



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLARDA
DOPPLER VE STRAİN
ELASTOGRAFİNİN ROLÜ**

Dr. Mert Tekcan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLARDA
DOPPLERVE STRAİN
ELASTOGRAFİNİN ROLÜ

Dr. Mert Tekcan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Burak Akselim

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	vii
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	5
2.1.1 Serviks Embriyolojisi	5
2.1.2 Serviks Histolojisi	5
2.1.3 Serviks Anatomisi	6
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	7
2.3 HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV).....	8
2.3.1 HPV Enfeksiyonu ve Servikal Karsinogenezis	13
2.3.1.a) Latent Evre.....	14
2.3.1.b) Subklinik Evre	14
2.3.1.c) Klinik Evre	15
2.4. HPV ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	15
2.4.1. Cinsel Aktivlik	15
2.4.2. Cinsel Partner Sayısı	16
2.4.3. Erkek Özellikleri	16
2.4.4. Multiparite	16
2.4.5. Diğer Faktörler	17

2.5 SERVİKS KANSERİ TARAMA PROGRAMI VE KORUNMA STRATEJİLERİ	19
2.6. SERVİKAL SİTOLOJİ	24
2.6.1. Konvansiyonel Sitoloji.....	25
2.6.2. Likid Bazlı Sitoloji.....	26
2.6.3. Bethesda Sistemi.....	27
2.7. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER.....	29
2.8. SERVİKAL SİTOLOJİ ANORMALLİKLERİNİN YÖNETİMİ.....	30
2.8.1 ASCUS (Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücrelerin) Yönetimi.....	30
2.8.2 ASC-H (Atipik Skuamöz Hücreler / HSIL Lezyon Dışlanamayan)	32
2.8.3 LSIL (Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon) Yönetimi	33
2.8.4 HSIL (Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon) Yönetimi	33
2.8.5 AGC (Atipik Glandüler Hücreler) ve AİS (Adenokarsinoma İn Situ) Yönetimi.....	34
2.9. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERİN YÖNETİMİ..	34
2.10. SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARIN TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	35
2.10.1. Ablatif Tedaviler.....	35
2.10.1.1 Kriyoterapi	35
2.10.1.2 Lazer Ablasyon	36
2.10.2.1. Eksizyonel Yöntemler.....	36
2.10.2.1 Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP)	36
2.10.2.2 Konizasyon	36

2.10.2.3 Histerektomi	37
2.11. STRAIN ELASTOGRAFİ.....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 Hasta Seçim Kriterleri	41
3.2 Çalışma Protokolü	41
3.3 İstatiksel Analiz	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	66
KAYNAKÇA	68
ÖZGEÇMİŞ.....	79

TEŞEKKÜR

Meslek hayatımın her anında zorlukları aşmamda, düştüğümde kalkmam için elini uzatmaktan asla vazgeçmeyen biricik eşime, kariyerimin her anında beni ve emeklerimi sahiplenen, varlıklarıyla güç veren annem ve babama,

Başta tez danışmanım ve sıkıştığım anda desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Mustafa Burak Akselim'e, gerek iş ahlakı gerekse hasta yönetimini öğrenmeme, kadın hastalıkları ve doğum eğitimimin yapı taşlarının olduğu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'ndan başta Prof. Dr. İzzet Yücesoy, Prof. Dr. Aydın Çorakçı, Prof. Dr. Emek Doğer, Doç. Dr. Şener Gezer, Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek, Dr. Öğr. üyesi Yasemin Doğan, Dr. Öğr. üyesi Hayal Uzelli Şimşek'e,

Mesleğin acısıyla tatlısıyla bir ekip işi olduğunu ve bu hususta hareket eden; gerek Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne gerekse ikinci yuvam Bursa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşiresi ve ebe arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma,

Ameliyathanede her daim sabrıyla ve öğretici kişiliği ile yolumuza ışık tutan, başarı ve hatalarımda özverisini eksik etmeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Emin Üstünyurt'a, enerjisine hayran kaldığım tatlı sert mizacı eksik olmayan Doç. Dr. Tayfur Çift'e, birebir çalışma şansım olmasada motivasyona ihtiyaç duyduğum bir anda desteğini gösteren Doç. Dr. Serenat Yalçın'a, usta çırak ilişkisini tüm sevecenlikleri ile gösteren her biri birbirinden değerli sevgili uzman abi ve ablalarıma, bilgisi ve donanımı ile hayran bırakan ilerleyen yıllar için bir rol model oluşturan sevgili hocam Doç. Dr. Hacı Öztürk Şahin'e, resmi eğitim sürecimin son rotasyonunda bana hala öğrenecek çok şeyin olduğunu hissettiren bilgi ve beceri birikimine hayran kaldığım sevgili Doç. Dr. Nidal İflazoğlu'na, bu serüvende yolumun kesiştiği, beni ben yapan acısıyla tatlısıyla doğrusuyla yanlışıyla herkese, her şeye ve her ana saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mert TEKCAN

KISALTMALAR

HPV: Human Papilloma Virüs

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ASCUS: Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler

ASC-H: Atipik Skuamöz Hücreler / Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Dışlanamayan

