GRAFİKLER LİSTESİ

- Tablo 1. Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırması
Tablo 2. Kolposkopik bulgular ve sınıflama
Tablo 3. Smear sonuçlarının dağılımı ve yaş özellikleri

1. GİRİŞ

Serviks kanseri kadın kanserleri içinde meme ve rektumdan sonra 3. sıklıkta görülür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün 2006'da yaptığı çalışmada dünyada her sene 493.000 yeni serviks kanseri vakası tespit edilmektedir. Serviks kanserinden yıllık ölenlerin sayısı ise 280.000'dir. GLOBOCAN 2002 sonuçlarına göre Türkiye'de 1364 serviks kanseri olgusu tespit edilmiştir. Yıllık serviks kanserinden ölüm sayısı ise 726 olarak bulunmuştur. Ülkemizde de serviks kanserinden korunma ve bu kapsamda servikal patolojilerin preinvaziv dönemde tanı ve tedavisinin önemi gittikçe artmaktadır. Yirmibirinci yüzyılın başında, dünyada gelişen ülkelerde kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada serviks kanseri yer almaktadır (1).

Papanicolau' nun 1943' de pap smear yöntemini bulup yaygınlaştırması sonucu Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde invaziv serviks kanseri görülme oranı yaklaşık % 75 azalmıştır (2).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1998'de 100.000 kadında 1.65 insidansıyla kadınlarda görülen 10. en sık kanser türüydü ve over kanseri bu istatistikte 4. en sık görülen kanser olarak en sık izlenen jinekolojik malignite idi (3). 2003 yılında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı' nın yaptığı çalışmada serviks kanserinin tüm kadın kanserleri içerisinde 10. sırada olduğu ve insidansının 100.000' de 4,76 olduğu gösterilmiştir (3, 4). Bu rakamlar göstermektedir ki Türkiye'de serviks kanserinin görülme sıklığı gelişmiş ve ulusal tarama programlarına sahip olup bu programları çok iyi yürüten birçok ülkenin gerisindedir.

Bu çalışmanın amacı polikliniğimize başvuran hastalara yapılan smear sonuçlarının incelenmesi, servikal premalign ve malign lezyonların sayı ve oranlarının belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Anatomisi

Erişkinlerde uterusun yaklaşık olarak 1/3 alt kısmını oluşturan 2-4 cm uzunluğunda, 2-3 cm çapında bir organdır. Serviksin alt yarısına portio vaginalis cervicis üst yarısına portio supravaginalis denir. Portio vajinalis cervicis' de ince bir kas tabakası bulunmakla birlikte asıl olarak tamamına yakını fibröz ve kollojen dokudan oluşur. Orificium externa yukarı doğru canalis cervicis uteri ile devam eder. Endoservikal kanaldaki müköz membran, ağaç gövdesi ve dalları şeklinde tanımlanabilen plikalara sahiptir (5, 6). Portio vaginalis cervicis ile vajina duvarı arasında çepeçevre olan çıkmaza vajinal forniks denir. Bunun serviks ile lateral vajinal duvar arasındaki kısmına lateral forniks, öndekine anterior forniks, arkadakine ise posterior forniks denir. Yanlarda serviksin damar ve lenfatiklerinin bulunduğu kardinal ligament ve parametriumlar bulunur (7).

Serviksin stroması, içerisinden serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçtiği yoğun fibromusküler dokudan oluşur. Arterleri hipogastrik arterden köken alan uterin arterin servikal ve vajinal dallarıdır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler. Venler arterlere paralel seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Lenfatikleri iki alandan kaynaklanır; mukoza altı ve bağ dokusu stromasının derin kısımları. Lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olur. Sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır (5, 8, 9).

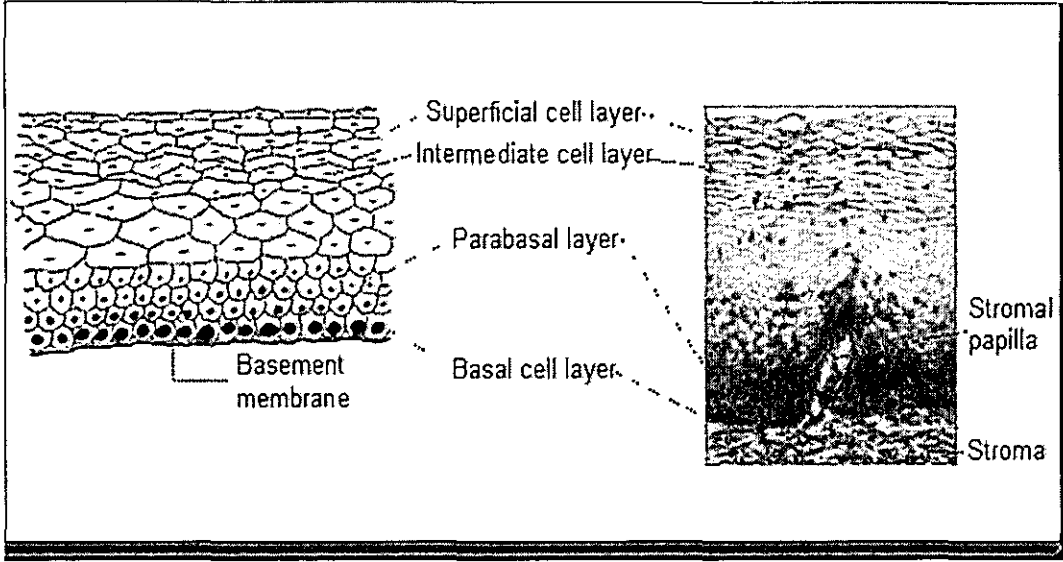
2.2. Serviksin Histolojisi

Serviks nonkeratinize skuamöz epitel ve kolumnar epitel ile örtülüdür. Bu iki hücre tipi skuamo-kolumnar bileşkede karşılaşırlar.

2.2.1 Stratifiye non-keratinize skuamöz epitel

Serviksin vajina içindeki kısmı (portio vajinalis) stratifiye non-keratinize skuamöz epitel ile döşelidir. Bu alan dört tabakadan oluşur (Şekil 1). Bazal tabaka: Tek sıralı altındaki ince bazal membran üzerine oturan immatür hücreler dizisidir. Aktif mitozun olduğu tabakadır. Parabazal tabaka: 2-4 adet polihedral hücre dizisinden oluşan immatür bir tabakadır. İntermediate tabaka: Glikojenden zengin, 4-6 adet hücre dizisinden oluşur. Glikojen yapımındaki farklılıkların oluşturduğu hücreler arası köprüler ışık.

mikroskopuyla görülebilir. Süperfisyal tabaka: Glikojenle dolu geniş bir stoplazma ve küçük piknotik çekirdeği olan, transparan 5-8 sıra yassılaşımiş hücreden oluşur. Hücrelerde yüzeyden ayrılmalar (dökülme) olur. Bu hücreler Papanicolaou testinin temelini oluşturur (10).

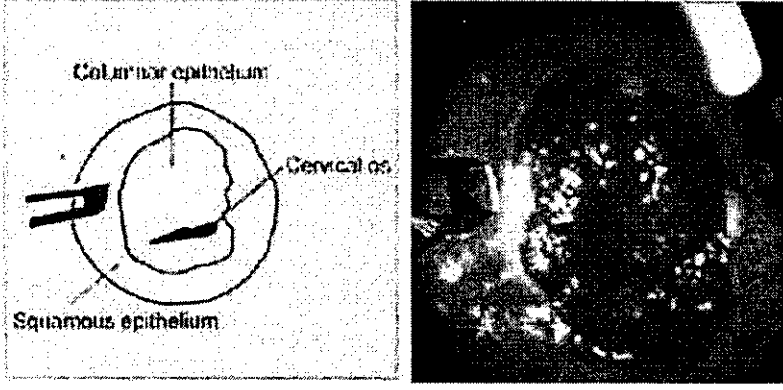


Şekil 1. Stratifiye skuamöz epitelyum

Normal epitele asetik asit uygulandıında, süperfisyal tabakadaki hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimi olmaz. İntermediate ve süperfisyal hücreler, anormal veya eksik maturasyon göstermiyorsa sitoplazmalarında bol glikojen içerdiklerinden lugolle boyanma sonrası kahverengi-siyah boyanır ve bu Schiller testinin temelini oluşturur (11).

2.2.2. Kolumnar epitel

Erişkinde, endoservikal kanal kolumnar epitel ile döşelidir. Kolumnar epitel tek katlı silindirik epitel yapısındadır. Kolumnar epitel serviksi ve vajinayı ıslatmak için mukus salgılar. Kolumnar epitel stromasında yer alan vasküler yapılardan dolayı kırmızımı görünür (Şekil 2). Kolumnar epitelde intrastoplazmik glikojen birikimi olmadığı için lugol solusyonu uygulanmasından sonra ya renk değişimi olmaz ya da hafifçe lekelenir.



Şekil 2. Skuamo-kolumnar bileşkede kolumnar epitelin kırmızı, skuamöz epitelin pembemsi görülmesi

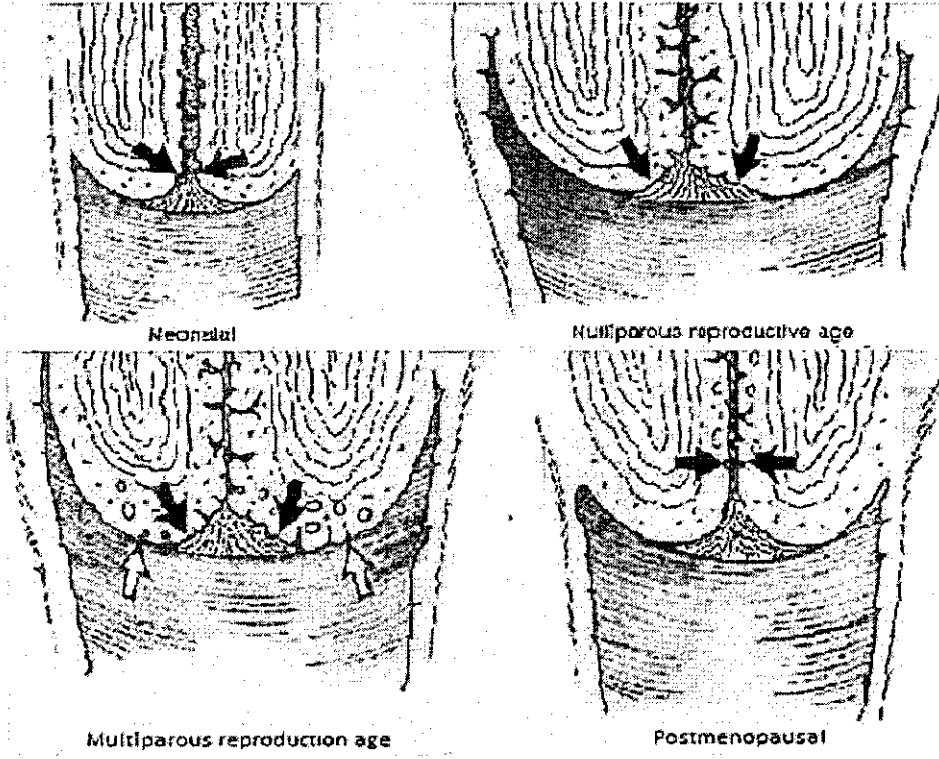
2.2.3. Skuamo-kolumnar junction (Skuamo-kolumnar bileşke)

Ektoserviksteki çok katlı skuamöz epitel ile endoserviksi örten tek katlı kolumnar epitelin karşılaştığı bölgeye *skuamo-kolumnar junction* (SCJ) denir. Bu bileşkenin yeri yaş, hormonal durum, gebelik ve doğum travmalarına bağlı olarak değişir (Şekil 3). Çocuklukta ve perimenarşta, orijinal skuamo-kolumnar junction eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberteden sonra, reproduktif çağda, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür (7, 11).

