

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

ANORMAL SMEAR SONUCU OLAN OLGULARDA
KOLPOSKOPİK REİD İNDEKSİ SONUÇLARI İLE
HİSTOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET BAKİ ŞENTÜRK

İstanbul - 2009

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

ANORMAL SMEAR SONUCU OLAN OLGULARDA
KOLPOSKOPİK REİD İNDEKSİ SONUÇLARI İLE
HİSTOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET BAKİ ŞENTÜRK

Klinik Şefi
Doç. Dr. NEŞE YÜCEL

Danışman
Op. Dr. AHMET HULUSİ TEKŞEN

İstanbul - 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLOLAR	v
RESİM VE ŞEKİLLER	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
TEMEL BİLGİLER	3
1-KISA TARİHÇE:.....	3
2-SERVİKS:.....	4
2.1. Anatomi:.....	4
2.2. Fizyoloji:	4
2.3. Histoloji:.....	5
3-KOLPOSKOPİK MORFOLOJİ:	7
3.1. Squamöz epitel:.....	7
3.2 Atrofik squamöz epitel:.....	7
3.3. Kolumnar epitel:	7
3.4. Transformasyon zonu:.....	8
3.5. Vasküler yapılar:	8
4-ANORMAL KOLPOSKOPİK MORFOLOJİ:.....	9
4.1. Lökoplaki:	9
4.2. Anormal vasküler görünüm:	9
4.3. Atipik Transformasyon zonu:	12
4.4. Göze çarpmayan İodin sarı bölgeler:	13
4.5. Erken invazif karsinom bulguları:.....	13
4.6. İnvazif karsinoma:.....	14
4.7. Adenokarsinoma insitu ve mikroinvazif adenokarsinoma:.....	15

4.8. Kondilomatöz lezyonlar:.....	16
5-KARIŞIK KOLPOSKOPİK BULGULAR:	17
5.1. İnflamatuvar değişiklikler:.....	17
5.2. Polip:	17
5.3. Konizasyon sonrası değişimler:	18
6. ENSTÜRMENTASYON:	18
6.1. Kolposkop:.....	18
6.2. Spekulum:	18
6.3. Endoservikal spekulum:.....	18
6.4. Biyopsi forsepsleri:	19
6.5. Tenakulum ve polip forsepsleri:	19
6.6. Chrobak's saund:.....	19
6.7. Diğerleri	19
7. KOLPOSKOPİK MUAYENE TEKNİĞİ:.....	19
7.1. Pozisyon:.....	19
7.2. Smear alınması:.....	20
7.3. Direkt bakış:.....	20
7.4. Yeşil filtre ile bakış:.....	20
7.5. Asetik asit testi:.....	21
7.6. Schiller testi:	22
7.7. Kolposkopik bulguların dökümantasyonu:	22
7.8. Biyopsi:	22
7.9. Punch biyopsi:.....	23
7.10. Loop diathermy excision:.....	23
7.11.Endoservikal küretaj:	24
8. KOLPOSKOPİ ENDİKASYONLARI :	24
MATERYAL VE METOD	25
İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	26
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR	45

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca iyi bir hekim olmam konusunda bana her türlü desteği sunan, her türlü bilimsel konularda bana her zaman destek olan başta değerli hocam Doç.Dr.Neşe YÜCEL olmak üzere, Doç.Dr.Necdet SÜER, Prof.Dr.Erdal KAYA hocalarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim. Eğitimim süresince kendilerinden çok şeyler öğrendiğim, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Op. Dr. Gökhan GÖYNÜMER, aynı zamanda tez danışmanım olan ve bana tarif edemeyeceğim kadar çok emeği olan Op.Dr. Ahmet Hulusi TEKŞEN, Op.Dr. Murat NAKİ, Op.Dr. Ergün BİLGİÇ, Op.Dr. Mustafa EROĞLU, Op.Dr. Gamze YETİM ERDEM, Op.Dr. Cemalettin ÖZARPACI, Op.Dr. Gülten GÜRAN, Op. Dr. Işın KARAASLAN, Op. Dr. Nilgün TANDOĞAN, Op.Dr. Sadık ŞAHİN, Op.Dr. Kadir GÜZİN, Op.Dr. Suzan ÜNAL, Op.Dr. Şebnem ERGÜLER YILMAZ, Op.Dr. Canan GÖKÇEN ağabeylerim ve ablalarıma şükranlarımı sunarım.

Ayrıca kendilerini her zaman hatırlayacağım dostlarım Dr. Gazi YILDIZ, Dr. Ömer Talip TURHAN, Dr. Rukiye AÇIŞ, Dr. Tonguç ARSLAN, Dr. Serkan AYDOĞDU, Dr. Sevil ATEŞ, Dr. Fatih ADANACIOĞLU' ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Onlarla çalışmak bir zevkti. Hayatımızda yeni bir sayfa açacağımız bu günlerde kalan hayatlarında tüm arkadaşlarıma iyi şanslar diliyorum.

Saygılarımla

Dr. Mehmet Baki ŞENTÜRK

KISALTMALAR

HGCIN	High grade cervical intraepithelial neoplasia
LGCIN	Low grade cervical intraepithelial neoplasia
HGSIL	High grade cervical intraepithelial lesion
ECC	Endocervical curretage
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
PNL	Polimorf nüklear lökosit
LEEP	Loop diathermy excision
ASC-US	Atypical squamous cell of undetermined significance
ASC-H	Atypical squamous cell cannot exclude high grade Squamous lesion
LGSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
AGUS	Atypical glandular cells of undetermined significance
HPV	Human papilloma virus

TABLolar

Tablo 1: Reid indeks skalası	26
Tablo 2: Olguların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı	27
Tablo 3: Reid indeks ve histolojilerin dağılımı.....	29
Tablo 4: Sitolojiye göre yaş ve gravidaların değerlendirmesi	30
Tablo 5: Sitolojiye göre reid indeks ve histoloji değerlendirmesi	30
Tablo 6: Histoloji ile Reid indeks arasındaki uyum.....	32
Tablo 7: Histoloji sonuçlarına göre Reid indeks değerlendirmesi	33
Tablo 8 : Atipik damarlanma olan grupta; histoloji sonuçlarına göre Reid indeks değerlendirmesi	34
Tablo 9 : Keskin sınırlı ve koyu renkli olguların olduğu grupta; histoloji sonuçlarına göre Reid indeks değerlendirmesi	35
Tablo10 : Keskin sınırlı ve koyu renkli olgularda atipik damarlanmanın histoloji sonuçlarına göre değerlendirilmesi.....	36

RESİM VE ŞEKİLLER

RESİMLER:

Resim 1: Yeşil filtrede atipik vasküler yapıların görünümü	10
Resim 2: Mozaizm	11
Resim 3: Mikroinvazif karsinom olgusu; asetowhite epitelde mozaik pattern.	14
Resim 4: İnvazif karsinom: vegetan kitle	15
Resim 4: Yeşil filtrede vasküler yapıların görülmesi	20
Resim 5: Asetik asit uygulanmasından sonra izlenen asetowhite epitel	21
Resim 6: Schiller testi sonrası iodin negatif kolumnar epitel	22
Resim 7: LEEP işlemi ve işlem sonrasında spesimen	23

ŞEKİLLER:

Şekil 1: Sitoloji dağılımı	28
Şekil 2: Reid indeks ve histolojilerin dağılımı	29
Şekil 3: Reid İndekse göre sitoloji dağılımı	31
Şekil 4: Histolojiye göre sitoloji dağılımı	32
Şekil 5: Histoloji ve Reid indeks	34

ÖZET

AMAÇ: Kolposkopi Hinselmann tarafından tanımlandığından beri , yine Hinselmann tarafından belirlenen temel kurallara göre kullanılmaya devam etmektedir. Serviks üzerinde bazı spesifik lezyonların kolposkopi sayesinde tanımlanması ve bu lezyonların servikal preinvazif ya da invazif hastalıkla olan ilişkisi kolposkopiye daha da önemli hale getirmiştir. Bundan yıllar sonra Reid ve Scalzi kolposkopik muayene esnasında lezyonun şiddetini tarif etmek için bir skorlama sistemi belirlemiş ve bu skorlama sisteminin histoloji sonuçları ile yüksek derecede uyum içinde olduğunu çalışmaları sonucunda vurgulamışlardır. Bu nedenle kolposkopik muayenede en şiddetli lezyonu yakalayabilme, buradan biyopsi alma ve bu sayede invazif hastalığı dışlama kolposkopist için başarı sayılmıştır. Bu çalışma; kolposkopik muayenede Reid indeksini kullanılarak yapılan tahminin histolojik sonuçla arasındaki uyumu araştırmayı hedeflemektedir. .

MATERYAL VE METOD: 01.09.2007 ile 01.07.2008 tarihleri arasında Göztepe Eğitim ve Araştırma hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve Bethesda sınıflamasına göre anormal smear sonucu olan 82 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara kolposkopi yapıldı. Kolposkopik muayene Reid İndeks skorlaması kullanılarak displazi derecesinin tahmini, LGCIN (Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia), HGCIN (High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia) ve invazif hastalık şeklinde sınıflandırıldı. Kolposkopik muayenesi yetersiz olan ya da yeterli kolposkopik muayenesi olduğu halde lezyon izlenmeyen hastalardan ve smear sonucu HGSIL olan olgulardan ECC (Endocervical Canal Curettage) yapıldı. Histoloji sonuçları da negatif, LGCIN , HGCIN ve invazif hastalık şeklinde bildirildi.

SONUÇLAR: Reid indeksi incelendiğinde; olguların %32.9'unda negatif, %45.1'inde LGCIN, %11'inde HGCIN, %11'inde ise invazif kanser olduğu görülmektedir. Olgularda histoloji incelendiğinde %46.3'ünün negatif, %30.5'inin LGCIN, %14.6'sının HGCIN, %8.5'inin ise invazif kanser olduğu görülmektedir. Histoloji ile Reid indeks arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p>0,05$).

TARTIŞMA: Reid indeksi kullanılarak yapılan displazi tahmini ile kesin histoloji sonuçlarındaki displazi arasında yüksek derecede uyum vardır. Uyum özellikle anormal smear sonucu HGSIL olan olgularda daha belirgindir. Kolposkopi bir sekonder tanı testi olarak anormal smear sonucu olan olgularda serviksteki en şüpheli alanı belirlemede ve lezyondaki displazi derecesini tahmin etmede yararlıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolposkopi, Reid indeksi, Histoloji

SUMMARY

OBJECTIVE: Since colposcopy has been described by Hinselmann, It is using according to rules which was described by Hinselmann. Some spesific lesions on the cervix was described and it was very important in that their relationship between cervical preinvasive and invasive disease was seen. After years, Reid and Scalzi described a scoring system for grading the lesions which on the cervix. Reid and Scalzi showed that there is a good correlation between scoring system and histology. Therefore, it is a succes for colposcopist those; able to catch most severe area, take biopsy from this area and rule out invasive disease. The purpose of this study has showed the correlation between Reid scoring system and results of histology.

STUDY DESIGN: Between 01.09.2007 and 01.07.2008, 82 women who has an abnormal smear according to Bethesda system was examined retrospectively. Biopsy was performed in all of the patients. Colposcopic estimation of lesions was clacified as negatife, LGCIN, HGCIN and invasive disease. The histologic results was reported as negative, LGCIN, HGCIN and invasive disease. ECC was performed in either of these situations; in women with HGSIL cytology, when there was unsatisfactory colposcopy or satisfactory colposcopy without any lesion.

RESULTS: According to Reid scoring system; negatife was %32.9, 1 LGCIN was %45., HGCIN was %11 and invasive disease was % 8.5 while, according to histologic result; %56.3 was negative, %30.5 was LGCIN, % 14.6 was HGCIN and % 8.5 was invazive disease for all of the patients. The correlation between Reid scoring system and histologic results was significant statistically($p>0.05$).

CONCLUSION: The correlation between colposcopic estimation using Reid scoring system and histology was strong. Especially, this correlation was more prominent in women who has HGSIL smear. Colposcopy is usefull as a secondary diagnostic tool describing most suspicious area on cervix and estimating grade of lesions.

Key words: Colposcopy, Reid index, Histology

GİRİŞ VE AMAÇ

1940' lı yıllarda George Papanicolaou Smear testini keşfetmiş ve bunun 60' lı yıllarda ABD de kullanımı ile invazif servikal kanser 100.000 de 23' den 9' a, kansere bağlı ölümler 100.000 'de 15' den 3' e düşmüştür. Bununla beraber in situ kanser oranı 100.000 'de 1' den 29' a yükselmiştir. (1). Fakat servikal kanserin taramasında primer basamağı oluşturan Papp testin sensitivitesi % 50' den daha az ve CIN(cervical intraepitelyal neoplazi) ya da invaziv kanseri atlama potansiyeli ise %35' in üstünde olması, kolposkopinin önemli bir tanı aracı olarak devreye girmesini sağlamıştır(2).

Anormal smear sonucuyla başvuran kadınlarda kolposkopinin hedefler; (3).

Transformasyon zonunun anatomik ve coğrafik görüntüsünü belirlemek

Sitolojik şüphe varlığında CIN varlığını ya da aksini kanıtlamak.

İnvaziv kanserin varlığının farkına varmak ya da dışlamak

Glandular hastalığın farkına varmak ya da dışlamak

CIN tedavisini ve takibini kolaylaştırmak

Kolposkopi üç amaç için kullanılmaktadır.

Anormal servikal sitolojili kadınları değerlendirmek

Serviks enspeksiyonunda klinik şüphe varlığında değerlendirme yapmak

Jinekolojik muayene esnasında temel muayene aracı olarak yer almak:

Kolposkopi Hinselmann tarafından nasıl kullanıldıysa Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde hala aynı şekilde kullanılmaktadır. Bu şekilde kullanılan kolposkopi servikal premalin hastalığı belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir, fakat spesifitesi düşüktür (3,4,5,6,7).

Bu nedenlerden dolayı kolposkopinin servikal hastalığın derecesini tahmin etmeye yardımcı bir yöntem olduğu ve anormal smear sonuçlarının değerlendirilmesinde anahtar role sahip olduğu belirtilmektedir (8,9).

Bununla beraber squamokolumnar bilşeke ve transformasyon zonunun görülmediği olgularda yararı tartışmalıdır (10).

Reid ve Scalzi histolojik tanıyı belirlemek için dört özellikten oluşan bir skorlama sistemi önerdiler. Reid indeks sistemi; lezyonun margini, rengi, damarlanmanın varlığı ile tipi ve iodin tutma derecesine göre belirlenmektedir . Ayrıca bu araştırmacılar kendi indekslerine göre yaptıkları değerlendirmede histoloji sonuçları ile yüksek derecede korelasyon olduğunu bildirdiler (11).

Carriero ve meslektaşları da Reid ve Scalzi'nin çalışmasına benzer çalışmalarında; indeksin düşük derecede lezyonlar için zayıf ama iyi korelasyon sağladığını bildirdiler (12).

Benzer çalışmalar da olguların % 80'inde histoloji ile korelasyon olduğundan bahsetmişlerdir (13,14).