LSIL: Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

HSIL: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

AİS: Adenokarsinoma İn Situ

AGC: Atipik Glandüler Hücreler

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom

CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi

GLOBOCAN: Küresel Kanser Evi

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SKB: Skuamö-kolumnar bileşke

KETEM: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi

ER: Erken Bölge

LR: Geç Bölge

LCR: Uzun kontrol Bölgesi

VLP: Virüs benzeri protein

DNA: Deoksiribonükleik asid

ADC: Adenokarsinom

ADSC: Adenoskuamöz karsinom

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

ICESCC: Uluslararası Serviks Kanseri Epidemiyolojik Çalışmaları İşbirliği

ICC: İnvaziv Serviks Kanseri

Co-test: Servikal Sitoloji +HPV DNA testi

ECC: Endoservikal küretaj

NILM: İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif

LEEP: Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü

SR: Strain Ratio

ASCCP: Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği

ORF: Açık Okuma Çerçeveleri

RI: Direnç İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: HPV DNA tiplerinin onkojenik risklerine ve olası hastalıklara göre gruplandırılmaları.....	12
Tablo 2: ASCCP, ACS, ACOG birliklerinin servikal kanser tarama programı için ortak kararları.....	22
Tablo 3: Papanicolaou sitoloji sınıflandırma sistemi	27
Tablo 4: Servikal sitoloji sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması (LAST terminolojisi ve 3 katmanlı histolojik ve sitolojik CIN tanı sistemi).....	28
Tablo 5: Preinvaziv Servikal Lezyonların Progresyon, Regresyon ve Maligniteye Dönüşüm Yüzdeleri.....	30
Tablo 6: Olguların sosyodemografik ve karakteristik özelliklerinin dağılımı.....	50
Tablo 7: Olguların sosyodemografik ve karakteristik özelliklerine ait betimsel istatistikler.....	52
Tablo 8: Katılımcıların smear gruplarına göre nitel değişkenlerin karşılaştırılması.....	53
Tablo 9: Katılımcıların smear gruplarına göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılması.....	55
Tablo 10: Olguların Serviks ön ve arka duvar skorlarının anormal smear görülme durumu üzerine ROC analizi.....	56
Tablo 11: Katılımcıların smear görülme durumlarına etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	58
Tablo 12: Katılımcıların smear görülme durumlarına etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Human Papilloma Virüs Tip 16'nın kapsidinin atomik gösterimi. 4.5 Å çözünürlükte kriyo-elektron mikroskobundan görüntünün yeniden yapılandırılması..8	
Şekil 2a: Yüksek riskli Alfa, Mu ve Beta HPV genomlarının tipik genom organizasyonu.....	9
Şekil 2b: Negatif boyalı papilloma virüs parçacıklarının elektron mikroskobisinde ki görünümü	9
Şekil 3: HPV DNA genom organizasyonu; erken ve geç genlerin fonksiyonları....	10
Şekil 4: E1 ve E2 proteini çalışma mekanizması.....	10
Şekil 5: E6 ve E7 proteinleri etki mekanizmaları.....	11
Şekil 6: HPV ile ilişkili kanserlerin yüzdesel olarak grafiklendirilmesi.....	13
Şekil 7a: HPV'nin genom organizasyonu ve yaşam döngüsü,	
Şekil 7b: Yukarı Akış Düzenleme Bölgesi.....	15
Şekil 8: Türkiye Servikal Kanser Tarama Algoritması 2020.....	19
Şekil 9: Elastografi yaklaşımı	40
Şekil 10: Strain Elastografi ile değerlendirilen bir çalışma hastasının ölçümü.....	40
Şekil 11: Elastik görüntüleme puanlaması 5 noktalı model diyagramı: A:1 puan, B: 2 puan, C: 3 puan , D: 4 puan, E: 5 puan.	43
Şekil 12: Doppler Adler Akış şeması diyagramı	44
Şekil 13: Ultrason kapsamlı skoru puanlama tablosu	45
Şekil 14: Olgularda smear gruplarının dağılımına ilişkin pasta grafiği.....	47
Şekil 15: Olgularda rastlanan kronik hastalıkların dağılımının çubuk grafiği.....	48
Şekil 16: Olgularda Serviks Doppler Adler sınıflarının dağılımına ilişkin pasta grafiği.....	49

Şekil 17: Olgularda Serviks Strain Elastogram dağılımına ilişkin pasta grafiği.....49

Şekil 18: Anormal smear görülme üzerinden serviks ön duvar ve serviks arka duvar skorlarına ait ROC eğrisi.....56