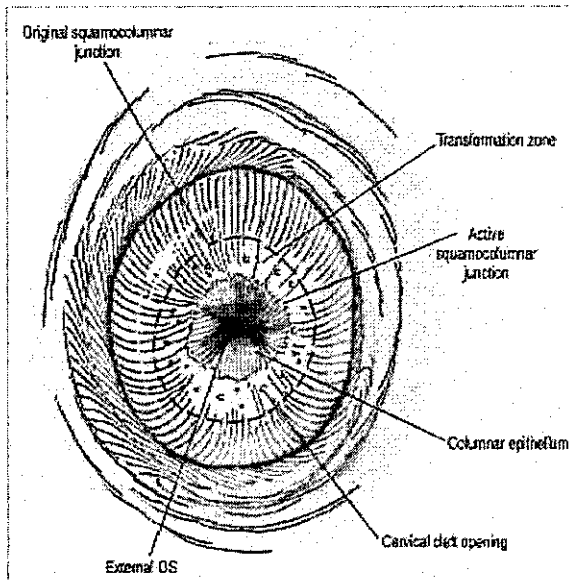
2.2.4. Skuamöz Metaplazi

Servikte metaplazi ile kolumnar epitelin yerini çok katlı skuamöz epitel alır. Östrojen uyarımı sonucunda vajinal epitelde glikojen depolanır. Laktobasillerin glikojene etki etmeleriyle asidite oluşur (13). İmmatür metaplastik hücrelerden matür, sıralı, glikojen içeren, skuamöz epitele benzeyen skuamoz metaplastik epitel gelişir. İmmatür metaplastik hücreler onkojenik faktörlere daha hassas olup, ortamda bir mutajen bulunmasıyla immatür skuamoz metaplazi, displastik epitele dönüşebilir (14). Bu olaya atipik metaplazi denir. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde onkojenlerle karşılaşma servikal intraepitelial neoplazi (CIN) gelişmesinde önemlidir (10).

Metaplazi ile yeni bir skuamo-kolumnar bileşke oluşur. Distalde ilk ektropionun olduğu yerdeki bileşke ile proksimalde asiditenin etkisiyle oluşan orifisyum eksternuma yakın yeni SJC arasındaki kısma transformasyon zonu denir (Şekil 4). Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir (14).



Şekil 3. SCJ'nin yaş, hormonal durum ve pariteyle yer değiştirmesi (12)



Şekil 4. Transformasyon zonu (12)

2.3. Serviksin Bening Lezyonları

Kondilomlar; genellikle servikte sıklıkla çok sayıda olan ekzofitik lezyonlardır. İnflamasyon; serviksini etkileyen en yaygın patolojik olay inflamasyondur. Kolumnar epitel enfeksiyonlara skuamoz epitelden daha duyarlıdır (15). Servikal Polipler ve Kistler; polipler serviksin en sık rastlanan tümöral gelişimleridir (6). Malign değişiklik insidansı %1' den azdır (16). Kistlerden en sık görüleni Naboth kistleridir (17). Servikal Leiomyomlar; Uterusun tüm myomlarının %8'i servikal kaynaklıdır.

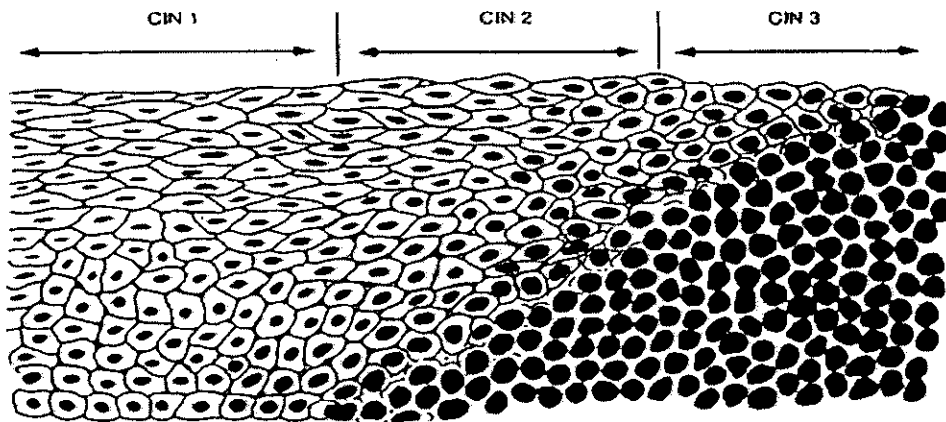
2.4. Serviksin Premaliğn Lezyonları

2.4.1. CIN Tarihçesi

1900 yılında Cullen ilk kez invaziv olmayan lezyonlara dikkat çekmiştir. 1932 yılında Broders karsinoma insitu (CIS) terimini ilk kez kullanmıştır. Preinvaziv servikal hastalık kavramı, 1947 senesinde ileri sürülmüştür. Richart 1967 yılında servikal intraepitelial neoplazi (CIN I, II, III) terimini ortaya atmıştır (18).

2.4.2. CIN Tanımı, Etiyolojisi, Histolojisi Ve Sınıflaması

Hücre değişiklikleri; epitelin alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN I, alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakınında ise CIN III, tamamını içeriyorsa CIS olarak adlandırılır (Şekil 5). Bütün lezyonlarda bazal membran sağlamdır. Ancak CIN'lerde invazyon potansiyeli her aşamada vardır. Mikroskopik olarak, invaziv karsinomlara ilerlemeden önce hücresel atipiden, değişen derecelerde CIN' e ilerleyen prekürsor lezyonlar ile karakterizedir (19). CIN' lerde serviksin ön dudağı arkadan göre 2 kat fazla tutulur,



Şekil 5. Hücre dizilişi ve yapı bozukluğunun CIN'lerin derecesiyle ilişkisi (20)

lateral serviks en az oranda tutulur (21). %3-5 asetikasit uygulanmasından sonra transformasyon zonunda skuamokolumnar bileşkeye yakın veya ona bitişik, iyi tanımlanmış asetowhite alanların çıplak gözle tespit edilmesi ile CIN varlığından şüphe edilebilir (18). Asetikasit hücrelerde dehidratasyona ve hücrel proteinlerin koagülasyonuna neden olur. Bu değişiklikler daha yoğun nükleer dansiteli ve daha fazla protein içeriği olan anormal hücrelerde daha belirgindir (22). CIN' in kesin tamsı serviksten alınan biyopsi ile doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konur. CIN I lezyonlarının büyük çoğunluğunun geçicidir, kısa dönemlerde normale geriler yüksek derecelere ilerlemezler. Ancak, yüksek dereceli CIN (II, III)' ler, yüksek oranda invaziv kansere ilerleme potansiyeli taşırlar. Kolumnar epitelden gelişen öncü lezyonlara adenokarsinoma insitu (AIS) denir (18).

2.5. Serviksin Malign Lezyonları

2.5.1. İnvaziv Serviks Kanseri

İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenebilir bir kanser olarak kabul edilir (23). Serviks kanseri görülme yaşı genel olarak 20-80 gibi geniş bir yelpazeye yayılmıştır. En sık 50-59 yaşları arasında görülür. Bizim ülkemizde invaziv serviks kanserlerinin %65' i 40-60 yaş grubunda görülmektedir. Hastaların %85'inin gelişteki evresi International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evrelemesine göre Evre III ve Evre IV'tür. Bu durum gelişmekte olan çoğu ülke için geçerlidir (24). Histolojik olarak, servikal kanserlerin % 90-95'i skuamoz hücreli kanserlerdir ve %2-8 adenokarsinomlardır (18).

2.5.2. Hastalığın Doğal Seyri

Güney Afrika Ulusal Kanser Kayıtları'na göre servikal kanserin yalnızca %8'i 30 yaş altında görülür ki; bu olguların çoğu immün baskılanmış kadınlardır (25). Adölesan dönemde, lezyonlar genellikle düşük derecelidirler ve büyük çoğunluğu kendiliğinden geriler. Küçük bir kısmı ise kanser öncüsü olan CIN lezyonlarına dönüşür (26).

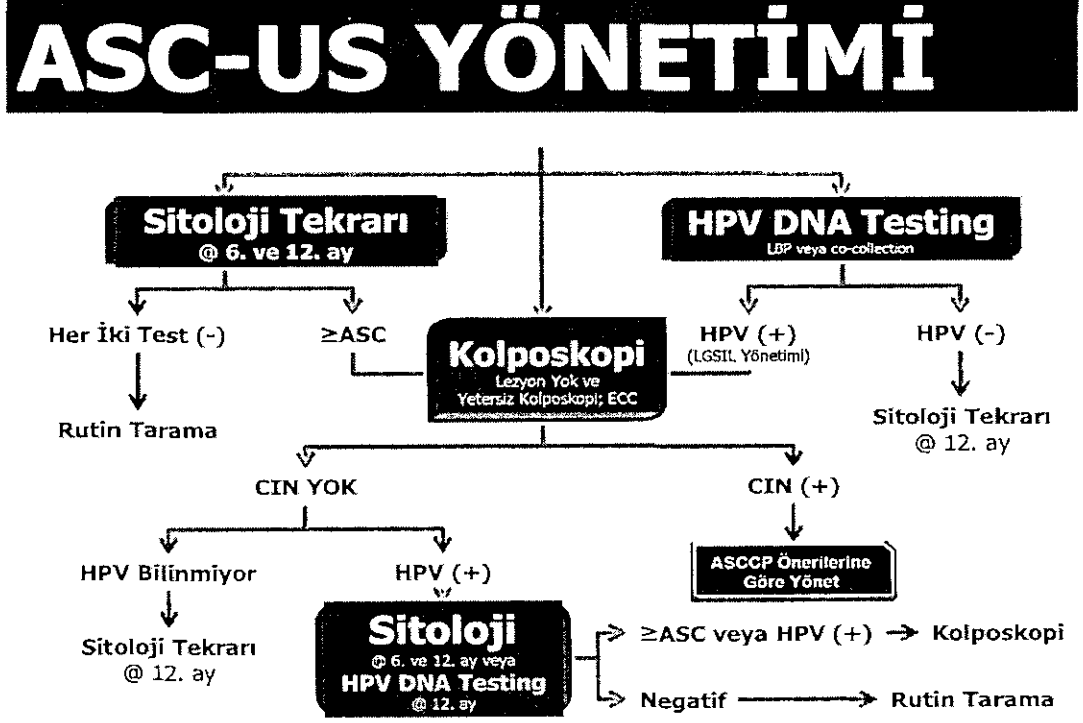
2.5.4. Servikal Neoplazilerde Etiyoloji

Servikal neoplazilerde etiyoloji diğer kanserlere oranla daha belirlidir. HPV ile ilişkisi kesindir. Direk etkili olabilecek risk faktörleri şunlardır: (27) HPV, sigara, Herpes

Simpleks (HSV) 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, çok eşlilik, eşin çok eşli olması, kötü hijyen, sigara.