Bu çalışmada ; Reid indeksine göre yapılan skorlama sisteminin preinvaziv hastalığı tahmin etmedeki sensitivite,spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri ile lezyon üzerindeki spesifik bulguların displazi derecesi ile ilişkisi araştırıldı.

TEMEL BİLGİLER

1-KISA TARİHÇE:

Kolposkopinin keşfi 1925 yılında Alman bilim adamı Hinselman tarafından yapılmıştır. Hinselman yalnızca optik aletlerle servikal kanserin erken tanısının konabileceğine inandı ve gözle muayene bulgularının temelini koydu. (15). Hinselman invazif kanserin periferindeki preinvazif geç değişimleri bile tanımladı. Ayrıca o dönemlerde çok ilgi gören Lököplaki lezyonunun tanımı da ortaya koydu (15,16). Hinselman ayrıca lököplakinin histolojik muayenesinde küçük invazif karsinomanın olduğunu da gösterdi (17). Ardından Von Franque 1907 'de 8 lököplaki olgusunu tedavi etmeden takip etti ve 4 olgunun invazif karsinoma ilerlediğini gördü (18). İlerleyen zamanlarda lököplakinin orijinal squamöz epitelden de gelişebileceğini gösterdi. Ardından mozaizm denilen lezyonu tanımladı (19). Takip eden çalışmalarda Hinselman; mozaizm, punktuasyon ve lököplakinin maling transformasyonun kolposkopik belirteçleri olduğunu bildirdi (16,20).

1950 de Glatthaar kararsız epiteli atipik epitel ve yüzeysel karsinom şeklinde sınıflandırdı (21). Bunlar ılımlı ve şiddetli displazinin o dönemlerdeki modern konuşmalarıydı. Hinselman'ın öğrencisi olan Dietel ilk tanısı Hinselman ve ekibi tarafından konmuş 390 akantoik epitelin olduğu olgu serisini 23 yıl takip etti ve akantoik epitelin tek başına maling transformasyon gösteremeyeceğini kanıtladı (22). Bu durum kolposkopi çalışmaları için bir buluş niteliğindedir. Punktuasyon, mozaizm ya da lököplaki lezyonlarının çoğunun premaling anlam taşıyamayacağı gösterilmişti.

Şimdiki bilgilerimize göre; akantoik epitel matürasyon ve differansiyasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır ve orijinal squamöz epitelin regenerasyon sınırında da gelişebilir (23). Diğer olgularda ise akantok epitel atipik epitelin davranışına benzer davranış şekli gösterebilir (24).

Takip eden dönemlerde servikal karsinogenezisde metaplazinin rolünü Wespi ortaya koydu ve Wespi'nin konseptleri bugün hala geçerliliğini korumaktadır (25). Sitolojnin keşfinden sonra kolposkopini sitolojinin yerini alması umuldu, fakat bu olmadı. Wespi gibi yazarlar kolposkopinin sadece servikal karsinomun lokalizasyonunu belirlemede uygulanabileceğini savundular (25). 1954 ile 1960 yılları arasında Graz'in çalışmaları; karsinogenezi belirlemede en iyi sonuçların sitoloji ve kolposkopinin beraber uygulanması ile sağlanacağını gösterdi (26,27).

En sonunda kolposkopinin servikal kanser taramasında rutin bir metod olmadığı ve anormal smear sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla uygulanması gerektiği vurgulandı (23).

2-SERVİKS:

2.1. Anatomi:

Serviks uterusun en daralmış ve en kaudal kısmıdır. Erişkin nulligravidarlarda yaklaşık 2.5-3 cm uzunluğundadır. Normal anatomik pozisyonda servikal os vagen posterior duvara bakmaktadır.

2.2. Fizyoloji:

İntrauterin gelişimin son dönemlerinde dolaşımdaki yüksek östrojenden dolayı serviksin büyümesi hızlanır ve doğumda serviks korpus oranı üçe birdir. Doğum sonrası ise hızlıca serviks uzunluğu azalır. Üçüncü trimesterde endoservikal hücre şekli küboidal den uzun silindiriğe değişir. Mukoza stroma içine katlanarak kleft ve bezleri oluşturur. 28. haftadan itibaren endoservikal mukoza aşırı çoğalır ve konjenital eversiyon oluşur. Doğurganlık döneminde endoservikal bezler internal osun hemen altından external ossa kadar ulaşmaktadırlar.

Menopozdan sonra bu endoservikal mukoza kanalın yukarisına doğru yer değiştirir. (28). Kolumnar epitel ile squamöz epitelin birleşme yerine squamokolumnar bileşke denmektedir ve % 70 oranında etkoserviksde yer alır. Bu bileşke fetal dönem , adölösan ve ilk gebelik döneminde yer değiştirmektedir. Bu değişim süreci pH, östrojen ve progesteron düzeyinden etkilenmektedir. (1).

2.3. Histoloji:

2.3.1. Squamöz epitel:

Nonkeratiniz çok katlı yassı epitelidir. Bez içermez. Superficial, intermediate, parabazal ve bazal tabakalardan oluşmaktadır.

Bazal tabaka epitel rejenerasyonunu sağlar ve tek kat küçük silindirik hücrelerden oluşur. Parabazal tabaka büyük polihedral görünümlü düzensiz dağılımlı hücrelerden oluşmaktadır. İntermediate tabaka büyük büyük oval hücrelerden oluşmaktadır. Superficial tabakada östrojenik etki ile kornifikasyon oluşmaktadır. Superficial tabakada yassı uzun hücreler bulunmaktadır. Superficial ve intermediate hücreleri glukojenden zengindir. Squamöz epitel hormonal uyarıya yanıt verir. Gelişmi östrojene bağımlıdır. (29,30). Menopozdan sonra squamöz gelişim parabazal tabakaya kadar olur. Bu durum gebeliğin son dönemleri, erken postpartum dönem, GnRH analogları kullananlarda görülebilmektedir. (29,30,31,32). Menstrüasyonu takiben siklus ortasına doğru superficial hücrelerin intermedaite hücrelere oranı artar. Bu dönemde alınan smearda çoğunluka superficial hücrelere rastlanır. (30). Ovulasyondan sonra progesteron etkisiyle intermediate hücre sayısı artar. Bu dönemdeki hücreler büyük kümeler oluştururlar. Hücre sınırları net izlenmez. PNL oranı fazladır. Bu durum sitolojik incelemeyi zorlaştırır. (30). Mens döneminde ise bol eritrosit, endometrial hücreler görülür. Tüm bu açıklmalardan sonra sitolojik örnekleme için en uygun dönem siklus ortasıdır denebilir. (29).

2.3.2. Kolumnar epitel:

Tek tabakalı uzun, mukus salgılayan hücrelerden oluşmaktadır. Hematoksilen-eozin ile açık pembe boyanır. Bu hücreler kleft oluştururlar. Arada az miktarda silialı hücreler de izlenmektedir.(23). Ovulasyon öncesi mukus salgısı maksimum düzeydedir. (28).

2.3.3. Squamokolumnar bileşke:

Squamöz epitel ile kolumnar eptelin sınırırdr. Oriğinal squamokolumnar bileşke kadınların % 70' inde eksternal osdadır. Metaplazi sonrası oluşın yeni sınır ise yeni sqoamokolumnar bileşke denmektedir. Bu iki sınır arasında kalan alana Transformasyon zonu denir. Karsinognezisin en sık oluştuğu alan burasıdır (30,31,32,33). Neonatal dönemde annedeki hormonların etkisi ile ektropion gözlenir. Annedeki bu yüksek düzeydeki hormonlar anne adayında da ektropiona yol açar. Gebelikten sonra ektropion geriler. Menopoz sonrası azalan seks steroidlerinden dolayı ektropin geriler ve squamokolumnar bileşke endoservikal kanalın içine doğru çekilir. (34,35).

2.3.4. Squamöz metaplazi ve ascending iyileşme:

Squamöz metaplazi ile ilgili 2 ayrı teori öne sürölmüştür:

Subkolumnar rezerv hücrelerin metaplazisi sorasında gelişmektedir. Rezerv hücreler andiferansiye, yuvarlak ya da poligonaldır. Bu hücrelerin orijini konusunda tartışmalar vardır. Rezerv hücreler ürogenital sinüs epitelinin kalıntısından ya da silindirik hücre metaplazisinden ya da stromal hücrelerden gelişir. Coppleson ve Reid endoservikal mukozanın düşük vaginal pH' ya maruziyetinin metaplaziden sorumlu olduklarını öne sürmüşlerdir. Östrojenin vagina asidifikasyonuna neden olarak metaplazi sürecinde önemli rol oynadığını belirtmişleridir. Helman ve arkadaşları postmenapozal kadınlara yüksek doz östrojen uygulamasından sonra rezerv hücre hiperplazisi ve metaplazide önemli artış olduğunu ortaya koydular. Metaplazi başladıktan sonra epitel önce immatür tek katlı yası epitele ardından matür çok katlı yassı epitele dönüşür.

Squamöz epitelizasyon. Distal endoserviksin patolojik erozyonu olayı başlatır. Squamöz epitelizasyon Johnson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Ferenczy ve arkadaşları squamöz epitelin kolumnar epitel altına doğru büyüdüğünü, ve yüzeyi kaplayan silindirik epitelin maturasyon kaybına ve squamöz elementlerin çok katlı yassı hale dönüşmesine neden olduğunu göstermişleridir.

3-KOLPOSKOPİK MORFOLOJİ:

Kolposkopik bulguların yorumlanmasının en yararlı yolu kolpofotograflardır. Bazen aynı görüntü farklı histolojilerde görülebilir, bu paradoksta ancak histolojinin bilinmesi sorunu çözer (23).

3.1. Squamöz epitel:

Squamöz epitel yüzeyi düzgün olup gland açıklıkları ile kesintiye uğramaz (23). Reprodüktif dönemde genelde mat kırmızı renktedir. Bu soluk kırmızıdan pembeye kadar değişebilir. (23). Squamöz epitelde astik asit uygulamasından sonra renk değişimi gözlenmezken içerdiği yüksek glikojenden dolayı Schiller testinde kuvvetli iyot tutar.

3.2 Atrofik squamöz epitel:

Menopozdan sonra östrojen replasmanı yapılmadığı durumlarda epitel inceler, glikojen içeriği azalır ve stromal kan akımı azalır. Bu değişiklikler epitelin soluk görünmesine ve kapiller damar ağında incelmeye yol açar. Bu değişimler yaygın olabilir ya da adacıklar şeklinde olabilir ve bu durum iodiumun düzensiz alınımından dolayı alacalı görünüme yol açar (23). Yaşlılarda epitel glikojenin tamamen kaybına bağlı olarak açık kahverengi ya da sarı görünüm kazanır. (23). Epitelin incilmesi terminal damarları minör travmalara karşı daha hassas hale getirir ve bu durum subepitelyal hemoraji ve erozyonlara yol açar.

3.3. Kolumnar epitel:

Normal kolumnar epitel villöz görünümündedir. Tek katlı olduğundan dolayı altındaki vasküler yapılar daha belirgindir bu da epitelin renginin daha kırmızı görünmesine neden olur. Asetik asit uygulamasından sonra villöz yapı belirgin beyaz görünür (36).

3.4. Transformasyon zonu:

Nonspesifik kırmızı bir alan olarak görünür. Asetik asit uygulaması ile grimsi beyazımsı bir renk şeklinde görünür. Zon içinde gland ağızları ve küçük adacıklar şeklinde kolumnar epitel bulunur. (23). Orijinal squamöz epitelten sınırları net olarak ayırt edilemez. (23). Transformasyon zonundaki bez açıklıklarının olması, retansiyon kistlerinin olması ve kapiller ağların daha belirgin olması, kolumnar epiteli orijinal squamöz epitelten ayırt edilebilir. İmmatür ya da aktif metaplazi sürecindeki epitelin asetowhite olduğu ve anormal epitle karışması kolay olduğu için tanımak zordur. Copleason ve Reid metaplazinin kolposkopik olarak tanınabilecek üç aşamadan geçtiğini tanımlamıştır.

Stage 1: Kolumnar epitel villuslarının ışık geçirgenliği azalmıştır ve villuslar buzlu cam gibi görünürler.

Stage 2: Üzüm benzeri konfigürasyon kaybolmuş, komşu villuslar birleşmiş ve aralarındaki boşluk dolmuştur.

Stage 3: Villöz yapı tamamen kaybolmuş, ışık geçirgenliği giderek azalan yeni bir yüzey teşekkül etmiştir. Villusların birleşimi sonucu artık normal yassı hücreli bir epitel görünümü oluşmuştur.

3.5. Vasküler yapılar:

Squamöz epitelde ilk kez Koller ve Kolstad tarafından tanımlanan 4 kapiller tipi ayırt edilebilir. (37).

Saç tokası şeklinde kapillerler: Bu tipteki terminal vasküler yapılar, bir halka oluşturan, çekince kalibrasyondaki bir inen bir de çıkan daldan oluşurlar. Eğer yüzey epiteli çok ince ise kolposkopide tüm bir halkayı izlemek olasıdır. Ancak genellikle halkanın uç kısımları izlenir. Böylece kolposkopide yoğun ve düzenli olarak dizilmiş küçük noktacıklar olarak görülürler (36).

Ağ kapillerleri: Bazan yassı hücreli epitelin terminal kapillerleri birbirleri ile ağ şeklinde bağlantı yapan çok ince, oldukça düzensiz bir yapı oluşturabilirler. (36).

Çift kapillerler: Saç tokası tipindeki terminal kapillerlerin, halkalarının ucunda iki ya da daha fazla çıkıntı olduğu zaman bu terim kullanılır. Şekilleri, çatal, geyik boynuzu ya da yonca yaprağına benzyebilir. Bu tip görünüm çoğunlukla *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonlarında görülmektedir. (36).

Dallanma gösteren damarlar: Daha büyük yapıdaki terminal damarlar irregüler bir dallanma paterni gösterirler. Ancak düzenli şekilde dal verdikçe daha ince bir kalibrasyonlara ulaşır, ince bir ağ yapısı ile sonlanırlar. Sadece transformasyon zonunda izlenirler. Özellikle retansiyon duvarlarında ya da gland ve yarıkların ağızlarında izlenirler. Orijinal yassı hücreli epitel; tipik olarak düzgün pembe görünümü ile karakterizedir. Şayet yüzeyi temizleyip SF ile ısıtılırsa tipik aç tokası şeklindeki kapillerler kolaylıkla izlenebilir. (36).

4-ANORMAL KOLPOSKOPİK MORFOLOJİ:

4.1. Lökoplaki:

Lökoplaki genellikle çıplak gözle görülebilir. Bazen kolposkopi gerekebilir. Histolojik olarak lökoplaki parakeratoz ve gerçek keratinizasyona karşılıktır, ama bu kolposkopik olarak saptanamaz. Kolposkopik olarak yama tarzı beyaz düzenli görünüm parakeratoza karşılık gelirken, hiperkeratoz kalın düzensiz yüzeyli plaklar şeklinde izlenir. (23). Eğer keratin tabakası tamamen ortadan kaldırılırsa alttaki epitelin sıklıkla punktuasyon gösterdiği görülür.