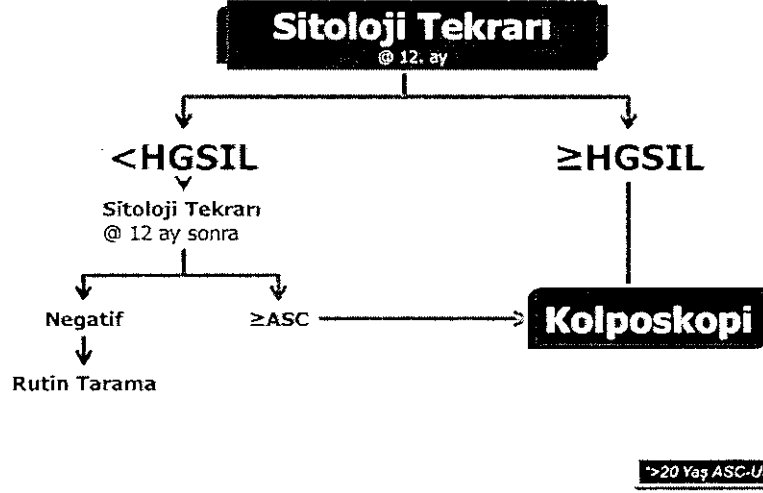
2.6. Anormal Pap Smear Yönetimi

Anormal smear yönetimi şekiller halinde aşağıda verilmiştir.



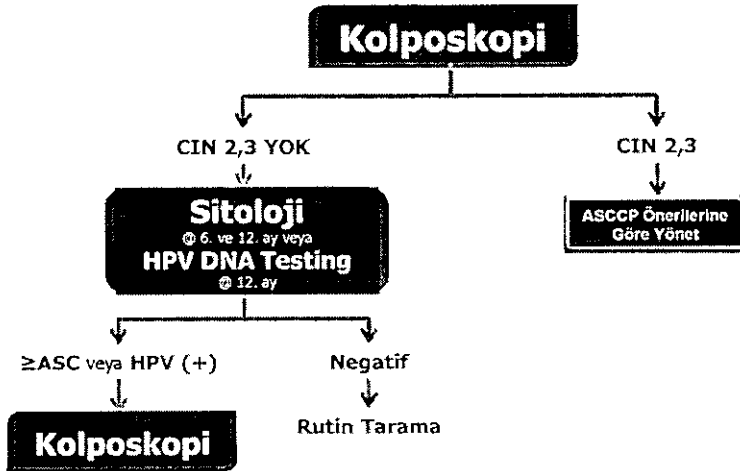
Şekil 6. Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre (ASCUS) yönetimi (28)

Adelosanda ASC-US/LSIL Yönetimi



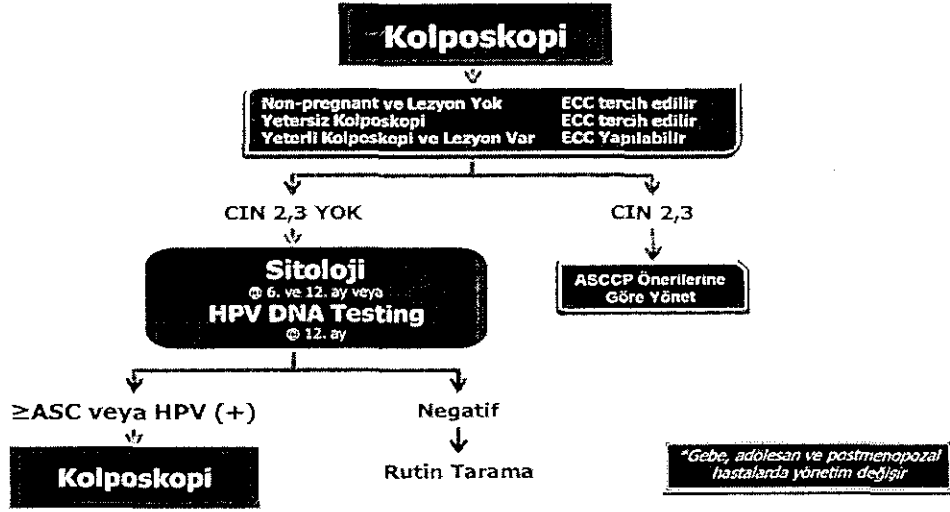
Şekil 7. Adelosanda ASCUS/Düşük gradeli Grade skuamö İntraepitelial lezyon (LGSIL) yönetimi (28)

ASC-H Yönetimi



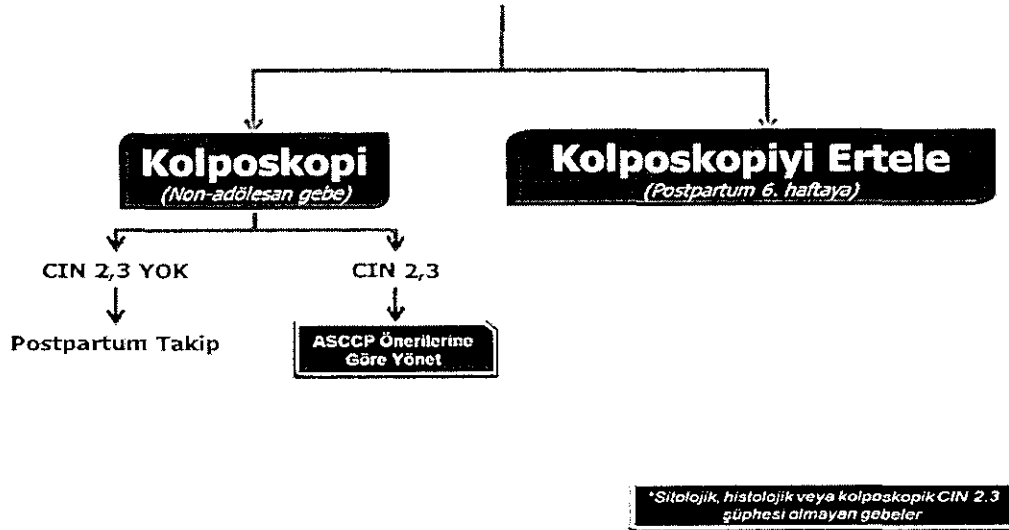
Şekil 8. Yüksek gradeli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz lezyon yönetimi (ASC-H) (28)

LGSIL Yönetimi



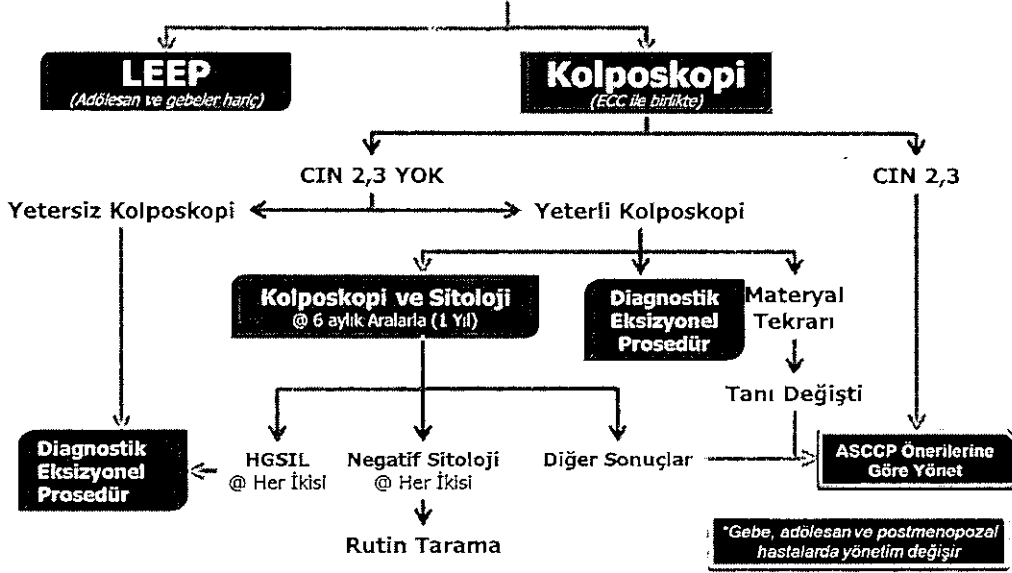
Şekil 9. LSIL Yönetimi (28)

Gebelerde LGSIL Yönetimi



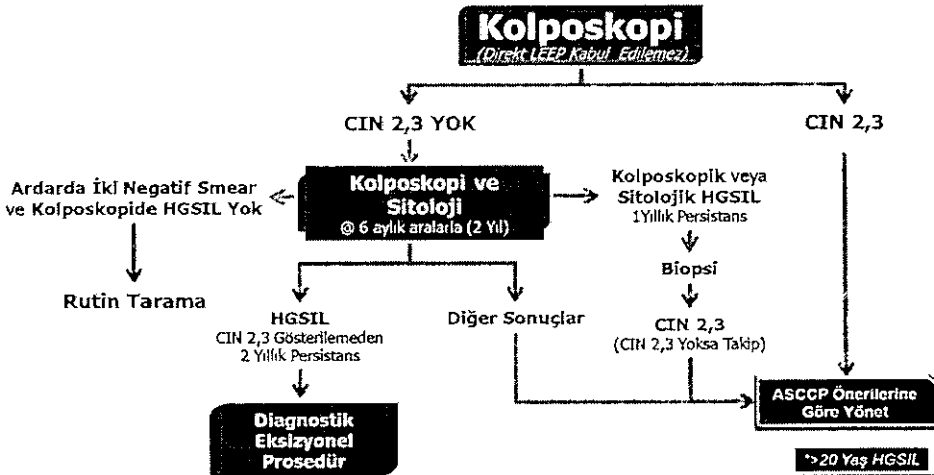
Şekil 10. Gebede LGSIL yönetimi (28)

HGSIL Yönetimi

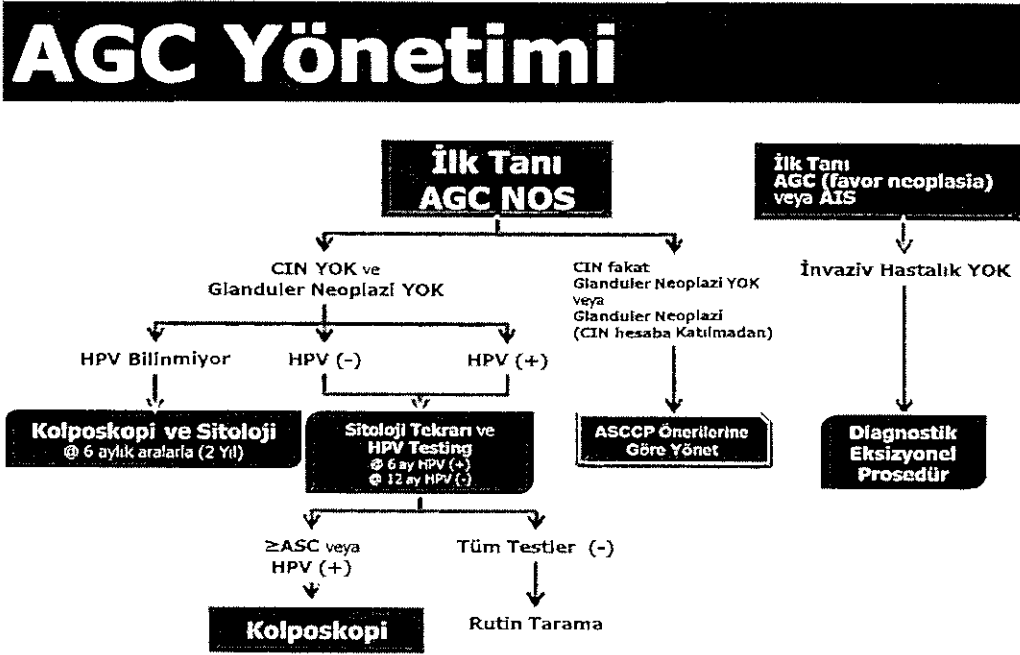


Şekil 11. Yüksek gradeli Skuamo intraepitelial lezyon (HSIL) yönetimi (28)

Adelosanda HGSIL Yönetimi



Şekil 12. Adelosanda HGSIL yönetimi (28)



Şekil 13. Atipik glandüler hücre (AGC) yönetimi (28)

2.7. Servikal Lezyonların Tanısında Kullanılan Yöntemler

2.7.1. Sitoloji

Servikal patolojileri taramada sitoloji halen ilk sırada gelmektedir. Sitoloji tarihi; ilk olarak 1940 yılında Dr. George Papanicolaou' nun vajinal smearle servikal kansere tanı konabileceğini ileri sürmesi ile başlamıştır. 1988' de Ulusal Sağlık Enstitüleri servikal sitoloji için ortak bir konsensusa varmışlar ve Bethesda sistemini geliştirmişlerdir. Bu sistem 1991, 2000, 2001 tarihinde yeniden modifiye edilmiştir (29).

2.7.1.1. Smear Sonuçlarının Sınıflandırılması

- 1.Papanicolaou Sistemi.
- 2.Displazi/CIN Sistemi.
- 3.Bethesda 3 Sistemi (Tablo 1)

Papanicolaou Sistemi; Ektoserviks ve endoserviksin beraber örneklenmesini sağlayan plastik bir alet olan servibrush daha uygun bir yöntem olarak görünmektedir. Smear alırken birkaç noktaya dikkat etmek yalancı negatifliği azaltmak için gereklidir. Hasta 48 saat önceden itibaren vajinal duş yapmamış olmalı, 24 saatten itibaren koitus

yapmamış olmalı, 1 hafta önceden itibaren vajinal krem kullanmamış olmalıdır. Kullandığımız spekulum lubrikanlı veya antiseptik solüsyonlu olmamalı. Sürüntü alındıktan sonra hemen bir lama yayılmalı, kurumadan fiksatife konulmalıdır. Fiksasyon için 10-20 dakika gerekmektedir. Bu amaçla % 96'lık etil alkol de kullanılabilir. Endoserviksit ait hücrelerin varlığı birçok hekim tarafından yeterli smear için vazgeçilmez olsa da, 1991 yılında yapılan II. Bethesda Kongresi'nde yeterli smear kriterleri arasından çıkarılmıştır.

Bethesda Sistemi	WHO/CIN Sistemi	Papanicolaou Sistemi
Normal limitler içerisinde	Normal	1
Enfeksiyon (organizma tespit edilmişse)	Atipik inflamasyon (organizma)	2
Reaktif ve reparatif değişiklikler		
Skvamöz hücre anormallikleri Atipik skuamöz hücreler (1) Önemi belirsiz (ASC-US) (2) Yüksek grade lezyon dışlanamayan (ASC-H)	Skvamöz atipi HPV atipisi (LSIL dışlanamıyor) HPV atipisi (HSIL dışlanamıyor)	2R
Düşük grade skuamöz intraepitelyal neoplazi (LSIL)	Hafif displazi (CIN1)	3
Yüksek grade skuamöz intraepitelyal neoplazi (HSIL)	Ağır displazi (CIN2/3)	4
Skvamöz hücreli karsinom	Skvamöz hücreli karsinom	5

Tablo 1. Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırması (16)

Pap test 1950 den beri servikal kanser insidansını %79, mortaliteyi %70 oranında azaltmıştır (30). Buna rağmen 2002 yılında düzenli pap test yaptıran kadınlarda 4100 ölüm görülmüştür (31). Sağlık Hizmetleri ve Politikası Araştırma Merkezi konvansiyonel servikal sitoloji teknikleri ve yanlış negatiflik oranını azaltmak için geliştirilmiş yeni teknolojiler hakkında bir literatür derlemesi yapmıştır. Buna göre

konvansiyonel sitoloji tekniklerinin servikal kanser prekürsör lezyonlarını saptanmadaki sensitivitesi %51 dir. Bu %49 luk bir yanlış negatiflik oranına sahiptir (32). Yanlış negatif sonuçlar örnekleme, preparat hazırlama ve yorumlama aşamasında olur. Örnekleme hataları eksfoliyatif hücreleri elde etmek için küçük lezyonların olması veya hücreleri toplama ve lama transfer etme aşamasında olabilir. Örnek hazırlama hataları lama kötü fiksasyon, havada kurumaya bırakma ile olur. Lam çok kalın olabilir; vajinal akıntı, kan ve mukusla görüntü bozulabilir. Hücre örneğine zor penetrasyondan dolayı kalın lam kötü fiksasyona neden olur. Yorumlama hataları, lam diagnostik hücreler içerdiği halde teknisyen bunları tam olarak tanımlayamadığında olur.

Örnekleme ve preparat hazırlama hataları sitolojik örneği toplamak için sıvı bazlı transport araçları kullanıldığında azaltılabilir. Bu teknik hücrelerin %80 – 90 ını transport aracına aktarır. Konvansiyonel sitolojik teknikte ise lama hücrelerin transportu % 10-20 kadardır. Ek olarak, sıvı tabanlı media kullanımı havada kurumayı önler. Bu teknik, konvansiyonel sitolojik test ile yetersiz smear oranını %70 -90 oranında azaltır (33). Sıvı bazlı sitoloji, artık Birleşik Devletlerdeki laboratuvarların %50 sinden fazlasında uygulanmaktadır.

Bethesda Sistemi; 1988 yılında ulusal kanser enstitüsünün Bethesda, Maryland da yaptığı toplantı onucunda sitolojik raporlama için Bethesda sistemi geliştirilmiştir (34). 2001 yılında bu sınıflama değiştirilerek Bethesda 3 sistemi geliştirilmiştir ve bu sisteme göre premalign skuamoz lezyonlar şunlardır:

1) ASC kendi içinde 2 katagoriye ayrılır:

a) ASC-US

b) ASC-H

2) LGSIL

3) HGSIL

4-AGC

- 4a-Atypical Glanduler Cells Not Otherwised (AGC-NOS) (spesifiye edilemeyen atipik glandüler hücreler)
- 4b-AGC-favor neoplasia

5-AIS

6- İnvaziv kanser (41).

Spesmen Tipi: Konvansiyonel Pap smear, likit bazlı veya diğeri.

Spesmenin yeterliliği: Yeterli; Likit bazlıda en az 5000, konvansiyonel smearde 8000-12.000 iyi izlenen skuamöz hücrelerin varlığı (35). Yetersiz; İnflamasyon, kan ya da debris nedeniyle hücrelerin %75' den fazlasının yorumlanamaması (35). Tekrarlayan smear yine yetersiz ise, kolposkopi ve/veya biopsi yapılması uygundur (36).

Otomatik gözden geçirme: Test otomatik cihazda çalışılmışsa cihazı ve sonucu belirtir.

Yardımcı testler: Test metodunu tanımlar.

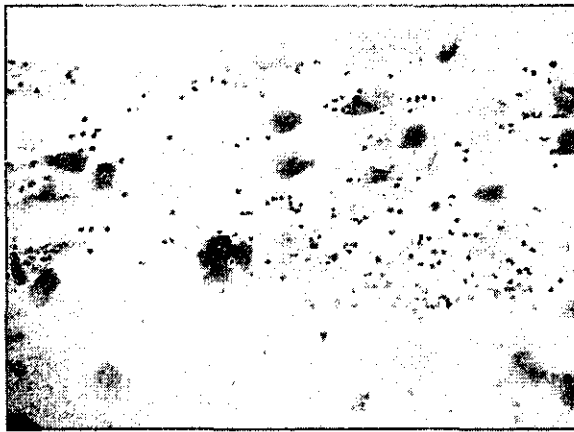
Yorum/Sonuç: Ya intraepitelyal lezyon veya malignensi negatif, ya da Bethesda sınıflamasına uyan bir hücresel anormallik vardır.

2.7.1.2. Epitelyal hücre anomalileri:

Skuamöz hücre anomalileri:ASC(ASC-US ve ASC-H),LSIL,HSIL,Skuamöz hücreli karsinom. Glanduler hücre anomalileri: AGC (Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücre (AGUS), endometrial ya da diğeri glanduler hücreler), AIS, Adenokarsinom

2.7.1.3. Normal ve anormal smear görüntüleri

Normal smear(Şekil 14), ASCUS (Şekil 15), ASC-H (Şekil 16), LGSIL (Şekil 17), HGSIL (Şekil 18), AGUS (Şekil 19)' da gösterilmiştir.



Şekil 14. Normal smear mikroskopik görüntüsü (91)



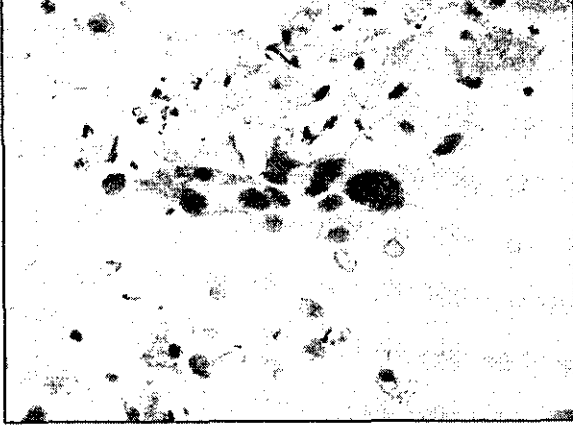
Şekil 15. ASCUS mikroskopik görüntüsü (91)



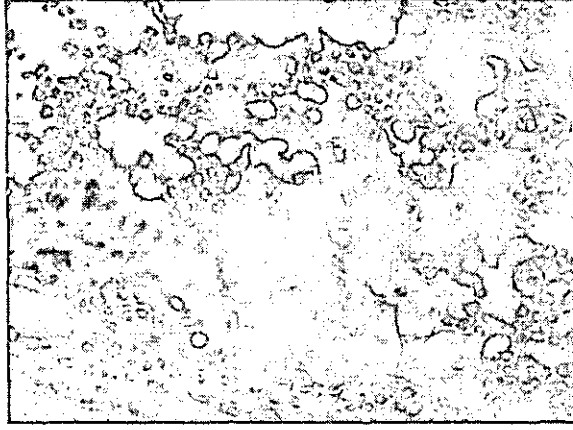
Şekil 16. ASC-H mikroskopik görüntüsü (91)



Şekil 17. LGSIL mikroskopik görüntüsü (91)



Şekil 18. HGSIL mikroskopik görüntüsü (91)



Şekil 19. AGUS mikroskopik görüntüsü (91)

2.7.2. Thin Prep

Klasik yöntemin sensitivite ve spesifitesini artırmak için geliştirilmiş yöntemlerden biridir. İşlem sırasında ilk önce broom tipi fırça veya sitobrush ile örnek toplanır. İkinci basamakta fırça Preservcyt transport vasatı içeren Thin prep şişeleri içine batırılır. Lam üzerine yayılan hücreler örneğin nitelik olarak yansıması açısından değerlendirildiğinde sıvı tabanlı sistemde %96 iken konvansiyonel yöntemde bu oran %73' tür (37).

2.7.3. Hybrid Capture-2

Human papilloma virus (HPV) tiplendirilmesi serviks kanseri tarama sistemlerinin bir parçası olmuştur (38). Bu yöntem ile direkt olarak HPV nükleik asitleri saptanmaktadır. Bu sistem ile diğer organizmaların DNA'ları da saptanabilmektedir.

2.7.4. Autocyte/Autopap

Bu sistem Thinprep benzeri bir sistemdir (29). Thinprep' te olduğu gibi hazırlanan slide' lar klasik yöntemle göre daha kalitelidir.

2.7.5. Pap Sure

Bu yöntem diğer sistemlerden tamamen farklıdır. Klasik ve diğer pap smear yöntemleriyle beraber kullanılır. Bir çeşit direk görüntüleme yöntemidir fakat kolposkop gibi aletlerin kullanılmasını gerektirmez. Normal pelvik muayene sırasında pap smear alındıktan sonra uygulanır (29).

2.7.7. Asetik Asit Testi (AAT)

Visual inspection of cervix after acetic acid application (VIA) (18): Asetowhite alan görülmesi pozitif test sonucunu vermektedir (39). Gelişmekte olan ülkelerde Pap smeare bir alternatiftir (40, 41).