Hinsellman bunu zemin lökoplakisi olarak tanımamıştır (15-38). Lokoplaki transformasyon zonu içinde ya da dışında olabilir. Dışında olduğunda; orijinal squamöz epitelden köken almaktadır. Lökoplaki ile ilgili önemli bir husus; alttaki epitelin kolposkopik olarak tahmin edilememesidir (23). Topografik çalışmalar göstermiştir ki; tedavi gerektiren lökoplakiler transformasyon zonu dışındakilerdir ve bunların % 38 i CIN, % 62 si bening akantotik epiteldir.

4.2. Anormal vasküler görünüm:

Garip dağılımlı kaba dallanmalar yaparlar. Gelişimlerinden tümör anjiogenezis faktör sorumludur. Neoplastik dokuyu hızlı beslemek için hızlı proliferere olurlar. Sistemik olmayıp düzensiz dallanmalar gösterirler. (39). Kolposkopide değişik çaplarda asimetrik görünürler. Epiteli kaplayan birkaç hücre tabakası ile yüzeyel

olarak doğarlar. Genellikle horizontal olarak seyrederek. Sıklıkla kısa dallanmalar yaparlar. İmmatür metaplazi ve karsinom bulgusu olabilirler. Görüldüğünde biyopsi yapılması zorunludur. (39). İnterkapiller mesafe ortalama 50 ile 200 mikrometre arasındadır. Displazi ağırlaştıkça mesafe artar. CIN I de ortalama 200 mikrometre iken, CIN II de 450-500 mikrometreye varabilir. (36,37,40).



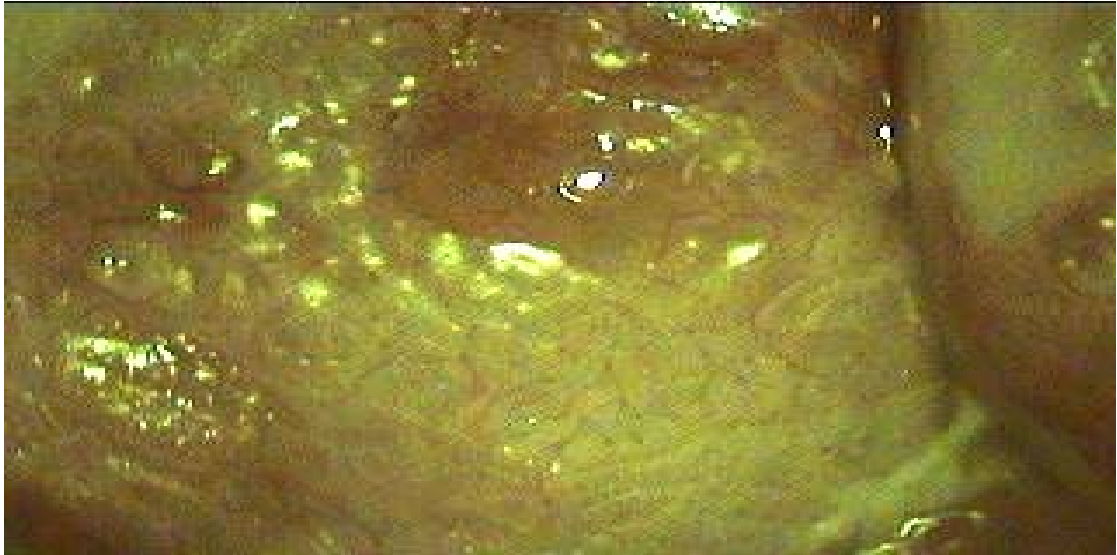
Resim 1: Yeşil filtrede atipik vasküler yapıların görünümü

Puntuasyon: Puntuasyon, lökoplakinin keratin tabakası altında oluşabilir. Genellikle puntuasyon bez açıklıkları, nabotian folikülleri ya da transformasyon zonunun diğer bulgularının olmadığı üniformite gösteren yüzeylerde görülür. Puntuasyon derecesi alttaki epitel anormalliğın derecesi ile paralel olarak değişir. (23). Puntuasyonun tipi kolposkopik değerlendirmede karar verdirici değere sahiptir. Pratikte tanısal değeri olan 2 tip puntuasyon vardır. İnce ve kaba puntuasyon. Her zaman mümkün olmasa da 2 tip arasında ayırım yapmayı sağlayan iyi tanısal kriterler vardır. Bu bulgular her zaman şüphe ile karşılanmalı ve biyopsi alınmalıdır.

Genellikle ince puntuasyon eşit derecede ince mozaizm ile beraberdir. İnce fokal puntuasyonlar enflamasyon nedeni ile olabilir, fakat iodin testinden sonra bu alanlar iodin tutarak sınırları kaybolur.

Kaba punktuasyonda peteşiler daha belirgindir ve aynı zamanda geniş şekilde yayılmıştır. Asetik asit uygulamasından sonra kaba punktuasyonlar onu çevreleyen yüzey epitelinden belirgin farklı şekilde görülür.

Mozaizm: İnce ve kaba olmak üzere ikiye ayrılır. İnce mozaizm keskin sınırlardan oluşmaktadır. Asetik asit uygulamadan önce görünüm nonspesifik olabilir ama bez açıklıkları ve retansiyon kistleri yoktur. Asetik asit uygulamadan sonra gri beyaz renk değişikliği belirgin görülür ve sınırlar netleşerek kan damarları daha az şüpheli olur. (23). Mozaizm soluk kırmızı çizgilerden oluşan bir ağ tarafından belirlenir. Genellikle mozaizmin ince ya da kaba olduğunu sınıflamak zor olup bu lezyonlar genellikle LGSIL tarafından oluşur.



Resim 2: Mozaizm

Kaba mozaizm mozaik paternin oldukça belirgin şekilde irregüler formu ile karakterizedir ve fissürler oldukça belirgindir. Transformasyon zonu dışında orijinal squamöz epitelde bulunabilir. İzole bölgelerde de görülüp diğer lezyonlarla beraberlik gösterebilirler. Diğer lezyonlarla beraber olduğunda daha periferde yerleşik olan lezyonlar genelde LGSIL ya da sadece akantotik epitelidir. Topografik çalışmalarda mozaizm ya da punktuasyon % 84 oranında transformasyon zonu dışında görülmüştür.

Transformasyon zonu dışındakilerde % 70 benign akantotik epitele % 30 CIN a karşılık gelir. Transformasyon zonu içinde ise %80 CIN görülür (41).

4.3. Atipik Transformasyon zonu:

Atipik transformasyon zonu terimini; lökoplaki,, punktuasyon ve mozaizm gibi tüm anormal kolposkopik bulguları pratik olarak gösteren kapsayıcı bir terim olarak kullanmak yanlıştır. Çünkü bu lezyonlar transformasyon zonu dışında da yer alırlar. Transformasyon konseptini tüm kolposkopik lezyonlar için genişletmek mümkündür, çünkü tüm atipik epiteller kolumnar ya da orijinal squamöz epitel olsun transformasyon nedeniyle oluşur. (23). Transformasyon zonu terimini kolumnar epitelin squamöz epitele dönüşüğü alanlar olarak anlamak gerekir (23). Bu alan ektopinin varlığı ile karakterizedir. Aksine squamöz epitel içinde gerçekleşen potansiyel değişimler tahmin edilemez. Bu nedenle servikal kanserin bir atipik transformasyon zonundan kaynaklandığı terimi yanlıştır. Herhangi bir yanlış anlamadan kaçınmak için “beyaz epitelle” eş anlamlı “atipik transformasyon zonu” terimi kullanılmaya devam edilmektedir (21,42,43). Beyaz epitel,mozaizm, punktuasyon ya da lökoplaki göstermez ve genellikle bez ağızları hatta retansiyon kistleri içerir.

Beyaz epitel genellikle normal transformasyon zonu gibi olmasına rağmen bir çok önemli farklılıklar gösterir. Bu nedenle transformasyonun belirteçleri (örneğin bez ağızları, retansiyon kistleri, rezidüel kolumnar epitel adaları) açısından squamokolumar bileşke ile benzerdir fakat aşağıdaki özelliklerden bir ya da daha fazlası ile normalden ayrılır. (42).

Asetik asit uygulaması öncesindeki sarı-kırmızı donuklaşan renk değişimi vardır.

Asetik asit uygulaması ile kırmızıdan beyaza olan renk değişimi daha belirgindir.

Bez açıklılarının daralması

Ara sıra zengin vaskülarite ile birlikte nadiren atipik damarların gözükmesi

İyoin uygulamasından sonra çevresinin sınırlarını belirginleştirecek kadar hafif sarı renkte boyanma

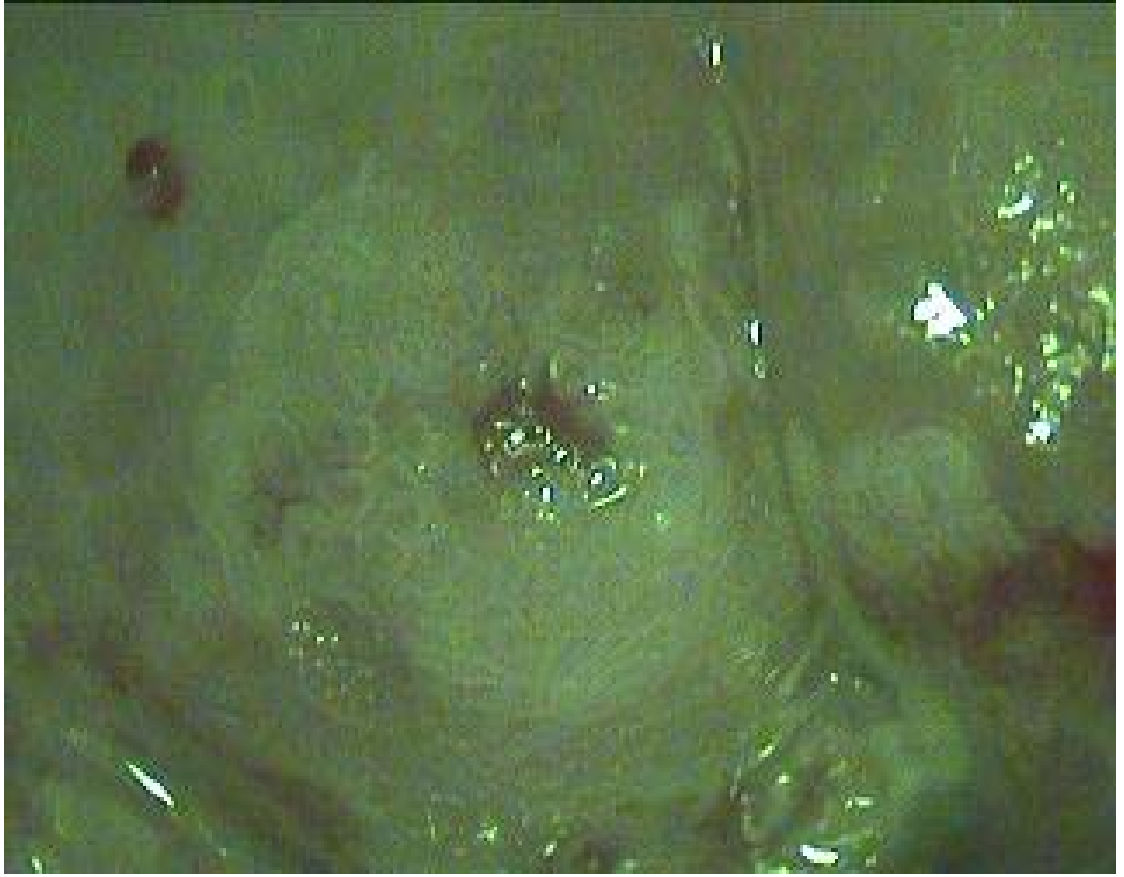
Bu kriterler daima atipik epitel gelişimini göstermez. Transformasyon sadece hafif keratinizasyon ve uzamış stromal papilla olmadan akantotik epitele dönüşebilir ve bu nedenle kolposkopik olarak keratoz, mozaizm ya da punktuasyon gözlenmeyebilir. Normal ile karşılaştırıldığında akantotik epitel daha belirgin renk değişikliği gösterir ve orijinal squamöz epitel ile olan sınırı daha belirgindir. Bu farklılıklara rağmen her zaman kolposkopik olarak akantotik epitel ve CIN ayırımını yapmak mümkün değildir.

4.4. Göze çarpmayan İodin sarı bölgeler:

Kolposkopik muayenede iodin test kullanılırsa ve eklenirse iyi sınırlanmış iyot sarı alanlar görülecektir. Bu iodin sarı alanlar diğer lezyonlarla beraber olabilir. Kolposkopik olarak göze çarpmayan iyoın sarı alanlar genellikle beninig akantoik epitelden oluşmaktadır. Bu alanlarda neoplazi riski düşüktür. (23).

4.5. Erken invazif karsinom bulguları:

Stroma içine yalnızca milimetrik boyutta ulaşmış karsinom koloskop ile görünmeyebilir. Bu alanlar daha çok CIN içerirler. Erken invazif karinomun kolposkopik bulguları indirektir. Erken invazif karsinom ihtimali lezyonun genişliği ile paralel olarak artar. Bununla beraber değişik tipte lezyonlar bir arada olduğu zaman erken invazif karsinom riski de artmaktadır. Atipik vasküler yapılar olduğunda invazyon şüphesi vardır. Tamamı küçük olup kötü vaskülarite gösteren lezyonlar invazif olabilir. Şaşırtıcı olarak; kolposkopik bulguların çok az olduğu erken invazif karsinom vakaları da vardır. Mikroinvazif karsinomanın belirlenmesi lezyonun genişliği ve lokalizasyonuna bağlıdır. Erken mikroinvazif karsinom tamamen endoservikal kanal içinde ise herhangi bir bulguya rastlanmayabilir. Atipik damarların fokal toplanmasıyla karakterize ektoservikal lezyonlar yüksek derecede mikroinvazif karsinom riski taşırlar. Atipik damarlar daima irregüler özelliktedirler ve kanamaya yatkındırlar. Bir miktar geniş vasküler yapılar lezyon dışında önemsiz çaprazlanmalar yapabilir ya da polipoid yapılar oluşturabilir. Eğer lezyon endoservikal kanala doğru gelişim gösteriyorsa kolposkopik olarak tanısı güçtür ama imkansız değildir. İnvazyonu tahmin edebilme ancak olgulardan alınan konizasyon spismenlerindeki histolojik ile kolposkopik bulguların dikkatli retrospektif analizi ile mümkündür (23).



Resim 3: Mikroinvazif karsinom olgusu; asetowhite epitelde mozaik pattern.