2.7.8. Schiller testi

Glukojeni yoğun miktarda içeren normal squamöz epitel tarafından iyot tutulur, fakat kolumnar epitel ile anormal epitel tarafından tutulmamaktadır.

2.7.9. HPV Testi

Mekert ve arkadaşlarının çalışmasında, 35 yaş ve altı kadınlarda HPV pozitifliği % 14 iken, 35 yaş ve üstü kadınlarda bu oran % 5' e düşmüştür (44). Toplumda latent HPV enfeksiyon prevalansı %8-15' dir (45). Ancak genç kadınlar; geçici HPV enfeksiyonuna sahip olabilir ve sadece sebat eden HPV-DNA pozitifliği serviks kanseri için risk faktörüdür (46). Günümüzde, HPV testinin taramadaki major endikasyonu smear sonucu ASCUS olan kadınların triajıdır (47,). Bu kadınlarda HPV testi (+) ise kolposkopi yapılmalı; HPV(-) ise 12 ay aralarla düzenli sitolojik takip yapılmalıdır (46, 48, 49). Bu yöntemin sensitivitesi (%60-70) ve spesifitesi (%80-95) Pap smear' den yüksektir (50, 51). Test yalnızca 30 yaş üstündeki kadınlara, 3 yıl aralarla ve eş zamanlı Pap testi ile beraber uygulanmalıdır (47).

2.7.10. Kolposkopi

Kolposkopi Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir (11). Kolposkop günümüzde serviksi parlak ışıkta 6-40 kez büyüten optik bir alettir (52). Kolposkopik bulgular ve sınıflama Tablo 2' de gösterilmiştir.

<i>Kolposkopi</i>	<i>Kolposkopik Terim</i>	<i>Kolposkopik Görünüm</i>
Article I. Normal Kolposkopi	Orijinal çok katlı yassı epitel	Asetik asit uygulaması sonrası değişmeyen pembe yüzeyli alan
	Orijinal silindirik epitel	Asetik asit uygulaması ile üzüm benzeri görünüm
	Transformasyon zonu	Nabothi kistler, düzenli damar yapılan
Article II. Anormal Kolposkopi Bulguları	Asetowhite alan	Opak veya beyaz görünümlü, iyot negatif
	Punktüasyon	Asetik asit uygulamasından sonra keskin sınırdı gözükken noktalanma, iyot negatiftir.
	Mozaizm	Mozaik görünümü
	Lökoplaki	Asetik asit uygulamadan önce beyaz alan, iyot negatif
	İyot negatif (Schiller pozitif)	İyot tutmayan alanlar
	Atipik damarlanma	Spiral, tırbuşon, J şekilli damarlar
Article III. Şüpheli invaziv karsinom		Atipik damarlar, düzensiz yüzey konturu
Article IV. Yetersiz Kolposkopi	Skvamokolumnar Junction'ın görülmemesi	Yaşlılarda, kriyocerrahi, konizasyondan sonra görülür
	Ağır enflamasyon veya ağır atrofi	
	Serviksin görülememesi	Yaşlılarda, histerektomiden sonra
Article V. Diğer Kolposkopik Bulgular	Non asetowhite mikropapiller yüzey	
	Ekszofitik kondilom	Damarsal değişiklik yok. Çıkıntılı yapı
	İnflamasyon	Diffüz veya lokal olabilir
	Atrofi	Kanama odakları, damarlarda belirginleşme. Epitel translusen
	Ülser	

Tablo.2 Kolposkopik bulgular ve sınıflama

Pap testi servikal kanser ve prekürsörlerinin tanısında en kost-efektif tarama testidir. Sitolojisi anormal olan hastaların kolposkopik değerlendirilmesi sonrası şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Kolposkopi bir tanı tekniği olarak değil, doktorun histolojik tanıyı tahmin etmesine yarayan bir tarama testi gibidir. Tanıda altın standard histolojidir ve tek kesin tanı testidir (10).

2.8. Toplumsal Tarama Önerileri

American Cancer Society (ACS), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve diğerlerinin desteği ile 2003' de tarama için şu önerilerde bulunmuştur.

2.8.1. Taramanın Başlangıcı

Tarama cinsel aktivitenin başlangıcından üç yıl sonra ya da en geç 21 yaşında yapılmalıdır (53). Adölesanlar hakkında ACOG, pelvik incelemenin şart olmadığını, fakat cinsel yaşam hakkında doğru bilgi alınmasının önemli olduğunu belirtmiştir (54).

2.8.2. Tarama Aralığı

ACS'e göre, konvansiyonel sitoloji ile yılda bir veya sıvı bazlı smear ile iki yılda bir tarama yapılmalıdır. Üç dökümanente edilebilen teknik yeterli negatif smear varlığında, 30 yaş ve üstü kadınlarda iki-üç yıl aralarla tarama yapılabilir. ACOG'a göre, 30 yaş altı kadınlarda yıllık tarama yapılmalıdır (55). 30 yaş üstünde, CIN-II/ III hikayesi, diyetil stil besterol (DES)' e maruziyeti ve immüsupresyonu olmayan üç negatif smearli kadınlarda aralık iki-üç yılda bire uzatılabilir. *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)*' e göre en az iki negatif yıllık smeari olan kadınlarda aralık üç yılda bire uzatılabilir. İmmüsupresse ya da *Human Immun Deficiency Virus (HIV)* tamısı alan kadınlarda ilk yıl iki kez, sonra yılda bir kez smear alınmalıdır (56).

2.8.3. Taramanın Kesilmesi

USPSTF' e göre tarama 65 yaşında bırakılabilir (57). ACS' e göre üç ya da daha yeterli negatif smear ve son 10 yılda normal negatif test sonuçları varlığında tarama 70 yaşında kesilmelidir (58). ACOG ise bireye göre davranılmasını önermiştir (55). Bununla beraber inutero DES' e maruz kalmış ya da immüsuprese 70 yaş üstü, HPV-DNA testi (+) olan kadınlarda yıllık taramaya devam edilmelidir (59).

2.8.4. Histerektomi Sonrası

Servikal kanser nedeniyle histerektomize olan kadınlarda başlangıçta sıkı daha sonra ise yıllık izlem yapılmalıdır. CIN II/III nedeniyle histerektomize olan kadınlarda dört-altı ay aralarla vajinal epitelin sitolojisi yapılmalıdır. Üç yeterli negatif sonuç varlığında yıllık taramaya geçilebilir. Budaüç kez negatif sonuç alınıncaya kadar devam edilmelidir (55). Neoplastik olmayan nedenlerle histerektomize olmuş kadınlarda tarama yapılmayabilir. (47, 55, 56, 58). Subtotal histerektomi yapılmış olgularda serviks intakt olgulardaki rehber geçerlidir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırmada, 02.01.2008-31.12.2009 tarihleri arasında S. B. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Polikliniğine Şikayetle veya Şikayetsiz kontrol amacıyla başvuran hastalardan alınmış pap-smear sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubumuz için; 12239 smear sonucu değerlendirilmeye alınmış olup, bu smear sonuçlarından 11074 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı hasta için tekrarlanan smear sonuçları, bilinen jinekolojik malignite yktüsü olanlar ve histerektomize hastaların smear sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca yetersiz smear sonucu olan 63 olgunun, 51 olgusu tekrar edilmiş olup çalışmaya yeterli smear kalitesinin elde edildildiği sonuçlar çalışmaya dahil edilmiş fakat takipsiz kalan diğer 12 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Smearler servibrush ile alınmış olup ve lam üzerine yayılarak 25-30 cm.uzaklıktan püskürtülen spreyle fiske edilmiş ve incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderilen materyallerdir. Smearler patoloji uzmanları tarafından 2001 yılı Bethesda derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir.

Anormal servikal tarama testi olan kadınlar; 2007 yılında Journal of Lower Genital Tract Disease' de yayınlanan 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Abnormal Cervical Screening Tests referans alınarak yönetilmişlerdir.

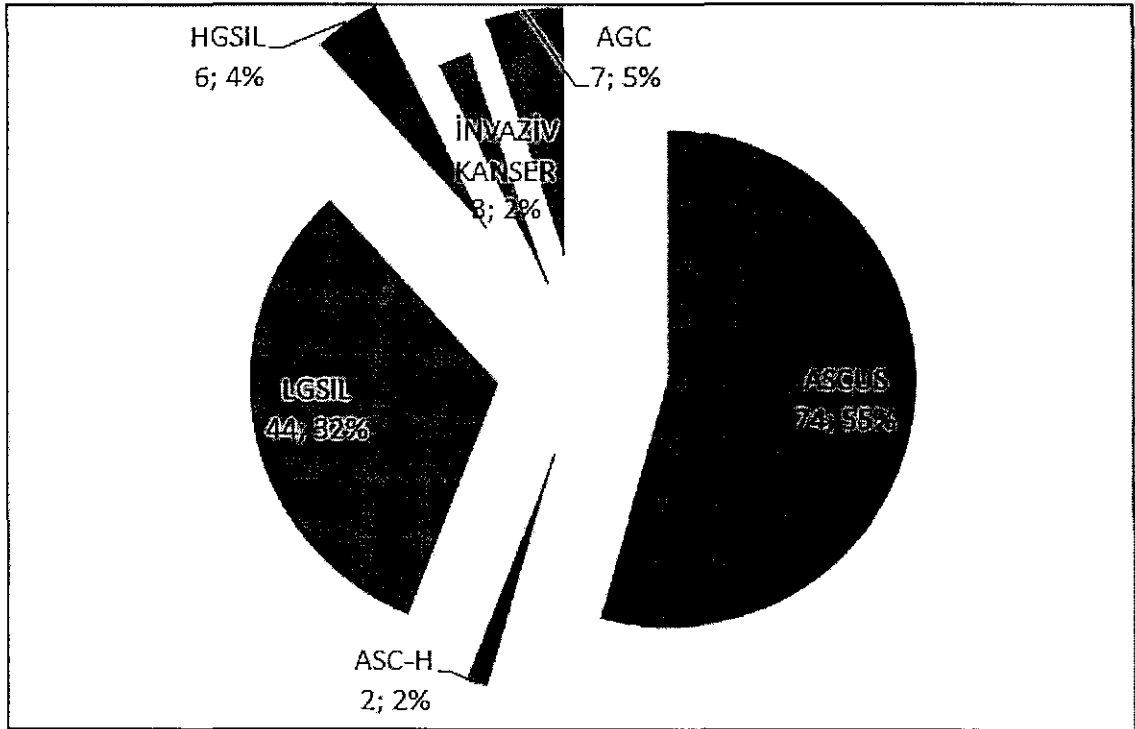
İstatistiksel Yöntemler

Hasta verileri SPSS 11.5 paket programında (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler ve servikal smear sonuçlarının yaş ile ilişkisini değerlendirmek için Oneway Onova, Post Hoc-Test (Tukey HSD yöntemi), ve Independent-Samples T test ileyapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza araştırma kriterlerine uyan 11086 olgu dahil edildi. Bu olguların 63'ü (%0,6) yetersiz smear materyali olarak değerlendirilmiş olup; 51 olgudan alınan ikinci smear materyallerinin yeterli olmasından dolayı çalışmaya dahil edildi fakat takipsiz olan 12 olgu çalışma dışı bırakılarak 11074 olgu üzerinden araştırma yapıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 45,7±11,5 olarak bulundu.

Çalışmamıza dahil edilen olgulardan 10938 olguda smear sonuçları normal, 136 (%1,2) olguda anormal smear sonucu bulunmuştur. ASCUS' un insidansı %0,7 olarak, LGSIL'in insidansı %0,4 olarak ve diğerlerinin insidansı %0,1 olarak bulunmuştur. Anormal smear sonuçlarının dağılımı şekil-1 de gösterilmiştir. Anormal smear sonuçlarında 74' ü (%55) ASCUS, 2' si (%2) ASC-H, 44' ü (%32) LGSIL, 6' sı (%4) HGSIL, 3' ü (%2) invaziv kanser ve 7' si (%5) AGC olarak tespit edilmiştir.

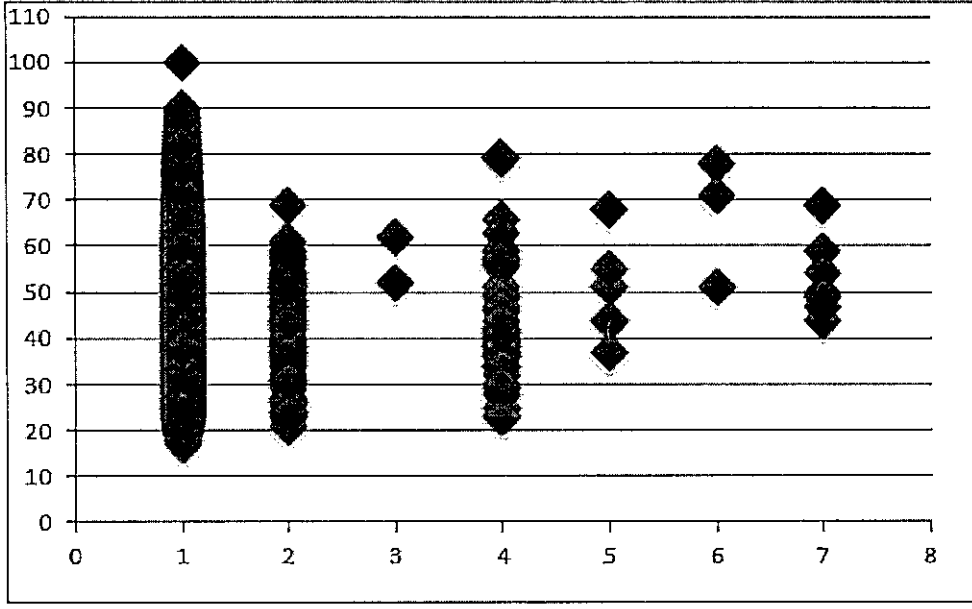


Şekil 20. Anormal smear sonuçlarının dağılımı

Çalışmamızda smear sonucu normal olanların yaş ortalaması $45,7 \pm 11,5$; anormal smear sonucu olanların yaş ortalaması $44,1 \pm 12,6$ olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,1$). Anormal smear sonuçlarını içeren alt gruplarında ki olgularında yaş invaziv kanser olgularında ($66,7 \pm 14,0$) anlamlı olarak daha ileri olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Fakat diğer alt gruplardaki (ASCUS, ASCH, LGSIL, HGSIL ve AGC) olguların hem kendi içlerinde hem de normal olguları içeren grup ile yaş bakımından farklılık tespit edilmedi. Çalışmadaki grupların dağılımları ve yaş ortalamaları Tablo 3' de gösterilmiştir. Smear sonuçlarının yaş dağılımı Grafik 1 'de de gösterilmiştir.

	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maximum
Normal	10938	45,7	11,5	0,1	17	100
ASCUS	74	42,0	11,1	1,3	21	69
ASC-H	2	57,0	7,1	5,0	52	62
LGSIL	44	43,3	13,7	2,1	23	79
HGSIL	6	49,8	10,9	4,4	37	68
İnvaziv Kanser	3	66,7	14,0	8,1	51	78
AGC	7	53,1	8,5	3,2	44	69
Total	11074	45,7	11,5	0,1	17	100

Tablo 3. Smear sonuçlarının dağılımı ve yaş özellikleri.



Şekil 21. Smear sonuçlarının yaş dağılımı (1:Normal, 2:ASCUS, 3:ASC-H, 4:LGSIL, 5:HGSIL, 6:İnviziv kanser ve 7:AGC)

74 ASCUS olgusunun takibinde; 54 olguda tekrarlayan smear sonuçları normal olarak değerlendirilmiş, altı olgunun takiplerinde \geq ASC tespit edilmiş olup bu olguların dördü normal ikisinde de CİN 1 tespit edilmiştir. 14 olgu takip dışı kalmıştır. İki ASC-H olgusundan birinin takiplerinde patoloji saptanmazken diğer olguya ulaşamamıştır.

44 LGSIL olgusunun takibinde 11 olguya ulaşamamış olup; 11 olgunun takibinde patoloji saptanmamıştır. Sekiz olguda CİN 1, iki olguda CİN 1-2, bir olguda CİN 3 ve bir olguda metastatik karsinom (Lobuler meme ca) tespit edilmiştir. Altı HGSIL olgusunda üç olgunun takibinde patoloji saptanmamış, iki olguda da insitu karsinom tespit edilmiş ve bir hastaya ulaşamamıştır. Yedi AGC olgusunun takibi de iki olguda patoloji saptanmamış, bir olguda invaziv squamöz hücreli karsinom, bir olguda az differansiye endometrioid karsinom tespit edilmiş. Üç olguya ulaşamamıştır.

5. TARTIŞMA

Servikal kanser için en büyük risk hiç pap smear yaptırmamak veya onun sık olarak kullanılmamasıdır. ABD gibi gelişmiş ülkelerde kadınların %85'i yaşamları boyunca en az bir kez pap smear yaptırmış iken, az gelişmiş ülkelerde bu oran sadece %5'dir. Gelişmiş ülkelerde serviks kanserinden ölümlerin %50'sinde hiç smear yapılmamış, %10'unda ise son beş yılda hiç smear yapılmamıştır (60).

WHO, 35- 40 yaş arası kadınlarda bir kez yapılacak pap smear testinin invaziv kanser riskini %65 azaltabileceğini öne sürmüştür (61).

Servikal pap-smearin sensitivitesi %50-60 yanlış negatiflik oranı %15-70'dir Örnekleme aparatından sadece %20'si lama geçirilebiliyor. 1/2 den 2/3'e varan oranlarda örnekleme hatası görülebilmektedir. Bunlar tesbit hataları; kurutulma hataları ve artefaktlar ile değerlendirmeyi etkileyen hatalar; kan, enfeksiyon varlığı, mukus ve debris varlığı ve üst üste binen hücrelerin varlığı olarak sıralanabilir (62).

ABD'de yapılan oldukça kapsamlı bir çalışmada Rosemarie ve arkadaşlarının her yıl incelenen 55 milyon pap smearın %1-%10,4'ünde ASCUS tarif etmesi, ASCUS tanısını en yaygın olarak kullanılan anormal sitolojik tanı yapmaktadır (63). Yaptığımız çalışmada ASCUS tanısı alan olgu sayısı 74 (%55) olarak bulunmuştur ve bu çalışmaya uygun olarak ASCUS oranları yüksek bulunmuştur.

Türk Servikal Kanser ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu' nun 33 merkezle birlikte yürüttüğü 140334 hastanın bulunduğu çalışmada; ülkemizde ASCUS prevalansı %1,07, LSIL %0,3, HSIL %0,17 olarak bulunmuştur (64). Yaptığımız çalışmada hasta sayımız bu çalışmadan oldukça farklı olmakla birlikte ASCUS % 0,7 ve LGSIL %0,4 olarak gelmiştir. LGSIL oranları birbirine yakın olamkla birlikte ASCUS ve HGSIL oranlarımız oldukça düşük gelmiştir. Aradaki bu farklılık hasta sayımızın az olmasından ve bölge farklılığından kaynaklanabilir.

Dünyada yaygın olarak kabul edilen görüşe göre bir patoloji laboratuvarında incelenen pap smearler içinde, ASC-US oranının %4-%5 ten fazla olmaması gerektiği bildirilmiştir. Oranın daha yüksek olduğu koşullarda laboratuvarın kalite kontrolünün yeniden değerlendirilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda iki yıllık yapılan 11074 smear sonucundan 74'ü (%0,7) ASCUS olarak gelmiştir ve bu görüşe uygundur.

Bir diğer kalite kontrol indikatörü olarak ASC-US/LSIL oranı gösterilmektedir. Bethesda Sistemi 2001 den önce ASC-US/ LSIL oranı 3/1 olarak kabul edilmekteyken, Bethesda Sistemi 2001 den sonra bu oran 1/1 olarak öngörülmüştür (65). ABD'de yapılan bir çalışmada Edmund S.Cibas ve arkadaşları ASCUS/LSIL oranını %0.99–4.02 (1,77) olarak saptanmışlardır (66). Bizim çalışmamızda bu oran 1,71 olarak gelmiştir. İstenen değerden yüksek olmakla birlikte ABD' de yapılan çalışmaya yakın sonuçlar elde edilmiştir.

ABD' de yapılan bir çalışmada ASCUS % 4,5 LGSIL %1,5 HGSIL % 0,5 AGC %0,3 olarak gelmiştir (67). Yapılan bu çalışmada gösteriyor ki; bizim yaptığımız çalışmanın oranları bir hayli düşük çıkmıştır.

Talukder ve arkadaşlarının 500 pap smear olgulu çalışmalarında %0,6 ASCUS, %1,2 HSIL ve %0,2 skuamöz hücreli karsinom tespit etmişlerdir (68). Bu çalışmada ASCUS oranı bizim yaptığımız çalışmaya yakın iken HGSIL ve invaziv kanser oranı yüksek bulunmuş.

Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı 4122 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada %4 ASCUS, %0,1 HSIL ve %0,2 skuamöz hücreli karsinom bulunmuştur (69).

Bizim yaptığımız çalışmada ASCUS' un insidansı %0,7 olarak, LGSIL'in insidansı %0,4 olarak ve diğerlerinin insidansı %0,1 olarak bulunmuştur. Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan oldukça düşük sonuçlar elde ettiğimiz görülmektedir.

Dağlı ve arkadaşlarının, 1322 olguyu içeren çalışmasında yetersizlik oranı %7,2 olarak bildirilmiştir (70). Çalışmamızda yetersizlik oranı % 0,6 olarak bulunmuştur ve Dağlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan düşük bir sonuç çıkmıştır.

Şanlıurfa'da gerçekleştirilen Avrupa Birliğinin finanse ettiği toplum bazlı tarama programında ise yaklaşık 10.000 smear alınmış olup, 144 tanesinde (% 1,6) ASCUS, 6 tanesinde (% 0,06) ASC-H, 7 tanesinde (% 0,07) LSIL, 2 tanesinde (% 0,02) HSIL, 1 tanesinde (% 0,01) ise skuamöz hücreli karsinom tespit edilmiştir (71).

Bizim yaptığımız çalışmada Şanlıurfa'daki çalışmaya göre ASCUS ve ASC-H daha az olmakla birlikte LGSIL, HGSIL ve skuamöz hücreli karsinom daha fazla görülmüştür.

Tuncer ve arkadaşlarının Ankara'da üniversite hastanesinde gerçekleştirilen ve 2005 yılında yayınlanan çalışmasında epitelyal hücre anormalliği konvansiyonel smearlerde %1, ASCUS oranı % 0,6 olup, bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. (72).

Çelik ve arkadaşlarının Konya'da üniversite hastanesi verilerini sunduğu çalışmasında ise epitelyal hücre anormalliği konvansiyonel smearlerde % 8,4, ASCUS oranı % 4,3, LSIL oranı %1,9, HSIL oranı %1, AGC oranı %1 ve kanser oranı % 0,08 bulunmuştur ve bizim yaptığımız çalışmadaki ulaştığımız anormal smear sonuçlarından oldukça yüksektir (73). Ayrıca bu çalışmada yetersiz smear oranı %6,1 olarak bulunmuş olup bizim yaptığımız çalışmaya göre yüksek çıkmıştır.