4.6. İnvazif karsinoma:

Ektoserviksteki invazif karsinoma çıplak gözle görülebilir. Tümör tamamen endoservikal kanal içinde olsa dahi kolposkopiyle görülebilir. Büyük tümörlere bağlı olarak ektoserviks görünümü bozulur. Ekzofitik lezyonlar geniş mantarsı tümörler gibi vaginaya sarkabilirler. Tersine endofitik lezyonlar sadece kırmızı ya da beyaz aşınmış alanlar olarak görülebilirler. Bunlar yüzeysel papiller yapıları ve atipik damarları sayesinde tanınabilirler. Yüzeyi ülser ve düz endofitik karsinomun çıplak göz ya da kolposkopiyle tanısı güç olabilir. Bu tip olgularda palpasyon ve Chrobak's saund'un kullanılması ayırıcıda değerli bilgiler verir. İnvazif karsinoma kısmen endofitik kısmen ekzofitik görülür. Çoğu eksternal oşa yakın yerleşmeye eğilimlidirler. Yüzeysel invazif karsinomlar sıklıkla karnıbahar gibi düzensiz yarıkların olduğu yüzeysel görünüme sahiptirler. Eğer papilla bir derceye kadar düzenli görünüme sahip ise ektopi ile karıştırılabilir. Ülerasyon ve doku harabiyetinin derecesi çoğu büyümüş tümörlerde daha belirgindir. Bazen tümör sapsız ya da düz papilla şeklinde görülebilir.

Chrobak's saund'un kullanılması ve vasküler yapısı sayesinde benign papilladan ayırt edilebilir. Bir keratotik yüzey ile endofitik tümör daha ileri bir tanısal problem gösterebilir. Keratotik lezyonlardan biyopsi alınması ile hatalardan kaçınılabılır.

Keratotik lezyonun histolojik doğasının kolposkop ile tahmini daha zordur, çünkü epitel keratin tarafından maskelenmiştir.

İnvazif karsinom olguları atipik vasküler yapıların tanınması için iyi bir fırsattır. Bu asetik asit uygulamadan önce kuru bir gaz ile serviksin dikkatli bir şekilde temizlenmesiyle olur. İnvazif lezyonlar asetik asit uygulaması ile daha belirgin olurlar(23).



Resim 4: İnvazif karsinom: vegetan kitle

4.7. Adenokarsinoma insitu ve mikroinvazif adenokarsinoma:

Adenokarsinoma in situ ya da mikroinvazif adenokarsinom düşünülürken kolposkopik bulgu yoktur. (44). Çünkü bu lezyonlar genellikle CIN la beraber görülür ve CIN in içerdiği kolposkopik değişimler izlenir. Ayrıca atipik glandüler epitel genellikle glandin kriptalarına lokalizedir. Yüzeysel olduğunda sıklıkla fragildir.

Bir dereceye kadar geniş olan mikroinvazif adenokarsinoma nadiren kolposkop ile görülebilir fakat bu durumda squamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmesi güç olabilir. (23).

4.8. Kondilomatöz lezyonlar:

Serviksdeki düz kondilomatöz lezyonların tanımı kolposkopi için kritik idi (46,47). Kolposkopik kolpitin anlatımı kolposkopik tanıya yeni bir boyut kattı. Kondiloma accuminata genellikle kolposkopik olarak kolayca tanınır. Eksternal osdan izoledir, bununla beraber ekzofitik karsinomla karışabilir. Bu ikisini ayırmada Chrobak's saund yararlı olabilir. Yüzeysel kondilomatöz lezyon klasik olarak papiller yapıdadır. Yapısal detayları keratin tarafından maskelenebilir.

Kondilomların renkleri keratinizasyonun derecesine göre değişir ve açık kırmızıdan beyaza kadar değişen renklerde görülebilir. Kondilomlar sıklıkla multipl olup değişik boyutlardadırlar.

Daha yüksek büyütmelelerde kondilom içindeki damarlar virgül, tırbüşon ya da boynuzsu şekilde görülebilir ve bunlar göreceli olarak geniş çaplarından dolayı malignite şüphesi uyandırabilirler. Düz ve pürüzsüz olanlar hiperkeratozisin bir sonucu olarak tipik inci gibi görünme eğilimindedirler. Tipik ve atipik kondilomlar arasında şüpheli kriterler ortaya konmamıştır (47). Kaba mozaizm ve punktuasyon hem CIN hem de akantoik epitelde görülebilir. Schiller testinde; kondilomatöz lezyonlar ve aynı lezyonun yüzeyi farklı iyot tutma eğilimindedirler. Bu durum fokal keratin üretiminden kaynaklanabilir. Bu nedenle iyot tutulumu noktasaldır. Benzer görümlü kondilomatöz ve nonkondilomatöz lezyonları anlayabilmek için Reid ve arkadaşları subklinik HPV enfeksiyonunu destekleyen bir sınıflama önerdiler (45). Arada bir kondilomatöz lezyonda depo edilen glikojenin derecesine göre iyodin pozitif mozaizm ya da punktuasyon tanımlandı. Bu tablonun daima kondilomatöz lezyonlardan dolayı olup olmadığı ve tipik olup olmadığı açık değildir. Ne olursa olsun uzun stromal papilla ile ilişkili glikojen içeren epitel tarafından oluşturulan mozaik gibi lezyonlardır. Bunlar düz kondilomların karakterlerini gösterirler. İyodin pozitif lezyonlar; iyot uygulamasından önce inci benzeri yüzeylerinden başka nonspesifik bir şekilde de görülebilirler.

5-KARIŞIK KOLPOSKOPİK BULGULAR:

5.1. İnflamatuvar değişiklikler:

Vaginanın diffüz inflamasyonu nonspesifik kolposkopik görünüme sahiptir. Kapiller dilatasyonun eşlik ettiği stromanın yamalı infiltratif inflamasyonundan dolayı bazı fokal lezyonların görünümü önem kazanır. Tanısal güçlükler focusla daha büyük olduklarında ortaya çıkarlar ve kolayca ayırt edilebilirler. Trikomonal enfeksiyon görüntüsü tipik köpük şeklinde görülür. Sekresyonlar uzaklaştırıldığında çok sayıda kırmızı nokta görülebilir. İnflamatuvar fokuslar serviks yüzeyinde dağılmışlardır. Asetik asit uygulamasından sonra bu kırmızı noktalar beyazımsı renk alırlar. Squamöz epitel inflamasyondan dolayı daima gevşektir. Epitelin hasarlanması glikojenin kaybına neden olabilir, bu durumda iyodin test negatif olabilir.

İnflamatuvar değişikliklerde iyodin test sonucu tipik olarak leopar derisi şeklinde kendini gösterir. Çilek servisitisi uniform 5 mm genişliğinde kırmızı noktasal görüntüyle karakterizedir. Bu değişiklik de genellikle Trichomonas vaginalis enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. İnflame alan daima iodin negatiftir ve marjini belirsizdir. Çoğu olguda vagina da tutulmuştur(23).

5.2. Polip:

Polipler endoservikal kanal içinde, daha uzak yerleşimli olsalar dahi kolposkop ile rahatlıkla görülebilirler. Kolpokopide hedef polipleri belirlemek ve onların yüzey değişimlerini genel kolposkopik kriterlere göre değerlendirmektir. Polip squamöz epitelden gelişebilir, bu durumda tipik üzüm benzeri görüntüsü ile tanınacaktır. Çok sıklıkla polip düzgün yüzeyli squamöz epitel ile örtülür. Poliplerin sınırları belirgindir. Nadiren epitel atipik olabilir ve kolposkopik değişiklikleri serviksin diğer bölgelerindeki atipik değişimlerine uyar. Polip tek ya da çok sayıda olabilir. Ektopi, transformasyon zonundan ya da serviksin diğer herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir. Ara sıra kanayan polipoid yapılar görülebilir ve bunlar endometrial kanserin ya da vagene sarkan myomların habercisi olabilirler(23).

5.3. Konizasyon sonrası değişimler:

Konizasyon sonrası serviks squamöz epitel ile kaplanır ve düzgün görünümüne sahiptir. Squamokolumnar bileşke eksternal osda tekrar belirir. Bazen konizasyon sonrasında gelişen skar dokusu açık bir şekilde ektopiye benzer bir çıkıntı yapabilir ve bu durum diğer anomalilerle karıştırılabilir.

Fakat bu durumda alanın Schiller testi ile kahverengi benzeri lekelendiği görülür. Epitel altındaki skar dokusundan dolayı lekelenme ince bir şekilde görülür. Bu durum stromanın kolposkopik görünümüne nasıl etki edebileceğinin iyi bir örneğidir. Konizasyondan altı hafta sonra skar yayılabilir. LEEP konizasyondan sonraki değişiklikler de soğuk konizasyon değişikliklerine benzerdir. Takip eden kolposkopilerde doğru teknik ile squamokolumnar bileşke görülebilir. Laser vaporizasyon teknikleri ile mükemmel kozmetik sonuçlar elde edilir. Eksik konizasyondan kaynaklanan rezidüel lezyonlar yeni oluşmuş eksternal os bölgesinde takip eden kolposkopik muayenede saptanabilir. Sturmdorf sütürü kısmen kötü kozmetik sonuca yol açtığı için konizasyon sonrası uygulanması terkedilmiştir.

6. ENSTÜRMENTASYON:

6.1. Kolposkop:

Modern kolposkoplar 6 ile 40 kat büyötmeye izin verebilen mercek sistemi ile ışık sisteminden oluşmaktadırlar (15). Modern ışık kaynakları tungsten ya da halojen ışıklardır. (36,37). Yeşil filtre kırmızı ışığı emerek vasküler yapıların siyah görünmesini sağlar. Kolposkopideki en önemli aksesuar yapı fotoğrafılama ya da video ünitesidir.

6.2. Spekulum:

Vagina boyutlarına göre değişik boyutlarda seçilebilirler. Uygun bir servikal ve vaginal görüş sağlanmalıdır. Bu amaçla vaginal retraktörlerde seçilebilir.

6.3. Endoservikal spekulum:

Bu enstürman yalnızca endoservikal kanalın görüntülenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle multipar hastalarda en yararlı enstürmanlardandır.

6.4. Biyopsi forsepsleri:

Kevorkian, Tischler-Morgan, Mini-Townsend gibi forsepsler bulunmaktadır. Ayrıca endoservikal kanal küretajı için değişik çap ve uzunlukta keskin küretler de bulundurulmalıdır.

6.5. Tenakulum ve polip forsepsleri:

Servikal biyopsi yapıldığında bazen serviksin fiksasyonu gerekebilir. Bu amaçla tenaculum kullanılmaktadır. Ayrıca polip eksizyonu için de tenaculum ihtiyacı olabilir.

6.6. Chrobak's saund:

Düz ektoservikal ülserler, papillomalar ve invazif kanser arasında şüphe olduğunda kullanılmaktadır. Araç ince bir prop ile topuz baştan oluşur. Normal doku ya da bening tümörler ile temasta elastik bir dirençle karşılaşılır. Bununla beraber yumuşak maling dokuya batar. (23).

6.7. Diğerleri

Sitoloji için ayre spatulası ve endoservikal fırça

Pamuk ya da kare gaz

Schiller solüsyonu

Asetik asit solüsyonju

Monsel solüsyonu

7. KOLPOSKOPİK MUAYENE TEKNİĞİ:

7.1. Pozisyon:

Hasta litotomi pozisyonunda yatırılır. Spekulumlarla serviks ve forniksler açığa çıkarılır.

7.2. Smear alınması:

Smear muayeneye başlarken ve asetik asit uygulamadan alınmalıdır. Yaklaşık 5 günlük vaginal duş yapılmamış olması ve lokal tedavi uygulanmamış olması tercih edilir. (23). Smear kolposkopi rehberliğinde asetik asit uygulamadan kolposkopide görülebilir bir anormal lezyon ya da transformasyon zonundan alınabilir. Fakat tüm serviksin örnekleme tercihi edilmektedir. (23).

7.3. Direkt bakış:

Serum fizyolojik ile ıslatılmış bir gaz ile serviks nazikçe mukustan temizlenir. Önce çıplak gözle sonra kolposkop ile serviks vizüalize edilir. Multipar serviksin dudakları ters çevrilmeli bu sayede endoservikal kanalın aşağı kısmı görülmelidir. (23). Direkt bakışta renk değişiklikleri, normal doku ile lezyonlar arasındaki yüzeyel kontur ya da marjinler dikkatlice kaydedilmelidir.

7.4. Yeşil filtre ile bakış:

Vasküler yapıların daha net incelenmesini sağlar. Atipik damarlanmanın olup olmadığı araştırılır. Yöntem daha zor olmasına karşın, tecrübeli bir kolposkopist asetik asit testine göre daha yüksek oranla histolojik değişimi tahmin edebilir. Bu yöntem Kolstad tarafından geliştirilmiştir. (37).



Resim 4: Yeşil filtrede vasküler yapıların görülmesi

7.5. Asetik asit testi:

Hinselmann servikal mukustan kurtulmak için % 3 lük asetik asit kullanmıştır (48-49). Asetik asit mukus aglütinasyonuna neden olarak ortamdan uzaklaştırır. Serviksin temizliği kolposkopik muayenenin kalitesini artırdığı söylenmiştir. (23). Asetik asit kolumnar epitelin şişmesine neden olarak beyaz üzüm benzeri şekle dönüşmesine yol açar. Ayrıca anormal transformasyon zonu lezyonlarının da tanımlanmasına yardımcı olmaktadır (50). Asetik asitin etkisi hücrenin içerdiği nükleer protein miktarına bağlı olduğundan ve anormal beyaz epitelde daha yüksek oranda protein olduğundan bu epitelde maksimum oranda asetik asit tutulumu olacaktır. Böylece ışığın geçişi engellenmiş olacaktır. Asetik asitin patolojik epiteldeki etkisi kolumnar epitelde olduğu kadar hızlı değildir. Asetik asit uygulaması sonrası görülen beyaz epitel lökoplaki ile karıştırılmamalıdır. Asetik asit olmadan kolposkopik muayene tamamlanamaz (23).



Resim 5: Asetik asit uygulanmasından sonra izlenen asetowhite epitel

7.6. Schiller testi:

İyodin testi ilk kez 1929 'da Schiller tarafından tanımlanmış ve kullanılmıştır (49,51,52). O zamandan beri hala kullanılmaktadır. Testin önemi hala tartışmalı olup bazı tecrübeli kolposkopistler tarafından kullanılmamaktadır. Glukojeni yoğun miktarda içeren normal squamöz epitel tarafından tutulur, fakat kolumnar epitel ile anormal epitel tarafından tutulmamaktadır (36,37,53).



Resim 6: Schiller testi sonrası iodin negatif kolumnar epitel

7.7. Kolposkopik bulguların dökümantasyonu:

Kolposkopta bulunan bir fotoğraf makinesi ya da videokolposkop ile bulgular arşivlenmelidir.

7.8. Biyopsi:

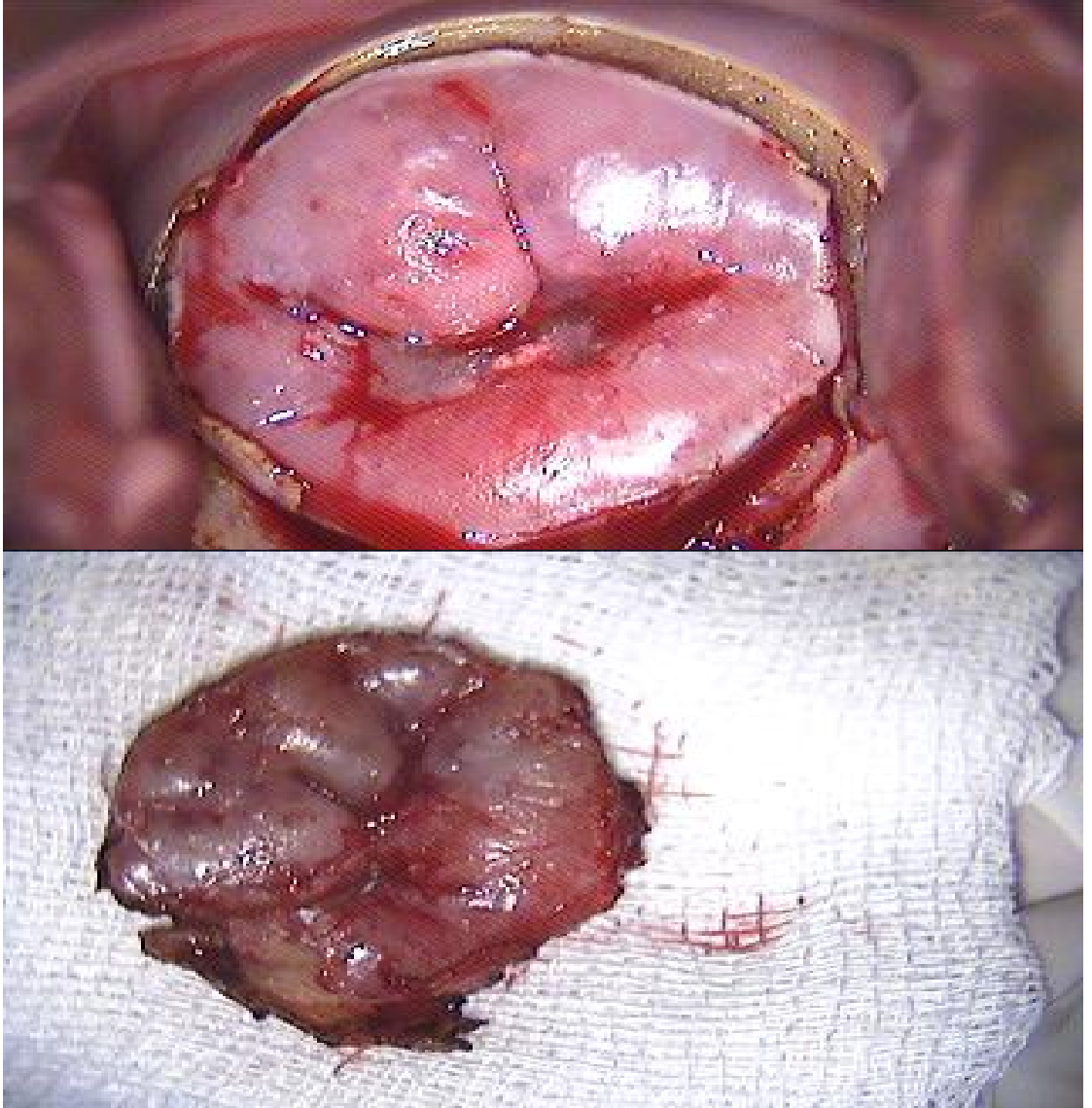
Yalnızca kolposkopik muayene sonrasında biyopsi alınmalıdır. Bu lezyonun genişliğine göre punch biyopsi, LEEP ya da endoservikal küretaj şeklinde olabilir.

7.9. Punch biyopsi:

Kolposkopik kontrol altında biyopsi yapılacak alana doğru biyopsi forsepsi yönlendirilir. Kolposkopik muayenenin hedefi biyopsi alınacak hedefi belirlemedir (23).

7.10. Loop diathermy excision:

Bu teknik sayesinde tanımlanan lezyonun tam eksizyonu ile tedavisi mümkün olabilmektedir. Hekime tek seferde gör ve tedavi et şansı tanımaktadır. Kesme ve koagülasyon aynı anda sağlanmaktadır. (54,55,56). İşlem genel ya dalokal anestezi gerektirir. İşlem sonrası hemostaz için top başlı elektrod ile sağlanır.



Resim 7: LEEP işlemi ve işlem sonrasında spesimen

7.11.Endoservikal küretaj:

Daha çok squamokolumnar bileşkenin yukarısındaki şüphe edilen anormallikleri yakalamak için uygulanmaktadır (57,58). İşlem ağrılıdır, hasta bu konuda uyarılmalıdır.

8. KOLPOSKOPİ ENDİKASYONLARI :

1. Anormal smear sonucu olan olgular
2. HPV pozitif kadınlar
3. Vulvar, vaginal ya da servikal kondilomu olan kadınlar
4. Serviksin muayenesinde klinik şüphe varlığında
5. Postkoital kanaması olan kadınlar (3).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya; Bethesda servikal sitoloji sınıflama sistemine göre servikal smear sonucu anormal olan (ASC-US ve üzeri) 82 hasta katıldı. Hastaların tamamına kolposkopik muayene yapıldı. Kolposkopik muayene sonucu yeterli olup lezyon izlenen olgulardan biyopsi yapıldı. Kolposkopik muayenesi yetersiz olan, ya da yeterli kolposkopik muayene olduğu halde lezyon izlenmeyen hastalardan rastgele dört kadran servikal biyopsi ile beraber endoservikal doku örnekleme de yapıldı. Kolposkopik muayenede histolojik tahmin Reid İndeksi kullanılarak yapıldı. Kolposkopik histoloji tahmini; negatif, LGCIN (low grade servikal intraepitelyal neoplazi), HGCIN (high grade servikal intraepitelyal neoplazi) ve invazif kanser şeklinde sınıflandırıldı. Histolojik sonuçlar da aynı şekilde negatif, LGCIN, HGCIN ve invazif kanser şeklinde bildirildi. Buradaki patoloji sonucunda LGCIN CIN 1'in, HGCIN ise CIN 2 ve 3'ün karşılığı olarak tanımlandı. Kolposkopik histoloji tahmini ile biyopsi sonuçları karşılaştırılarak kolposkopinin anormal servikal sonucu olan hastalardaki histoloji sonucunu tahmin edebilme sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değeri ile kolposkopik tahmin ile nihai histolojik tanı arasındaki korelasyon araştırıldı. Ayrıca lezyonda spesifik bulgular ile artmış Reid indeks derecesi ile şiddetli displazi ya da invazif kanser arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara smear sonuçları ile bu sonuçların araştırılması için smear sonucuna göre mevcut seçenekler, konulan histolojik tanı, tedavisi ile takibi ve bu araştırma konusunda gerekli bilgiler verildi. Tüm hastalardan onam alındı.

Çalışmadaki amaç Reid İndeksine göre belirlenmiş kolposkopik lezyon tahmini ile kesin histolojik tanı arasındaki uyumu belirlemektir. Bunun için McNemar-Bowker test ile Cohen Kappa değeri ölçüldü. Reid İndeksi kullanılarak yapılan kolposkopik muayenenin lezyonu tahmin etmedeki Sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer araştırıldı.

Özellik	0 puan	1 puan	2 puan
Asetowhite alanın rengi	Düşük boyanma Transparan görünüm	Parlak yüzeyle Gri –beyaz	Donuk İnci beyazı
Lezyon marjini ve yüzey konfigürasyonu	Çentikli, pürüzlü, annuler lezyonlar Belirsiz sınırları olan flat lezyonlar lezyon	Konturları düzgün olan lezyonlar demarkasyon hattı olan	Yuvarlak, internal
Damarlar	Uniform düzgün damarlar Kötü şekillenmiş ince mozaizm ya da punktuasyon ya da mikropailer ve mikrokondilom	Damar görülmemesi Kaba mozaik ya da punktuasyon	İyi tanımlanan
İodin ile boyanma	Pozitif iodin alınımı	Kısmi iodin alınımı	Negatif

Tablo 1: Reid indeks skalası

Skor0-2: CIN 1

Skor 3-4: Overlap CIN 1-2

Skor 5-8: CIN 2-3

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Mc Nemar testi kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük.. vb hesaplamalarda tanı tarama testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

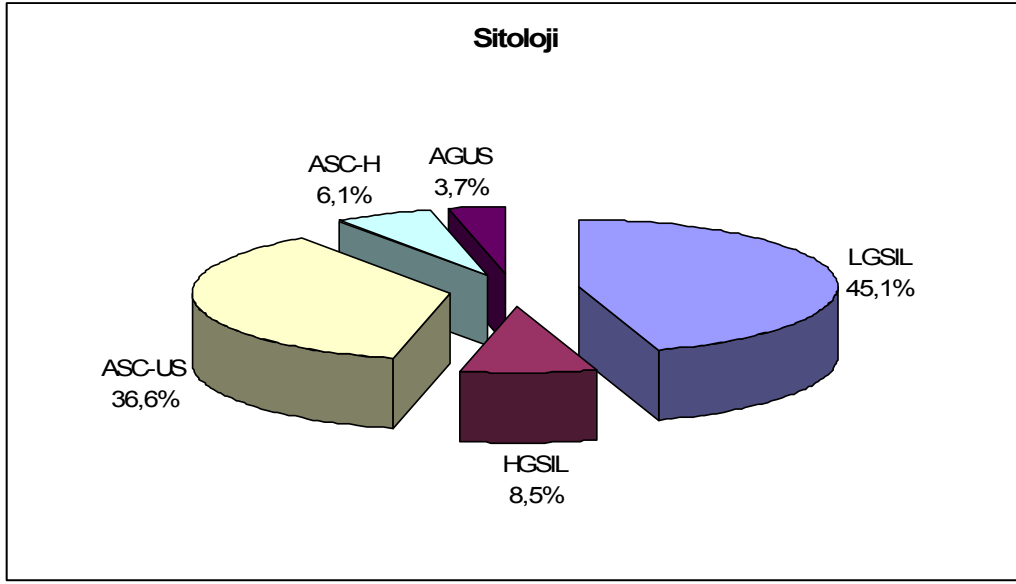
BULGULAR

	Min-Max	Ort±SD (Medyan)
Yaş	22-70	41,32±11,37
Gravida	0-7	2,28±1,45 (2)
	n	%
	LGSIL	37 45,1
	HGSIL	7 8,5
Sitoloji	ASC-US	30 36,6
	ASC-H	5 6,1
	AGUS	3 3,7

Tablo 2: Olguların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Olguların yaşları 22 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama yaş 41.32±11.37'idi; gravida sayıları da 0 ile 7 arasında değişmekte olup ortalaması 2.28±1.45, medyanı 2'idi.

Olgularda sitoloji incelendiğinde; %45.1'inin (n=37) LGSIL, %8.5'inin (n=7) HGSIL, %36.6'sının (n=30) ASC-US, %6.1'inin (n=5) ASC-H, %3.7'sinin (n=3) ise AGUS olduğu görülmektedir.



Şekil 1: Sitoloji dağılımı

Olguların %96.3'ünde (n=79) kolposkopik muayene yeterli durumda iken, %3.7'sinde (n=3) yetersizdi.

Olguların %81.7'sinde (n=67) asetowhite epitel izlenirken, %18.3'ünde (n=15) izlenmedi. Asetowhite epitelin izlendiği lezyonlarda demerkasyon hattı incelendiğinde olguların % 46.8 inde (n=30) düzgün bir demerkasyon hattı izlenirken; % 53.2 sinde (n=34) lezyonun sınırları düzensiz konturlu izlenmiştir.

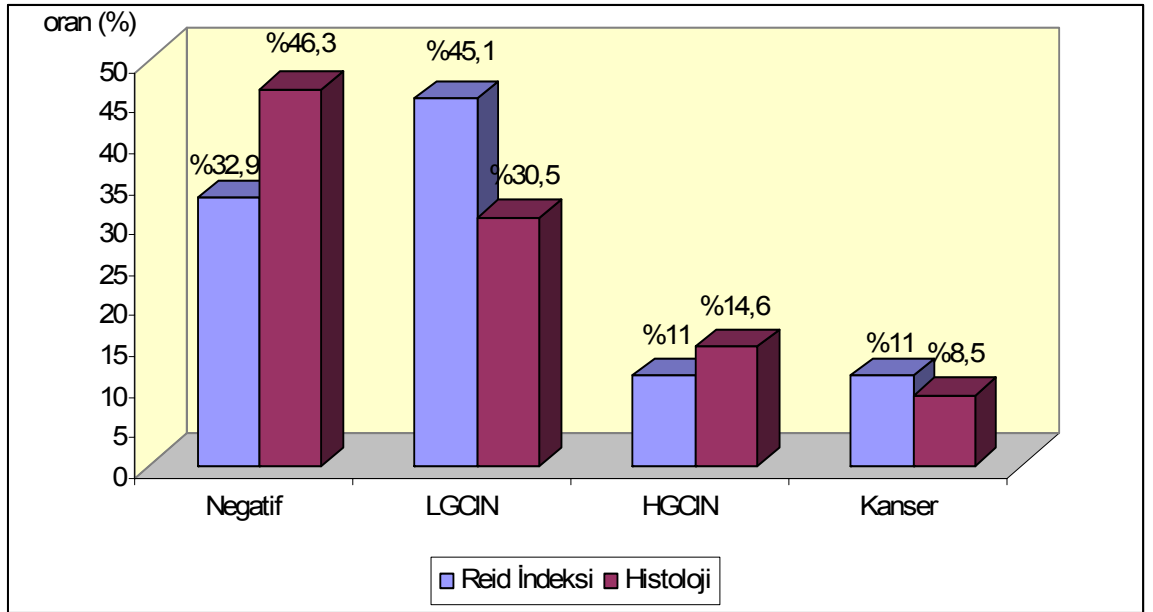
Tüm popülasyonda gerek lezyon üzerinde, gerek transformasyon zonunda ve yetersiz kolposkopi olan olgularda ise ektoserviksdeki vasküler yapılar incelendiğinde; %23.2'sinde (n=19) atipik, %61'inde (n=50) düzenli, %1.2'sinde (n=1) punktuasyon olduğu görülmekte iken, %13.4'ünde (n=11) vasküler yapı izlenmemiştir.

		N	%
Reid İndeksi	Negatif	27	32,9
	LGCIN	37	45,1
	HGCIN	9	11
	Kanser	9	11
Histoloji	Negatif	38	46,3
	LGCIN	25	30,5
	HGCIN	12	14,6
	İnvazif Kanser	7	8,5

Tablo 3: Reid indeks ve histolojilerin dağılımı

Reid indeksi incelendiğinde; olguların %32,9'unda negatif, %45,1'inde (n=37) LGCIN, %11'inde (n=9) HGCIN, %11'inde (n=9) ise invazif kanser tanısı konulduğu görülmektedir.