Yaltı ve arkadaşlarının İstanbul'da Zeynep Kamil Doğumevi verilerini değerlendirdikleri çalışmada ASCUS % 2,45, LSIL % 0,3, HSIL % 0,15 oranında saptamışlar (74). Bu değerler bizim bulduğumuz sonuçlara göre yüksektir.

Ersöz ve arkadaşları Trabzonda 3000 kadına yaptığı çalışmada % 6,7 yetersiz olan smearlerin oranı, %1,9 ASCUS, %0,4 LSIL, %0,1 HSIL, %0,07 skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır (75). Bu çalışmada yetersizlik oranı bizim yaptığımız çalışmadan yüksek olmakla birlikte ASCUS oranı yüksek LGSIL oranı benzer gelmiştir. HGSIL oranına yaptığımız çalışmadan yüksek bulunmuş.

Ertuğrul ve arkadaşları çalışmalarında %20,46 ASCUS, %2,5 LSIL, %1,2 HSIL tespit etmişlerdir (76). Bu çalışmada da sonuçlar bizim bulduğumuz sonuçlardan oldukça yüksektir.

Eroğlu ve arkadaşları Konya' da 4591 hastayla yaptığı çalışmada epitel anormallikleri; %0,5 olguda ASCUS, %0,02 olguda LSIL, %0,02 olguda HSIL ve %0,02 olguda da skuamöz hücreli kanser saptanmıştır. Servikal smearin sitolojik değerlendirme için yetersizlik oranı %4,5 ve olguların ortalama yaşı 45 (19-81) olarak bulunmuştur (77). Bizim yaptığımız çalışmada ASCUS, LGSIL ve HGSIL oranları daha yüksek çıkmıştır. Yaptığımız çalışmada yetersizlik oranı daha düşük bulunmuştur. Yaş ortalaması ise birbirine yakın çıkmıştır.

Inoue ve arkadaşlarının çalışmasında LSIL %6, HSIL %1,1, karsinoma %0,2 olarak bulunmuştur (78).

Dugan ve arkadaşlarının çalışmasında ASC-US %3, LSIL %10, HSIL %2 olarak bulunmuştur (79).

Williams ve arkadaşları çalışmasında ASCUS oranını %4,5 olarak bulmuştur (80).

Yapılan bu çalışmalarda bizim bulduğumuz sonuçlara göre anormal smear sonuçlarının oranları oldukça yüksek gelmiştir.

Ünal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 571 olgunun %61,6' sında normal, %0,2' sinde prekanseröz lezyon bildirmişlerdir (81).

Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi'nde yapılan ve 3013 olgu içeren araştırmada ise %0,2 prekanseröz lezyona rastlanmıştır (82).

Bayramov ve arkadaşlarının Ankara' da yaptığı çalışmada anormal smear sonuçlarının %63,9' u ASCUS, %3,4' ü AGC, %23'ü L-SIL ve %10,4' ü H-SIL olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada %55 ASCUS, %2 ASC-H, %32 LGSIL,%4 HGSIL, %2 invaziv kanser ve %5 AGC olarak gelmiştir. Ayrıca bu çalışmada anormal smear sonuçlarının yaş ortalamaları 33 il 37 arasında bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada yaş ortalamaları birbirine yakın bulunmuştur ve 45,7 olarak çıkmıştır. Yine yapılan bu çalışmada smear testi sonucunda ASCUS tanısı alan 55 hastanın takiplerinde 36 hastada normalolarak değerlendirilmiş, 11 hastada CIN 1, 5 hastada CIN 2, 2 hastada CIN 3 ve 1 hastada mikroinvaziv yassı hücreli karsinoma tespit edilmiştir. Pap smear sonucu AGC olan üç hastanın takibinde 2 hastanın sonucu normal olarak değerlendirilmiş, bir hastada CIN 2 izlenmiştir. Pap smear testi sonucu L-SIL olan 19 hastanın takibinde 5 hastanın sonucu normal olarak değerlendirilmiş, 14 hastada CIN 1 tespit edilmiştir. Smear tanısı H-SIL olan 9 hastanın takibinde 1 hastanın sonucu normal olarak değerlendirilmiş, 3 hastada CIN 1, 2 hastada CIN 2, 2 hastada CIN 3, bir hastada normal sonuç ve bir hastada mikroinvaziv yassı hücreli karsinoma tespit edilmiştir (83).

Bizim yaptığımız çalışmada 74 ASCUS olgusunun 14' ü takip dışı kalmakla birlikte sadece 2' sinde CIN 1 bulunmuştur. 44 LGSIL hastasının takiplerinde 11 olgunun sonucu normal değerlendirilmiş, 8 olgu CIN 1, 2 olgu CIN1-2, 1 olgu CIN3 ve 1 olguda metastatik karsinom bulunmuştur.

Erdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada smear sonuçlarına bakıldığında, %3,3' ünün yetersiz smear olduğu bulunmuştur. %2,5' ü ASC-US, %0,3' ü LSIL, %0,2' si

HSIL, %0.4' ü AGC olarak bulunmuştur. ASCUS/LSIL oranı %11.1 bulunmuştur (84). Bu çalışmada bizim yaptığımız çalışmaya yakın oranda LGSIL bulunmasına karşın diğer anormal smear oranları hayli yüksek gelmiştir. ASCUS/LGSIL oranında bizim çalışmamızdan yüksek çıkmıştır.

Özkara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 10598 smearin %0,67' si tanı için yetersiz bulunmuştur. Anormal smearlerden 27 tanesi ASCUS (%0,26), 183 ' ü LGSIL (%1,74), 30' u HGSIL (%0,28), 7' si invaziv karsinom (%0,07), 1' i AGC (%0,01) olarak bulunmuştur. Anormal smearin yaş ortalamaları 5. dekad civarında toplandığı gözlenmiştir(85). Bizim yaptığımız çalışmayla karşılaştırdığımızda bizde ASCUS ve AGC oranı oldukça yüksek gelirken diğer anormal smearlerin oranı daha düşük bulunmuştur. Yetersiz smear oranı birbiriyle uyumluluk göstermektedir. Yaş ortalamaları ise her iki çalışmada da birbirine yakındır.

Abalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anormal smear sonuçları 256 (%68,4) ASCUS, 21 (%5,6) ASC-H, 31 (%8,2) LSIL, 48 (%12,8) HSIL, 18 (%4,8) invaziv karsinom olarak gelmiştir. Hastaların yaş ortalaması 45,15±10,78 olarak bulunmuştur (86). Yaptığımız çalışmada ASCUS ve LGSIL oranları yüksek gelirken diğer anormal smear oranları düşük çıkmıştır. Yaş ortalamaları birbirine yakın değerler olarak görülmektedir.

Murta EF ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Pap smeari ASCUS gelen 1244 hasta takibe alınmış ve bunlardan 164'ünde CIN tespit edilmiş ve 8'inde de invaziv karsinoma gelişmiştir (87). Bizim yaptığımız çalışmada 74 ASCUS sonucunun sadece 2' sinde CIN 1 gelmiştir.

Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LSIL'li hastaların %75'inde CIN tespit etmişlerdir ve bunların %20'sinin CIN 2 veya CIN 3 olduğunu belirtmişlerdir (88). Çalışmamızda ise LGSIL tanısı almış hastaların takinde 8 hastada CIN 1, iki hastada CIN 1-2, bir hastada CIN 3, bir hastada ise metastatik karsinom görülmüştür.

Owens ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 690 LSIL'li hastanın %52,6' sında patoloji tespit etmemişlerdir. %29,6 vakada CIN 1 tespit etmişler, %10,8 vakada CIN2 tespit etmişlerdir. HSIL' li 131 hastanın %58,2' sinde CIN 2/3 tespit etmişler, CIN 1'i %10 vakada saptamışlardır (89). Bizim çalışmamızda ise smeari HGSIL gelen hastaların takiplerinde iki hastada insitu karsinomla karşılaşmıştır.

Howell ve arkadaşları, 15860 hastanın smear sonuçları incelendikten sonra laboratuvarlarında ASCUS tanısı konma oranını %7 olarak belirtmişlerdir. Bu hastaların izlemlerinde %30,6 oranında LSIL, %10 oranında HSIL tespit etmişlerdir. 9 yıl izlenen ASCUS vakalarında ise %20 vakada LSIL, %10 vakada HSIL tespit etmişlerdir (90).

Yaptığımız çalışmada anormal smear sonucu olan hastalarla normal smear olan hastaların yaş ortalamalarında bir fark gözlenmezken invaziv kanser görülme yaşının daha ileri olduğu tespit edildi. Anormal smear sonucu olan bazı hastaların takiplerine ulaşamadığımız için bununla alakalı istatistiksel oranlar vermekten kaçınıldı sadece hasta sayılarını vermekle yetinildi.

Yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız arasında çıkan bu farkın bölgesel, kültürel ve smear alınan yaş dağılımındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünüldü.

6. SONUÇ

Dünyada yaygın olarak uygulanmakta olan servikal sitoloji taraması serviks kanserinin erken tanısında oldukça başarılı bir yöntem olarak kendini kanıtlamıştır. Bununla birlikte smear testinin bir tarama testi olduğu unutulmamalı ve tek bir smear sonucuna göre tedavi yapılmamalıdır.

Pap smear eşsiz bir tarama yönteminin özelliklerine sahiptir. Ucuzdur, kolay uygulanabilir, hastalar tarafından kabul edilebilir.

Literatürde servikovajinal smearin sensitivitesi ve spesifisitesi ile ilgili olarak birbirinden değişik oranlar verilmektedir. Bunun en önemli nedeni smeari doğrulayacak yöntemlerdeki farklılıktır. Klasik yöntem, Thin prep yöntemi ile karşılaştırılmakta ve smeari kolposkopi, histoloji veya bilgisayar tarama programları ile tekrar değerlendirilmektedir. Konizasyon ve histerektomi materyallerinin histolojisi gold standarttır. Ancak bütün hastalara uygulama olanağı olmadığı gibi etik de değildir.

Türkiye'de serviks kanseri tarama programlarının yaygınlaştırılması, kadın sağlığı açısından önemli bir halk sağlığı problemi olan serviks kanserinin insidans ve mortalitesinde önemli azalmalar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. New cases in 2000 Parkin DM. Lancet Oncol. 2001; 2(9):533-543.
2. Disaia P, Creasman W. Clinical gynecologic oncology. Mosby year book, ST Louis, Baltimore, fourth edition. 1993.
3. Türkiye’de serviks kanserinin durumu ve servikal kanser tarama çalışmaları. www.ukdk.org.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Daire Başkanlığı verileri. www.saglik.gov.tr
5. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate’s Principles of Gynecology, Seventh International Edition; 2006; 31-32, 409-422,
6. Bozkurt S, Atasü T, Aydınli K; Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı, sayfa:177-189, 239-260.
7. Jinekoloji, Prof. Dr. Turgay Atasü, Prof Dr. Sezai Şahmay, 2000; sf:689.
8. Gomel’in Jinekolojisi. Editörler: Prof. Dr.Erkut Attar, Dr. Barış Ata. Nobel tıp kitabevi, 2007; sf.99-135.
9. Rock JA, Jones H.W. Te Linde’s Operative Gynecology Dokuzuncu Basım (Türkçe basım). 2005; Bölüm 45-46,sf:1231-1254.
10. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi 2004;Bölüm 98,sf: 1145-1163.
11. Klinik Jinekolojik Onkoloji, Disaia P, Creasman W.Güneş kitabevi 2003; Bölüm 1; sf 1-35.
12. Berek&Novak’ s Gynecology. Berek. J.S.2008(17), pg:561-588.
13. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce F. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve

- Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Medical Network İntraepitelyal serviks, vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-1359.
14. Sankaranarayan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Gombe M, Sharma R, Dolo A, Shastri SS, Nacoulma M, Nayama M, Thara S, Lucas E, Muvonge R, Parkin DM; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDIA and Africa. *Int J Cancer*. 2004 Jul 20;110(6):907-13.
 15. Stilson T, Knight AL, Elsvick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *Journal of Family Practice* 1997; 45: 159-63.
 16. Hill EC, Pernoll ML. Benign disorders of the uterine cervix in: *Current Obstet Gynecol diagnosis& treatment* Eds. Decherney AH, Pernoll ML. Connecticut, Appelton&Lange, 8. edit.1994;731-43.
 17. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji; 2. baskı, 2001 (sy 249-54).
 18. Sheris JD, Wells ES, TSU VD, Bishop A: Cervical cancer in developing countries, A. Situation analysis. The world bank department of population. Health and Nutrition 1993.
 19. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı.1. baskı. Ankara 2005.
 20. www.jinekolojikonkoloji.net
 21. Novak Jinekoloji. Onüçüncü Baskı (Türkçe Basım). 2004 bölüm 16, sf:471-505
 22. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T et al. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer* 1998; 83: 2150-8.
 23. Berek SJ, Adashi EY, Hillard AP. Novak Jinekoloji; 1. baskı 1998 (sy 435, 458- 1111).
 24. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. *Int J Gynecol and Obstet* 2004; 84: 101-8.