Olgularda histoloji incelendiğinde %46,3'ünün (n=38) negatif, %30,5'inin (n=25) LGCIN, %14,6'sının (n=12) HGCIN, %8,5'inin (n=7) ise invazif kanser olduğu görülmektedir.



Şekil 2: Reid indeks ve histolojilerin dağılımı

Sitoloji	Yaş		Gravida	
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan
LGSIL	41,50±11,25	42	2,13±1,49	2
HGSIL	49,28±15,20	48	3,14±1,46	3
ASC-US	39,46±11,33	37,5	2,23±1,45	2
ASC-H	38,20±3,63	39	2,40±1,34	3
AGUS	45,66±6,65	44	2,33±1,15	3
⁺ <i>p</i>	0,420		0,592	

⁺ Kruskall Wallis test

Tablo 4: Sitolojiye göre yaş ve gravidaların değerlendirilmesi

Sitolojiye göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). HGSIL olgularının yaşları en yüksek ASC-H olgularının ise yaş ortalaması en düşük olarak saptanmıştır.

Sitolojiye göre gravida sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

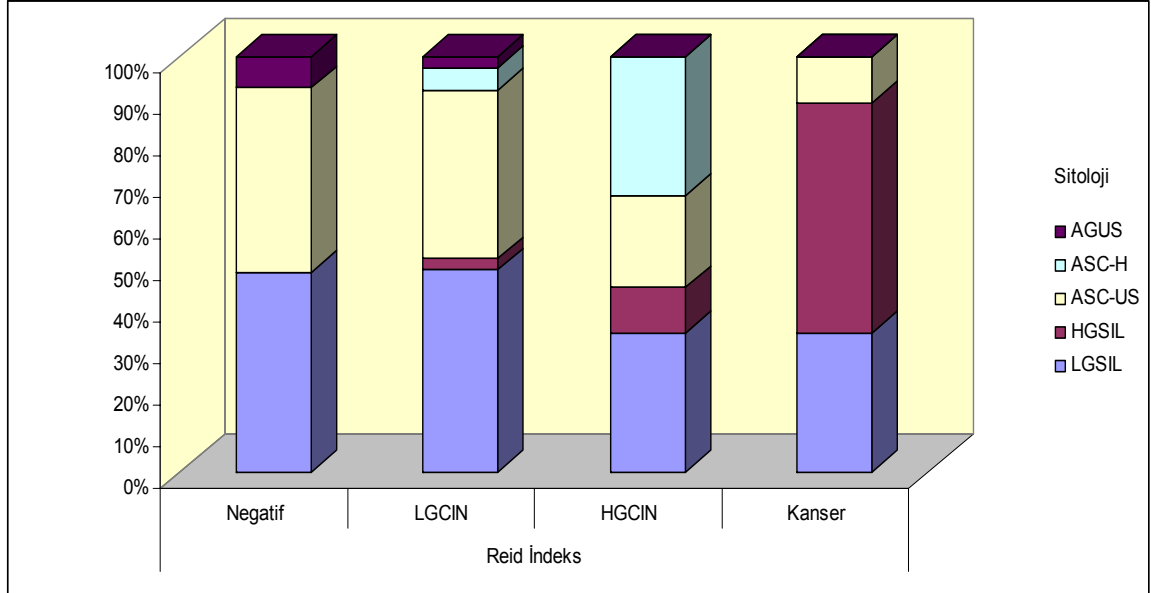
		Sitoloji					⁺⁺ <i>p</i>
		LGSIL	HGSIL	ASC-US	ASC-H	AGUS	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Reid İndeksi	Negatif	13 (%48,1)	0 (%0)	12 (%44,4)	0 (%0)	2 (%7,4)	0,001**
	LGCIN	18 (%48,6)	1 (%2,7)	15 (%40,5)	2 (%5,4)	1 (%2,7)	
	HGCIN	3 (%33,3)	1 (%11,1)	2 (%22,2)	3 (%33,3)	0 (%0)	
	İnvazif Kanser	3 (%33,3)	5 (%55,6)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	
	Negatif	16 (%42,1)	0 (%0)	18 (%47,4)	1 (%2,6)	3 (%7,9)	
Histoloji	LGCIN	14 (%56)	0 (%0)	10 (%40)	1 (%4)	0 (%0)	0,001**
	HGCIN	5 (%41,7)	3 (%25)	2 (%16,7)	2 (%16,7)	0 (%0)	
	İnvazif Kanser	2 (%28,6)	4 (%57,1)	0 (%0)	1 (%14,3)	0 (%0)	

⁺⁺ *Ki kare test*

**** $p<0,01$**

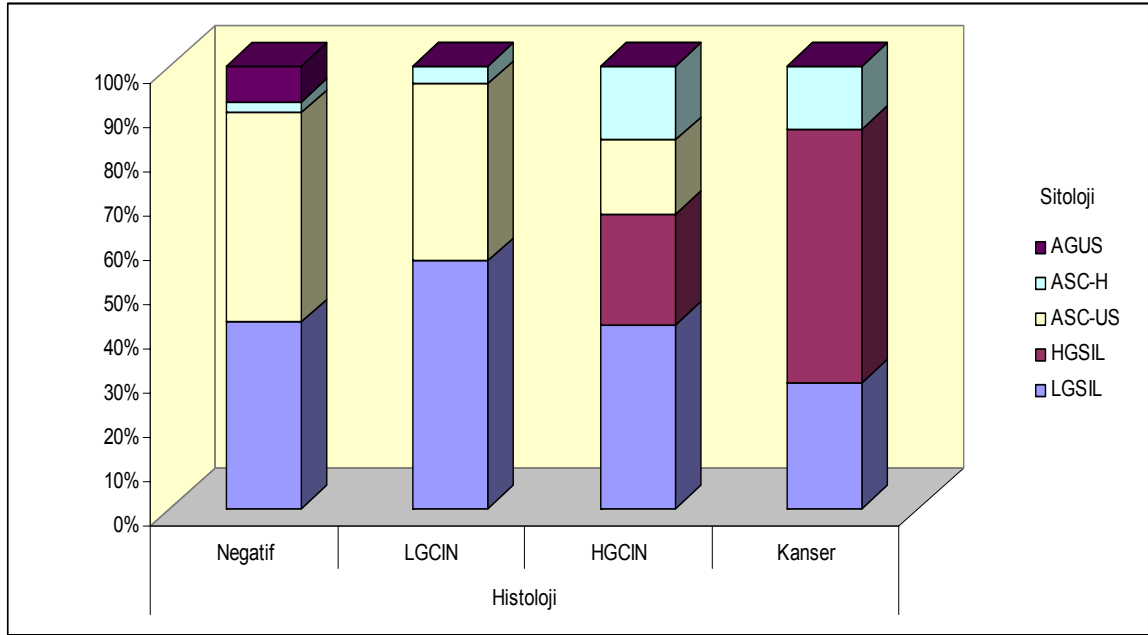
Tablo 5: Sitolojiye göre reid indeks ve histoloji değerlendirilmesi

Sitolojilere göre Reid indeks sınıflamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$). Anlamlılığın nerden kaynaklandığı incelendiğinde sitolojisi HGSIL olan olgularda reid indeksine göre invazif kanser olma oranı diğerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.



Şekil 3: Reid İndekse göre sitoloji dağılımı

Sitoloji sınıflamasına göre histoloji dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$). Anlamlılığın nerden kaynaklandığı incelendiğinde sitolojisi HGSIL olan olgularda histolojide invazif kanser olma oranı diğerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.



Şekil 4: Histolojiye göre sitoloji dağılımı

Hem histoloji hem de Reid indeksi grubunda HGSIL olan olgularda invazif kanser oranı yüksek çıkmıştır. HGSIL grubunda Reid indeks ile histoloji arasındaki uyum yüksektir.

		Histoloji				*p
		Negatif	LGICN	HGICN	İnvazif Kanser	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Reid İndeksi	Negatif	25 (%30,5)	2 (%2,4)	0 (%0)	0 (%0)	0,066
	LGCIN	11 (%13,4)	22 (%26,8)	4 (%4,9)	0 (%0)	
	HGCIN	1 (%1,2)	1 (%1,2)	6 (%7,3)	1 (%2,3)	
	İnvazif Kanser	1 (%1,2)	0 (%0)	2 (%2,4)	6 (%7,3)	

* McNemar-Bowker test

Tablo 6: Histoloji ile Reid indeks arasındaki uyum

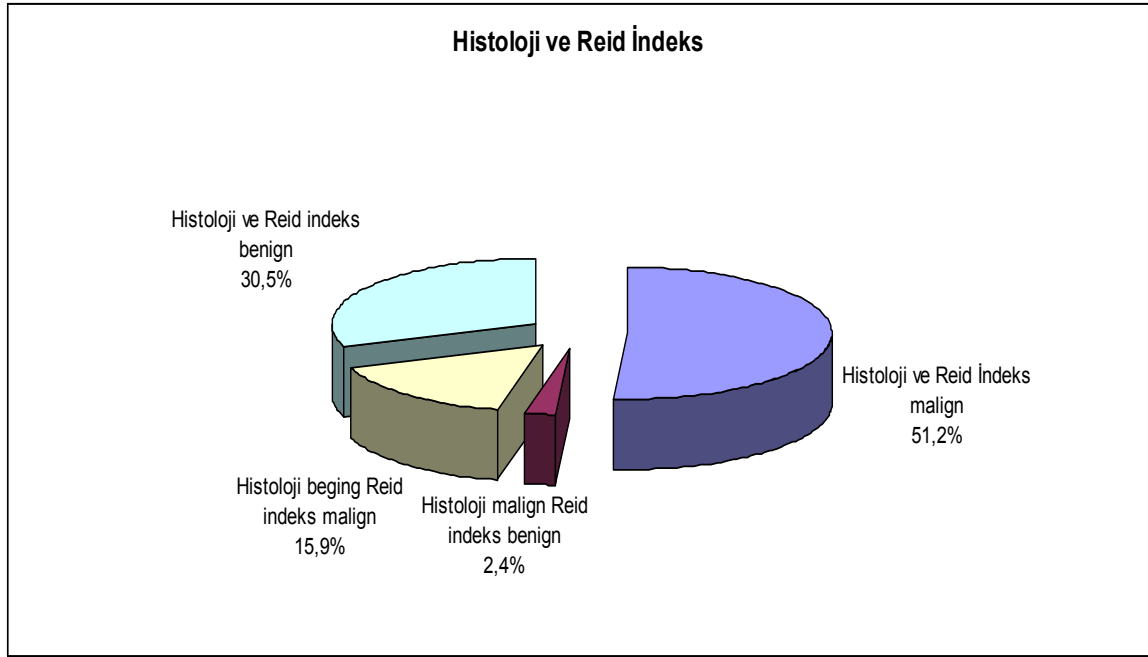
Histoloji ile reid indeks arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p>0,05$). Uyum oranı hesaplamada Cohen Kappa değerine bakıldığında 0,590 olarak saptandığı görüldü.

		Histoloji						
		Lezyon var		Lezyon yok		Toplam		
		N	%	N	%	n	%	
Reid İndeksi	Lezyon var	42	51,2	13	15,9	55	67,1	0,007**
	Lezyon yok	2	2,4	25	30,5	27	32,9	
	Toplam	44	53,4	38	46,3	82	100	
Sensitivite		95,45						
Spesifisite		65,79						
Pozitif prediktif değer		76,36						
Negatif prediktif değer		92,59						

* ** $p<0,01$ Mc Nemar test uygulandı

Tablo 7: Histoloji sonuçlarına göre Reid indeks değerlendirmesi

Histolojinin lezyon tanısı konan 44 (% 53,4) olgunun Reid indeks de 42 (% 51,2) aynı şekilde lezyon tahmini yapılmış; diğer olgular benign olarak saptanmış olduğundan testin duyarlılığı % 95,45 olarak; özgüllüğü % 65,79 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise %76,36 ve negatif kestirim değeri ise %92,59 olarak görülmektedir.



Şekil 5: Histoloji ve Reid indeks

A tipik damarlanma		Histoloji				Toplam	
		İnvazyon var		İnvazyon yok			
Reid İndeksi	İnvazyon var	N	%	N	%	n	%
	İnvazyon yok	-	-	-	-	-	-
	Toplam	17	89,5	2	10,5	19	100
Sensitivite		100					
Spesifisite		0					
Pozitif prediktif değer		89,47					
Negatif prediktif değer		-					

Tablo 8 : Atipik damarlanma olan grupta; histoloji sonuçlarına göre Reid indeks değerlendirmesi

A tipik damarlanmanın olduğu olgularda; histolojinin invazyon tanısı koyduğu 17 (% 89,5) olgunun Reid indeksinde de 17'side aynı şekilde invazyon tahmini yapılmış; 2 olguda invazyon saptanmamış olduğundan testin duyarlılığı % 100 olarak; özgüllüğü % 0 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise %89,47 olarak hesaplanmıştır.

Keskin sınırlı Koyu renkli olgular		Histoloji					
		İnvazyon var		İnvazyon yok		Toplam	
		N	%	N	%	n	%
Reid İndeksi	İnvazyon var	17	85,0	3	15,0	20	100
	İnvazyon yok	-	-	-	-	-	-
	Toplam	17	85,0	3	15,0	20	100
Sensitivite		100					
Spesifisite		0					
Pozitif prediktif değer		85,0					
Negatif prediktif değer		-					

Tablo 9 : Keskin sınırlı ve koyu renkli olguların olduğu grupta; histoloji sonuçlarına göre Reid indeks değerlendirilmesi

Keskin sınırlı ve koyu renkli olgularda; histolojinin invazyon tanısı koyduğu 17 (%85,0) olgunun Reid indeks de 17'side aynı şekilde invazyon tahmini yapılmış; 3 olguda invazyon saptanmamış olduğundan testin duyarlılığı % 100 olarak; özgüllüğü % 0 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise %85 olarak hesaplanmıştır.

Keskin sınır		Histoloji					
		İnvazyon var		İnvazyon yok		Toplam	
Koyu renkli olgular		N	%	N	%	n	%
A tipik damarlanma	Var	8	53,3	1	6,7	9	60,0
	Yok	4	26,7	2	13,3	6	40,0
	<i>Toplam</i>	12	80,0	3	20,0	15	100
Sensitivite				66,7			
Spesifisite				66,7			
Pozitif prediktif değer				88,9			
Negatif prediktif değer				33,3			

Tablo10 : Keskin sınırlı ve koyu renkli olgularda atipik damarlanmanın histoloji sonuçlarına göre değerlendirilmesi

Keskin sınırlı ve koyu renkli olgularda; histolojinin invazyon tanısı koyduğu 12 (%80,0) olgunun Atipik damarlanma da 8'inde aynı şekilde invazyon tanısı almış; 4 olguda invazyon saptanmamış olduğundan testin duyarlılığı % 66,7 olarak; özgüllüğü % 66,7 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise %88,9 ve negatif kestirim değeri ise %33,3 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kolposkopi kesin tanı testi değildir, aynı kolposkopistin farklı muayenelerinde ve farklı kolposkopistlerin muayeneleri arasında çeşitliliğe sahip olabilir. Sıklıkla yetersiz kolposkopik muayene, basit HPV enfeksiyonları gibi kolposkopide çözümü zor olan durumlar ya da normal bir kolposkopik muayene sağlandığı zaman bile histolojik değerlendirmeyi gerektirecek durumlar ile karşılaşılabilir (59).

Kolposkopik muayenede servikal preinvaziv hastalığın derecesini tahmin etmek için Reid ve Scalzi tarafından bildirilen skorlama sistemi yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen literatürde kolposkopik muayenede hangi kriterlerin kullanılacağını bildiren ortak bir konsensus hala bulunmamaktadır. Bu nedenle literatürde de çok sık bir şekilde vurgulandığı üzere kolposkopik muayenenin doğruluğu lezyonun şiddetine, kolposkopi yapan jinekoloğun deneyimine, yeteneğine bağlıdır (60,61,62,63). Ayrıca, önemli histolojik bulguların minör kolposkopik değişimlerin altında da çıkabileceği unutulmamalıdır(62).

Literatüre bakıldığında çok sayıdaki çeşitli çalışmalarda kolposkopinin servikal preinvazif ve invazif hastalıklarını saptamadaki duyarlılığına dair sonuçlar görünmektedir. Çalışmalarda kolposkopik değerlendirme için Reid indeksi, genel kolposkopik bulgulara dayanan skorlama sistemleri ile az da olsa daha spesifik bulguların değerlendirildiği görünmektedir.

Mitchell ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanalizde kolposkopinin preinvazif ya da invazif lezyonu öngörmedeki sensitivitesi % 95, spesifitesi % 45, pozitif prediktif değer % 82, negatif prediktif değer % 79 olarak bulundu. Yine mitchell ve arkadaşları kolposkopinin LGCIN'i HGCIN'den ayırmada % 79 sensitivite, %67 spesifite, % 57 pozitif prediktif değer ve % 85 negatif prediktif değer ile kötü bir yeteneğe sahip olduğunu bildiler (64).

MD Anderson kanser merkezinde 1850 olguluk geniş bir seride kolposkopinin doğruluğu tarama testi ve tanı testi olarak karşılaştırıldı. Geçmişte sitolojilerinde anormal sonucu olan 1850 hasta araştırılmış, tüm olgularda kolposkopik muayenede normal ve anormal görünümlü bütün alanlardan biyopsi alınmıştı. Tanı grubunda HGSIL ve kanser oranı % 29 iken, tarama grubunda sadece % 2.2 idi. Hastalık eşik değeri HGSIL olarak alındığında diagnostik grupta kolposkopinin sensitivitesi % 98, spesifitesi %45 bulunmuş; tarama grubunda bu oranlar sırasıyla % 19 ile % 96 olarak bulundu. Eşik değer olarak LGSIL alındığında tanı grubunda sensitivite ve spesifite sırasıyla %71 ile % 81 olarak bulunmuş iken tarama grubunda bu oranlar sırasıyla % 28 ile % 87 olarak bulunmuştu.

MD Anderson kanser merkezinde yapılan bu çalışmanın yazarları kolposkonin servikal preinvaziv ve invazif hastalıklarda tanı aracı olarak yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir (65). Çalışmadaki tanı kolu bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca eşik değer HGSIL olarak alındığı zaman; bu çalışmada sadece 7 HGSIL sitoloji sonucu olmasına rağmen; HGSIL olgularında HGCIN ve invaziv kanseri tahmin etmedeki sensitivite yüksek görünmektedir. Histolojide 3 olguda invaziv ca, 3 olguda da CIN 3 saptandı. Sitoloji sonucu HGSIL olan olgularda invazif kanser olasılığı yüksektir. Bu hastalarda nadir olarak kolposkopide lezyon izlenmemektedir. Bu durumda endoservikal kanal değerlendirilmeli ya da diagnostik eksizyonel prosedürler düşünülmelidir.

İran'da yapılan geniş bir çalışmada 344 hasta Reid indeksine göre, 353 hasta ise genel kolposkopik görüntüye dayandırılarak değerlendirildi. Anormal sitoloji, anormal görünen servikal lezyonlar, persistan vaginal akıntı, postkoital kanama, anormal uterin kanaması olan olgular kolposkopik olarak değerlendirildi. Lezyon görüldüğü zaman biyopsi yapıldı, lezyon görünmediği zaman ise dört kadrandan rastgele biyopsi yapıldı. Genel kolposkopik bulgulara göre değerlendirilen grupta sensitivite % 63.8, spesifite % 88.8 idi. Reid indeksine göre yapılan değerlendirmede ise sensitivite % 74, spesifite % 90.7, pozitif prediktif değer % 92, negatif prediktif değer %70.5 idi. İran'da yapılan bu prospektif değerlendirmede bu çalışmadan farklı olarak kolposkopi endikasyonları arasında anormal smear sonuçlarına ek olarak yukarıda belirtilmiş olan endikasyonlar da katılmıştı. Ayrıca genel kolposkopik değerlendirme kolunda kolposkopide hangi kriterlerin kullanıldığından bahsedilmemişti. Bununla beraber sadece Reid indeksi ile yapılan kolposkopik muayene sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; bu çalışmanın sonuçlarını destekler tarzda Reid indeks değerlendirmeleri ile histoloji arasında iyi bir korelasyon olduğunu gösterdi (66).

Talebian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1580 hasta değerlendirildi. Bu hastaların özelliklerine bakıldığında; 186 hasta gebe olup anormal smear sonuçlarına sahipti. 150 hasta in utero dönemde dietilstilbestrole maruz kalmışlardı, kalan 1244 hastanın anormal smear sonucu ya da lezyon şüphesi vardı. 1184 hastada kolposkopik muayene yeterli idi. Bu hastalarda direkt biyopsi yapıldı. 10 olguda invazif servikal kanser, 9 olguda mikroinvazif karsinom, 118 olguda karsinoma insitu, 110 hastada ciddi displazi ve 424 hastada ise hafif ya da orta derecede displazi görüldü, son histolojik değerlendirme kolposkopi ile yüksek derecede uyum gösterdi. Talebian ve arkadaşlarının çalışması da yeterli kolposkopik değerlendirmenin rehberliğinde alınan biyopsilerin anormal smear sonucu olan olgularda yüksek derecede doğruluk oranına sahip bir metod olduğunu göstermiştir (67).

Esther ve arkadaşları tarafından yayınlanan güncel bir prospektif makalede; iki yıl boyunca kendi kliniklerinde yapılan kolposkopik sonuçları değerlendirdikleri görülmektedir. Kolposkopik muayene sertifikalı uzman kolposkopistler tarafından yapıldı. Yetersiz kolposkopik muayenesi olan olgular çalışmadan çıkarıldılar.

Kalan olgularda değerlendirmede altın standart kriter olarak LEEP speisimenlerinden alınan histolojik sonuçları ve LEEP smearda ya da kolposkopide HGCIN şüphesi olan olguların tamamına yapıldı. Yeterli kolposkopik muayeneye sahip ve histolojik örneklem yapılmış 505 olgu incelendi. Sonuç olarak; kolposkopinin sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 93.9, % 51.9, % 96.7 ve % 34.1 olarak bulundu (68). Çalışmada hangi kolposkopik kriterlere göre muayenenin yapıldığından bahsedilememiş olmakla beraber, yalnızca kolposkopik muayenesi yeterli olan olguların incelenmesi ve uzman kolposkopistler tarafından muayenelerin yapılması açısından değerliydi.

Kolposkopik incelemede preinvazif ya da invazif hastalığın şiddetini tahmin etmede lezyonun karakteristik özellikleri önemli görünmektedir. Lezyonun asetik asit ile boyanma derecesi ve sınırlarının keskinliği displazinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Bu çalışmada koyu boyanana ve sınırları düzgün izlenen fakat düzenli vasküler yapının izlendiği skorumla daha çok LGCIN ile ilişkili bulundu. Bu alışmadaki Reid indeksine göre lezyon sınırı ve asetik asit ile boyanması için ikişer puan alan ve vaskülaritesi tipik izlenen ya da izlenmeyen 10 olgunun 2 sinde negatif 3 nde HGCIN ve 6'sında LGCIN saptanmıştır. İnvaziv hastalık bu grupta saptanmamıştır. Asetik asit ile boyanma ve demarkasyon özellikleri aynı olup da lezyon üzerinde kaba punktuasyon, mozaizm ve atipik damarlanmanın izlendiği 10 olgunun histolojileri incelendiğinde; 1 olguda histoloji sonucu negatif, 2 olguda HGCIN ve kalan 7 olguda invaziv hastalık saptanmıştır.

Açık lezyonu olan olgularda yani Reid indeksine göre asetik asit ile koyu boyanan ve sınırları keskin olan lezyonlarda atipik damarlanma invaziv hastalıkla ilişkili görünmektedir. Lezyon zerindeki atipik damarlanma HGCIN ya da invazyon ile ilişkili bulunmuştur.

Creatas ve arkadaşlarının çalışmasında anormal ya da şüpheli sitolojisi olan 81 olgu değerlendirildi. Beyaz epitel ve punktuasyon, yalnız punktuasyon beyaz gland açıklıkları, mozaizm, beyaz epitel ve mozaizm, yalnız beyaz epitel ve atipik damarlar CIN ile uyumlu en yaygın bulgular idi (69).

Ağır lezyoların üzerindeki bazı spesifik kolposkopik bulguların ileri derecedeki displazi ile ilişkisini araştıran bir alışma Almanya'dan Schungraber ve arkadaşları tarafından bildirildi. Çalışmada lezyon üzerindeki internal demarkasyon hattının orta ya da ağır displaziyi belirlemedeki sensitivite ve spesifitesi araştırıldı. 695 olgu incelendi ve bunların tamamında kolposkopik muayenede transformasyon zonu izlendi. Olguların % 7.6 (53/695) sında lezyon üzerinde internal demarkasyon hattı izlendi. Bu 53 olgunun histolojik bulguları incelendiğinde 6 olguda metaplazik değişiklikler ya da inflamasyon, 10 olguda CIN 1, 37 olguda CIN 2 ya da 3 izlendi. CIN 2 ya da 3'ü belirlemede internal demarkasyon hattının sensitivitesi % 20, spesivitesi % 97 olarak bulundu.

Pozitif prediktif değer % 70, negatif prediktif değer % 77 idi (70). Bu alışmada CIN 2 ya da 3'ün belirlenmesinde internal demarkasyon hattının sensitivitesi d'ş'ük g'or'nmektedir. Bununla beraber orta ve ağır displaziyi belirlemede pozitif prediktif değer'i y'uksektir. Bu nedenle Schungraber ve arkadaşları; yine bir kolposkopik bulgu olan internal demarkasyonun nadir ama CIN için oldukça spesifik ve değerli bir işaret olduğunu vurgulamışlardır (70). Schungraber ve arkadaşlarının çalışması sadece internal demarkasyon hattının HGCIN belirlemedeki duyarlılığını araştırmıştır. Bu alışma farklı olarak lezyonun t'um 'ozelliklerini değerlendirerek preinvazif hastalığı tahmin etme duyarlılığını araştırmıştır. Internal demarkasyon hattı Reid indeksi skalasında da kullanılmaktadır. Internal demarkasyon hattı daha çok asetik asit ile koyu boyanan, sınırların d'üzg'un izlendiği, kalın lezyonlarda g'or'ul'ur ve ağır displazi ile ilişkildir.

Benzer bir çalışma yine Almanya'da Friedrich Schiller universitesinden yayınlandı. Çalışmada 3 ayrı jinekolog tarafından yapılmış 592 olgunun kolpofotografları retrospektif olarak incelendi. Kolposkopik bulgular benign, CIN 1,2,3 ve kanser şeklinde sınıflandırılmıştı. Araştırmada 'ozellikle lezyon üzerindeki çıkıntıların servikal preinvaiv lezyonları saptamadaki duyarlılığı araştırıldı. En uzman kolposkopistin bulgularında; sadece y'ukselti bulgusuna bakarak CIN 2 saptamadaki duyarlılık % 33.1, spesifite % 92.5 idi. (71). Çalışma sonunda araştırmacılar lezyondaki y'ukselti bulgusunun lezyonun histolojik tanımlamasını hızlı ve doğru yapabileceğine ve en anormal alandan biyopsi yapamaya yardımcı olabileceğine inandıklarını belirttiler (71). Bu alışmada CIN tanısından ziyade, spesifik lezyonların HGCIN ile ilişkisini tahmin etmeye y'onelik araştırma yapılmıştır.

Yine Mario Sideri ve arkadaşlarının bir çalışmalarında; 1500 kolposkopik muayene içinden 100 servikogram seçilerek değerlendirilmiştir. Servikogram değerlendirmeleri % 5 asetik asit uygulamasından sonra ve biyopsi yapılmadan önce alınmıştır. 60 olguda CIN'in ya da HPV'ye bağlı sitopatik etkinin kanıtlandığı asetowhite epitel izlenmiş, kalan 40 olguda kolposkopik anormallik izlenmemiştir. CIN 2 ve 3 lezyonlar HGGIN şeklinde sınıflandırılırken, CIN ya da HPV'ye bağlı sitopatik etkiler CIN 1 şeklinde sınıflandırılmıştır. Servikogramlar birbirinden bağımsız, tersiyer hastane ya da üniversite hastanesinde çalışın ve en az 10 yıllık kolposkopik muayene tecrübesi olan uzman 9 kolposkopist tarafından yorumlanmıştır. Kolposkopik muayenedeki kriterler; squamokolumnar bileşkenin varlığı ya da yokluğu, atipik transformasyon zonunun varlığı ya da yokluğu, eğer atipik transformasyon zonu göründü ise asetowhite epitelin low grade ya da high grade olup olmadığı ve şüphelenildiği zaman HGGIN ya da LGGIN olup olmadığı hakkında yorum yapmak şeklinde idi. Histolojik high grade hastalık hedef lezyon olarak değerlendirilirken; kolposkopik muayeneyi pozitif kılan atipik transformasyon zonunun varlığı, herhangi bir derecede CIN için kolposkopik bulgu ve sadece HGGIN için kolposkopik bulgu olmak üzere 3 parametre vardı. Atipik transformasyon zonunun varlığı en yüksek sensitiviteye sahipti (% 90). Sadece HGGIN'in kolposkopik bulgusu en yüksek spesifiteye sahipti (% 88) (8). Sideri ve arkadaşlarının çalışmasında lezyonu kolposkopik olarak derecelendirirken Reid indeksi sistemini kullanmamış fakat nihai lezyon tahmini yaparken HGGIN ya da LGGIN şeklinde sınıflama yapmaları açısından bu çalışmaya benzer bir dizayn sergiledi.

Bu çalışmadaki en ağır lezyonların karakteristiği sınırları keskin izlenen, asetik asit ile koyu boyanan ve atipik vaskülariteye (mozaizm ve punktuasyon dahil) sahip lezyonlardı. Yukarıda da bahsedildiği gibi atipik damarlanmanın olmadığı böyle lezyonlarda daha çok CIN 1 ile karşılaşılırken atipik damarlanma varlığında CIN 3 ve daha çok invazif hastalıkla karşılaşıldı.