25. Sitas F, Madhoo J, Wessie j. Incidence of histologically diagnosed cancer in South Africa, 1993-1995. National Cancer Registry. Johannesburg: South African Institute of Medical Research, 1998.
26. Van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of preinvasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991; 64: 559-65.
27. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus infected women. *J Natl Cancer inst* 2002; 94: 1406-14.
28. www.tjodistanbul.org
29. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. baskı. Ankara 2006;sy 863-1177.
30. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review 1973–1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999.
31. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23–47.
32. Evidence report/technology assessment. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, January 1999, No. 5.
33. Bolick D, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 1998; 42: 209–213.
34. National Cancer Institute Workshop. The 188 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989;262:931–934.
35. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114.
36. Davey DD, Austin RM, Birdsong G, et al. ASCCP patient management guidelines: Pap test specimen adequacy and quality indicators. *J Lower Genital Tract Dis* 2002; 6: 195.

37. Johnson T, Maskem JA, Belsheim BL, Roose EB, Klock LA and Eatwell L. Liquidbased cervical cell collection with brushes and wooden spatulas: a comparison of 100 conventional smears from high-risk women to liquid-fixed cytocentrifuge slides, demonstrating a cost-effective, alternative monolayer slide preparation method. *Diagn Cytopathol* 22: 86- 91, 2000.
38. Rowe Lr, Aldeen W, and Bentz JS. Prevalence and typing of HPV DNA by hybrid capture 2 in women with ASCUS, ASC-H, LSIL and AGC on ThinPrep Pap Tests. *Diagn Cytopathology* 30: 426-432, 2004.
39. Ottaviano M, La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:139-42.
40. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG* 2005; 112:1204.
41. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1469.
42. Stafl A. Cervicography: a new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:815-25.
43. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC Jr. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer* 2002; 94: 1699-707.
44. Hildesheim A, Gravitt P et al. Determinants of genital HPV infection in low-income women in Washington. DC. *Sex Trans Dis* 1993; 20: 279-85.
45. Bleckert PO. Prevalance of HPV in cytologic normal smears determined by PCR. *Int J Cancer* 1993; 53: 912-23.
46. Wright, TC, Denny, L, Kuhn, L, et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; 283: 81.
47. Kenneth L, Noller. *Cervical Cytology Screening and Evaluation*. Am College of Obstet and Gynecol 2005;106:391-7.

48. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992 CA Cancer Journal Clinic 1992; 42: 19.
49. Guarens T. HPV DNA and Genotypes Int J Gynecologic cancer 1994; 4: 73-8.
50. Shiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 398-399.
51. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S. HPV DNA testing cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. J Am Med Assoc 2000; 283: 87-93.
52. Baggish M. S. Colposcopy of the cervix, vagina and vulva. 2003; 1-121.
53. Smith JS, Green J, Berrington de GA, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. Lancet 2003; 361(9364): 1159-1167
54. ACOG Committee Opinion: Cervical cancer screening in adolescents. Obstet Gynecol 2004; 104: 885
55. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). Obstet Gynecol 2003; 102: 417.
56. Incidence of Pap test abnormalities within 3 years of a normal Pap test United States, 1991-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 1001.
57. www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspscerv.htm.
58. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342.
59. www.americangeriatrics.org/products/positionpapers/cer_carc_2000.shtml l (accessed November 16, 2005).

60. Kuo DY, Goldberg GL. Screening of cervical cancer: where do we go from here? *Cancer Invest.*2003; 21(1):157-61.
61. WHO meeting. Control of cancer of the cervix uteri *Bull World Health Organ* 1986; 64: 607- 18.
62. Davey E. *Lancet.* 2006; Taylor Int J CA. 2006; Ronco. *J Natl Cancer Inst.* 2006.
63. Rosemarie R, Fadare O. Longitudinal Cytological Follow-up of Patients With a Papanicolaou Test Interpretation of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance That Was Followed by a Negative Reflex Test for High-Risk Human Papillomavirus Types. *International Journal of Gynecological Pathology* 2007; 27: 108-112
64. Ayhan A, Dursun P, Kuşçu E, Mülayim B, Haberal N, Özen O ve ark. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol. Obstet* 2009; 106 (3): 206-209
65. Diane Solomon, Ritu Nayar, Diane D. Davey, M. D. George Birdsong, M.D, Henry W. Buck, M.D. Teresa Darragh, M.D, Paul Elgert, Michael Henry, M.D., Heather Mitchell, M. D., Suzanne Selvaggi, M.D. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* Second edition. 2004; 1-7: 1157.
66. Edmund S. Cibas, MD, Kelly H. Zou, Christopher P. Crum, MD. Using the Rate of Positive High- Risk HPV Test Results for ASCUS Together With the ASC-US/SIL Ratio in Evaluating the Performance of Cytopathologists. *AM Clinic Pathology* 2008; 129 (1): 97-101.
67. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Feb;124(2):203-11
68. Talukder MS, Huq MH, Haque A. Evaluation of 500 cases of Pap's test in Mymensingh. *Mymensingh Med J.* 2002; 11(1): 26-28.
69. Bozkurt TT. Uzmanlık Tezi. 2000-2005 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi servikal smear tarama sonuçlarımız. İstanbul; 2007.

70. Dağlı AF, Özeran MR. Servikal smear tarama programımızda sınırlılık/yetersizlik oranları ve nedenleri. Fırat Tıp Dergisi 2006; 11(3): 166-169.
71. Özgöl N. The state of cervical cancer in Turkey and cervical cancer screening studies. Tuncer M. Cancer Control in Turkey. Second edition, Ankara, Onur Matbaacılık, 2008, pp 347- 56.
72. Tuncer ZS, Baflaran M, Sezgin Y, Fırat P, Mocan Kuzey G. Clinical results of a split sample liquid-based cytology (ThinPrep) study of 4322 patients in a Turkish institution. Eur J Gynecol Oncol, 2005; 26: 646- 8.
73. Çelik Ç, Gezginç K, Toy H, Fındık S and Yılmaz O. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology. Int J Gynecol Obstet, 2008; 100: 163- 6.
74. S.Yaltı, B.Gürbüz, R.Bilgiç, Y. Çakar, S.Eren. Evaluation of cytologic screening results of the cervix. International Gynecological Cancer 2005;15 (2): 292-294
75. Ersöz Ş, Reis A, Baki N. Trabzon ilinde servikal tarama programı. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2010; Cilt: 7 Sayı: 1 Sayfa: 35- 9
76. Ertuğrul M, Gökçe M, Güçkan G, Ateş E, Uzgören E, Ünal E ve ark. Balıkesir KETEM Fırsatçı Serviks Kanseri Taraması http://ukdk.org/ppt/kans_haftası
77. Eroğlu C,Ünlü Y, Eryılmaz MA, Gönenç O. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kanseri Erken Teşhis-Tarama Merkezi servikovajinal smear tarama deneyimi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi Mart 2008
78. M. Inoue, J. Sakaguchi, T. Sasagawa. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. International Gynecological Cancer 2006; 16 (3): 1007–1013.
79. M. A Duggan, M. Khalil, P.M.A. Brasher and J.G. Comparative study of the Thinprep Pap test and conventional cytology results in a Canadian cohort. Nation. Cythopathology 2006; 17 (2):73-81.

80. Willams M.L, Rimm D.L, Pedigo M.A, Frable W.J. Atypical squamous cells of undetermined: Correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagnostic Cytopathology*. 1997; vol: 16, no:1, pp: 1-7.
81. Ünalın P, Baş G, Atalay A, Kasapbaş T, Kurt S, Uzuner A. Test results and knowledge about pap smear of whom apply to Marmara University Obstetrics and Gynecology Clinic. [Article in Turkish] *Zeynep Kamil Tıp Bül* 2005; 36(4):147-51.
82. Tuncer R, Uygur D, Kış S, Erdinç S, Bebitoğlu İ, Sipahi T ve ark. Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi 2000 Yılı Endometrial Biyopsi Sonuçları: 676 Olgunun Analizi. *MN Klinik Bilimler & Doktor* 2003; 9(1):97-9.
83. Bayramov V, Şükür YE , Tezcan S. Anormal pap smear sonucu yönetiminde kolposkopi, yüksek riskli HPV-DNA ve histopatolojik incelemenin önemi *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Demeği Dergisi* 2011; Cilt: 8 Sayı: 4 Sayfa: 272- 8
84. Erdem H,Şahiner C,Yıldırım Ü, Köse SA, Karataş A, Uzunlar AK, Nilüfer Kadioğlu N, Şipal S Servikovajinal Pap-Smear Sonuçlarının Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması *J Kartal TR* 2011; 22(3): 121-126
85. Özkara S K, Yıldız K Servikovajinal smear tarama programımızın Bethesda-2001 ışığında beş yıllık retrospektip değerlendirilmesi . *Patoloji bülteni* 2002; 19(3): 119-124
86. Abalı R, Bacanakgil BH, Çelik S, Aras Ö, Koca P, ,Boran B, Dursun N Servikal Sitolojide Skuamöz Hücre Anormallikleri Saptanan Olgularda Histopatolojik Korelasyon *Türk Patoloji Dergisi* Cilt 27, No. 2, 2011; Sayfa 144-148
87. Reid, Champion MJ. HPV-associated lesions of the cervix: biology and colposcopic features. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 157-179.
88. Wright TC, Sun XW, Koulous J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 202-210.

89. Owens C, Moats RD, Burroughs FH, Gustafson KS. "Low grade squamous lesion, cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion" Is a distinct cytologic category. Am J Clin Pathol. 2007; 128:398-403.
90. Howell LP, Davis RL. Long-term follow-up of women with atypical squamous cells of undetermined significance. Diagnostic Cytopathology. 2002; volume 27, issue 3. pages 153-157.
91. S. B. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü arşivi

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Fatih Mehmet FINDIK
Doğum Tarihi ve Yeri:	30.09.1977 Ortaköy
Medeni Durumu:	Evli
Adresi:	Gürsel mah. Kağıthane/ İSTANBUL
Telefon:	05054420951
E-mail:	fatihmf@yahoo.com
Mezun Olduğu Lise:	Osmancık Lisesi
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:	Karadeniz Teknik Üniversitesi
Çalıştığı Yerler:	S.B. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Yabancı Dil:	İngilizce