İnternal demerkasyon hattına benzer şekilde lezyon üzerinde atipik damarlanmanın varlığı HGGIN ve invziv hastalık için spesifik izlendi. Lezyon üzerinde atipik damarlanma olmadığı zaman invazyon ile zayıf ilişkili görünmektedir. Tek başına atipik damarlanmanın izlendiği fakat asetik asit ile boyanan bir lezyonun izlenmediği 5 olgunun tamamında histoloji sonucu LGGIN olarak bildirildi.

Bu çalışmaların haricinde kolposkopinin tanısal zorluğundan bahseden çalışmalara da rastlanmaktadır.

2110 kadının tarandığı bir seride kolposkopik doğruluk ile histolojik uyuşma vakaların sadece % 37'sinde görülebilmiş (13), 84,244 olguluk başka bir seride ise sadece lezyonun şiddeti arttıkça kolposkopik tahminin doğruluğu artmıştır (72). Bununla beraber bu olgularda kolposkopik olarak kanser ya da HGCIN bulgusu histolojide % 85 doğrulanırken, benign ya da LGCIN tahmini % 15 olarak doğrulanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları kolposkopik Reid indeksinin histoloji sonucunu tahmin etmede uyumlu olduğunu ($p>0.05$) göstermiştir. Sitoloji sonucu anormal olan tüm gruplarda lezyonu tahmin etmedeki sesitivitesi % 95.45, spesifite % 65.79, pozitif prediktif değer % 76.36 ve negatif prediktif değer % 92. 59 bulunmuştur. Bu çalışma yalnızca anormal smear sonucu olan olgular kolposkopik olarak incelenmişlerdir. Yani kolposkopi sekonder bir tanı aracı olarak kullanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada kolposkopi anormal sitoloji sonucu olan bir olguda lezyonu tanımlamaya çalışmıştır.

SONUÇLAR

Kolposkopi günümüzde anormal smear sonucuyla başvuran kadınlarda servikal preinvazif ve invazif hastalığın tanımlanmasında sekonder bir tanı aracı olarak yaygın kullanılmaktadır, fakat primer bir tarama aracı değildir. Kolposkopi histolojik kanıt sağlamak için serviksteki en şüpheli alanı tahmin etmeye yarayan bir role sahiptir. Fakat asla histolojik değerlendirmenin yerini alacak tanısal değere sahip değildir (73).

Sekonder bir tanısal modalite olarak değeri kanıtlanmış olmasına rağmen, bir çok sınırlamalara sahiptir ve değeri kolposkopistin yeteneği ile tecrübesine bağlıdır (7).

Kolposkopi için bir skorlama sistemi olan Reid indeksi histoloji sonuçları ile büyük ölçüde uyum göstermesine rağmen doğruluğu ve gerekliliğine ilişkin sorular devam etmektedir (2).

Skorlama sisteminin kullanımı kolposkopinin kalitesini artırabilir, fakat günlük pratikte en ciddi alanı bulup buradan biyopsi yapmayı sağlayacak hızlı ve güvenli özel kriterlere ihtiyaç vardır (70).

Reid indeksinin histoloji ile korelasyonu ve daha spesifik kolposkopik bulguların displazi şiddeti ile ilişkisinin kanıtlanması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Disaia P. Creasman W. Clinical Gynecologic Oncology. Mosby Year Book. St. Louis, Baltimore, Fourth edition 1993
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal cervical cytology and histology. ACOG practice bulletin no. 99. Obstet Gynecol 2008;112:1419-44.
3. J. Jordan, M. Arbyn, Martin-Hirsch, U. Schenck, J-J. Baldauf, D. Da Silva, A. Antilla, P. Nieminen and W. Prendiville European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1 Accepted for publication 10 September 2008
4. Wright TC, Massad JT. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002;287:2120-9
5. Burghardt E. Histopathologic basis of colposcopy. In: Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas, 2nd edition. New York, NY: Georg Thieme Verlag, 1991:61.
6. Anderson M, Jordan J, Morse A, et al. Colposcopic appearances of cervical intraepithelial neoplasia. In: A Text and Atlas of Integrated Colposcopy, 2nd edition. London. UK: Chapman and Hall Medical, 1996:87.
7. David Luesley, MA, MD, FRCOG and Gabrielle Downey, MD, FRCOG Pan Birmingham Gynaecological Cancer Centre, City Hospital, Birmingham, UK. Value of Normal Colposcopy after an abnormal Cervical Smear Report. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 13, Number 1, 2009, 33-37

8. Mario Sideri, Noemi Spolti, Laura Spinaci, Francesca Sanvito, Rafaella Ribaldone, Nicola Surico and Lauro Bucchi. Interobserver Variability of Colposcopic Interpretations and Consistency with Final Histologic Results. European Institute of Oncology, Milano, Italy; Clinic of Obstetric and Gynecology, University of Novara, Novara, Italy; and the Romagna Cancer Registry, Forli, Italy. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 8, Number 3, 2004, 212-216
9. Tremont-Lukats IW, Teixeria GM, Vasquez J, Hernandez D. Validity of Colposcopy to identify and grade squamous intraepithelial lesions among Venezuelan women. Eur J Gynecol Oncol 1997;18:57-60
10. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D, The Role of colposcopy in modern gynecology. Eur J Gynecol Oncol 2002;23:269-77
11. Reid R, Scalzi P, Genital warts and cervical cancer VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papilloma viral infections from high grade cervical intraepithelial neoplasia. AM J Obstet Gynecol 1985;153:611-8.
12. Carriero C, Di Gesu A, Conte R, Ferreri R, Loizzi P. Grading colposcopic appearance: paired comparison between two methods for differentiating benign papilloma viral infection from high grade dysplasia of the uterine cervix Int J Gynecol Obstet 1990;34:139-44
13. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. Gynecol Oncol 2003;89:424-8
14. Cristoforoni PM, Gerbaldo D, Perino A, Picolli R, Montz FJ, Capitanio GL. Computerized colposcopy results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. Obstet Gynecol 1995;85:1011-6
15. Hinselmann H. Die Aetiologie Symptomatologie und Diagnostic des uterus carcinoms. In: Veit S, Stöckel W, eds. Handbuch der gynakologie vol.6:1. Munich:Bergmann 1930:854

16. Hinselmann H. Ausgewählte Gesichtspunkte zur Beurteilung des Zusammenhanges der "Matrixbezirke" und des Karzinoms der sichtbaren Abschnitte des weiblichen genitaltraktes Z. Geburtshilfe 1933;104:228
17. Hinselmann H. Zur Kenntnis der präcancerösen Veränderungen der Portio. Zentralbl Gynöcol 1927;51:901
18. Von Franque O. Leukoplakia und carcinoma Vaginae et uteri. Z. Geburtshilfe 1907;60:207
19. Hinselmann H. Die Kolposkopie In:Klinische Fortbildung. Neue Deutsche Klinik 1936;suppl.4:717
20. Hinselmann H. Die Klinische und mikroskopische Frühdiagnose des Portiokarzinoms. Arch Gynecol 1934;156:239
21. Glatthaar E. Studien über die Morphogenese des Plattenepithelkarzinoms des Portio vaginalis uteri Basle:Karger , 1950
22. Dietel H, Focken A. Das Schicksal des atypischen Epithels an der portio. Geburtshilfe Frauenheilkd 1995;15:593
23. Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas.
24. Burghardt E. Early histological diagnosis in cervical cancer. Stuttgart: Thieme;Philadelphia:Saunders,1973
25. Wespi H. Early carcinoma of the uterine cervix:pathogenesis and detection. New York: Grune and Stratton,1949
26. Navratil E, Bajardi F, Burghardt E. Weitene Ergebnisse der Krebsföhrtensuche an der Univ.-Frauenklinik Graz. Wien Klin Wochenschr 1959;71:781
27. Navratil E, Burghardt E, Bajardi F, Nash W. Simultaneous colposcopy and cytologyused in screening for carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1958;75:1929
28. Ryan: Kistner's Gynecol and Women's Healt. 7th ed. 1999 Mosby, Inc

29. Berek JS. Intraepithelial disease of cervix, vagina and vulva. Novak's Gynecology Twelfth ed. 16:470, 1996
30. Fluhmann CF. The cervix uteri and its diseases. W.B. Saunders, Philadelphia;1961
31. Anderson MC. Female Reproductive system. In:Symmers W st C (ed) Systemic Pathology, 3rd. Ed. Vol.6 Churchill Livinstone, Edinburg;1991
32. Koss LG. Diagnostic cytology and its histopathological bases. 4 th edition, Lippincott, Philadelphia:1992
33. Coppleson M. Gynecological Oncology, 2nd ed. Churchill Livinstone, Edinburg;1992
34. Coppleson M and Reid B. Pre-clinical carcinoma of cervix uteri;its origin, Nature and management. Pergamon , oxford;1987
35. Burghardt E. Colposcopy, Cervical Pathology, Textbook and Atlas, 2nd ed. George Thieme Verlag, Stuttgart;1991
36. Coppleson M, Pixley E, Reid H. Colposcopy 3 rd ed. Charles C Thomas Springfield,1986
37. Kolstad P, Stafl A. Atlas of Colposcopy, 3rd edition. Churchill Livinstone, Edinburg, 1982
38. Hinselman H. Kolposkopische studien, vols 1-6 Leipzig: VEB Thieme, 1954-59
39. Moawia Elsading MD. Department of obstetric and gynecology School of Medicine Elnailain University Ogssd Colposcopy course 2008
40. Kolstad P. The development of the vascular bed in tumors, as seen in squamous cell carcinoma of the cervix uteri. British Journal of Radiology 1965,38:216
41. Girardi F. The topography of abnormal colposcopy findings. Cervix 1993;11:45-52

42. Burghardt E. Über die atypische Umwandlungszone. Geburtshilfe Frauenheilkd 1959;19:676
43. Treite P. Die Frühdiagnose des Plattenepithel-Karzinoms am collum uteri. Stuttgart :Enke,1944
44. Östör AG, Pagaro R, Davoran RAM, Fortune DW, Chanen W,Rome R. Adenocarcinoma insitu of the cervix. Int J Gynecol Pathol 1984;3:179
45. Pxxley EC. Colposcopic appearances of Human Papillomavirus of the uterine cervix. In: Syrjanen K, Gissmann L, Koss Lg eds. Papillomavirus and human disease. Berlin: Springer, 1987:268-295
46. Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix, 2: cytologic, colposcopic and histopathologic study. Acta Cytol 1977;21:379
47. Meisels A, Roy M, Fortier M et al. Human papillomavirus infection of the cervix: the atypical condyloma. Acta Cytol 1981;25:7
48. Hinselmann H. Die Essigsäureprobe: Ein Bestandteil der Erweiterten Kolposkopie. Dtsch Med Wochenschr 1938;64:40
49. Hinselmann H. Die Kolposkopie Wuppertal: nGirardet, 1954
50. Burhardt E. Über die atypische Umwandlungszone. Geburtshilfe Frauenheilkd 1959;19:676
51. Kern G. Carcinoma in situ. Berlin : Springer 1964
52. Schiller W. Early diagnosis of carcinoma of the cervix Surg. Gynecol Obstet 1933;56:210
53. Schiller J. Jodpinselung und Abschabung des portioepitels. Zentralblatt für Gynaekologie 1929,53:1056
54. Burghardt E, Monaghan JM. Surgical treatment of CIN. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G eds. Surgical Gynecologic Oncology Stuttgart: Thieme, 1993:259-74

55. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beav G. A Randomized Prospective study comparing three techniques of conization: cold knşfe, laser ablation and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994;54:179-179
56. Naumann RW, Bell MC, Avarez RD et al. İs LLETZ an acceptable alternative to diagnostic cold knife conization? *Gynecol Oncol* 1994;55:224-8
57. Williams DL, Dietrich C, McBroom J. Endocervical curettage when colposcopic examination is satisfactory and normal. *Obstetric and Gynecology* 2000, 95:801-3
58. Moniak CW, Kutzner S, Adam E, Harden J, Kaufman RH. Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *Journal of Reproductive Medicine* 2000, 45(4):285-92
59. M. Kyrgiou, I. Tsoumpou, T. Vrekoussis, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, S. Mitrou, G. Koliopoulos, N. Dalkalitsis, P. Stamatopoulos, E. Paraskevaıdis. The up-to-date evidence on colposcopy pratice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy and cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach *Cancer treatment Reviews* 2006; 32,516-523
60. Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accurary in a residency training program: defining competency and proficiency. *J Fam Pract* 1993;36:512-20
61. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL, Krumholz BA. Residency training in colposcopy: a survey program directors in obstetrics and gynecology and family practice. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:507-13
62. Stalf A, Mattingly RF. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973;41:168-76
63. Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI, Dunn J, Hiller L, Jordan JA. Observer variability among colposcopic from the West Midlands region. *British Journal Obstet Gynecol* 1997;104:1380-4.

64. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31
65. Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008;111:7-14
66. Azam Sadat Mousavi, MD, Fereshteh Fakour, MD, Mitra Modares Gilani, MD, Nadereh Behtash, MD, Fatemeh Ghaemmaghami, MD, and Mojgan Karimi Zarchi, MD. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index Impression and biopsy histology. *Journal of Lower Genital Tract Disease* Volume 1, Number 3, 2007;147-150
67. Talebian F, Syahan A, Krumholz BA, Palladino VS, Mann LI. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1997;49(6):670-4
68. Esther L. Moss, MRCOG, MSc, Kalyan K. Dhar, MRCOG, MD, Jennifer Byrom, MRCOG, MD, Peter W. Jones, PhD and Charles W.E. Redman, MD, FRSC (Ed), FRCOG. The diagnostic accuracy of colposcopic in previously treated cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Genital Tract Disease*, Volume 13, Number 1, 2009,5-9
69. Creatsas G, Caglar H, Hreshchyshyn M, Galleo M. Cytologic, colposcopic and histologic correlation in young females. *Adolesc Health Care* 1981;2(1):35-40
70. Cornelia Scheungraber, MD, Katja Glutig, MD, Beatrix Fechtel, MD, Rosemarie Kuehne-Heid, MD, Matthias Duerst, PhD and Achim Schneider, MD, MPH. Inner Border – A specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). *Journal of Lower Genital Tract Disease* Volume 13, Number 1, 2009,1-4
71. Scheungraber, Cornelia MD, Koenig, Urte MD, Fechtel, Beatrix MD, Kuehne-Heid, Rosemarie MD, Duerst, Matthias PhD, Schneider, Achim MD, MPH. Interobserver and intraobserver correlation between the colposcopic

phenomen ridge sign and its association with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3, with a specific human papillomavirus type and with the age of the patient. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology 2009;13(1):13-16

72. Benedet JL, Matisic JP, Bertrand MA. An analysis of 84244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. Gynecol Oncol 2004;92:127-34
73. Arbyn M, Dillner J, Van Ranst M, Buntinx F, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E. Re:Have we resolved how to triage equivocal cervical cytology? J Natl Cancer Inst 2004;96:1401-2