ÖZET

Servikal Premalign Lezyonlarda Doppler ve Strain Elastografinin Rolü

Giriş ve Amaç: Çalışmadaki amacımız; servikal premalign lezyonların smear taramaları sonrasında olası kolposkopi süreci ve histopatolojik tanı öncesi doku sertlikleri ile lezyon özelliklerine daha kapsamlı bir bakış sağlayarak ara basamak oluşturmaktır. Servikal elastografi ile belirlenecek serviks özelliklerinin ve doku sertlik derecelerinin smear sonuçları ile ilişkisini kapsamlı şekilde değerlendirmesini hedeflemekteyiz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız da Haziran 2023 – Aralık 2023 dönemleri arasında Bursa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine ve jinekoloji-onkoloji polikliniğine başvuran servikal sitoloji örneği vermiş olan hastaların sonuç kontrolüne gelerek çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayanları çalışmaya dahil edildi. Sitoloji sonuçları normal olarak raporlanan 60 hasta ve anormal olarak raporlanan 60 hasta (30 ASCUS, 15 LSIL, 15 HSIL) randomize seçilerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, gebelik geçmişi, kronik hastalıkları, boy ve kilosu, geçirilmiş cerrahi öyküleri, sigara kullanım öyküsü, jinekolojik şikayetleri, korunma yöntemleri sorgulandı. Sitoloji sonuçları normal ve anormal olan gruplarda; servikal strain elastogram değerleri, servikal doppler adler kanlanma skalası, RI oranları, ultrason kapsamlı skor oranlarına bakıldı ve istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Katılımcıların serviks strain elastogramları incelendiğinde %3,3'ünün yumuşak paternde, %15,8'inin az mozaik paternde, %40'ının mozaik paternde, %30'unun hafif sert paternde ve %10,8'inin ise sert paternde olduğu görülmektedir. Doppler Adler kan akım sınıflandırmalarında olguların %22,5'i Class 0 grubunda, %52,5'i Class 1 grubunda, %17,5'i Class 2 grubunda ve %7,5'i ise Class 3 grubundadır. Servikal gerinim oranları; smear negatif hastalarda 2,37 (0,29-6,5), ASCUS tanılı hastalarda 3,01 (0,33-7,33), LSIL tanılı hastalarda 3,92 (2,12-6), HSIL tanılı hastalarda 3,96 (1,94-7,5) olarak hesaplandı. RI ölçümleri smear negatif hasta grubunda 1,45 (0,34-3,21), ASCUS tanılı hastalara 1,02 (0,27-2,74), LSIL tanılı

hastalarda 1.3 (0,58-2,86), HSIL tanılı hastalarda 1.1 (0,66-2,8) olarak hesaplanmıştır. Serviks ön-arka duvar gerinim oranları smear negatif hastalarda 2,57-1,87, ASCUS tanılı hastalarda 3,34-2,68, LSIL tanılı hastalarda 3,78-2,96, HSIL tanılı hastalarda 4,05-3,67 olarak bulunmuştur. Katılımcıların smear gruplarına (normal ve anormal) göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasına yönelik bulgular incelendiğinde; yaşa, vücut kitle indekslerine, gravide, parite, abortus ve yaşayan değerlerine göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak katılımcıların RI skorları, servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skoru, serviks ön duvar gerinim oranı ve serviks arka duvar gerinim oranı, gerinim oran ortalaması bakımından normal ve anormal smear grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Strain elastografi hızlı uygulanabilen, çabuk sonuç almayı sağlayan, maliyet etkin, pratik ve non-invaziv tanı yöntemidir. Çalışmamızda normal ve anormal smear anormalliği bulunan hastaların servikal strain elastogram ölçümlerinde, serviks ön ve arka duvar gerinim oranlarında, gerinim oran ortalaması ve RI oranlarında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$). Servikal premalign lezyonlarda, strain elastografinin histo-patolojik tanı öncesi bir ara basamak olarak faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Servikal Strain Elastografi, Servikal Doppler Ultrasonografi, Servikal Sitoloji Anomalileri, HPV İlişkili Servikal Lezyonların Elastografik Değerlendirilmesi

ABSTRACT

The Role of Doppler and Strain Elastography in Cervical Premalignant Lesions

Introduction and Aim: Our aim in the study is; It is an intermediate step by providing a more comprehensive look at tissue hardness and lesion characteristics before the possible colposcopy process and histopathological diagnosis after smear scans of cervical premalignant lesions. We aim to comprehensively evaluate the relationship between cervical features and tissue hardness levels determined by cervical elastography and smear results.

Materials and Methods: In our study, patients who applied to Bursa City Hospital Gynecology and Obstetrics outpatient clinic and gynecology-oncology outpatient clinic between June 2023 and December 2023 and provided a cervical cytology sample were included in the study. Those who came for the result control and met the inclusion criteria were included in the study. 60 patients whose cytology results were reported as normal and 60 patients whose cytology results were reported as abnormal (30 ASCUS, 15 LSIL, 15 HSIL) were randomly selected and included in the study. The patients' age, pregnancy history, chronic diseases, height and weight, previous surgical history, smoking history, gynecological complaints, and contraceptive methods were questioned. In groups with normal and abnormal cytology results; Cervical strain elastogram values, cervical Doppler Adler blood flow scale, RI rates, ultrasound comprehensive score rates were examined and compared with statistical methods.

Results: When the cervix strain elastograms of the participants are examined, it is seen that 3.3% have a soft pattern, 15.8% have a slightly mosaic pattern, 40% have a mosaic pattern, 30% have a slightly hard pattern and 10.8% have a hard pattern. In Doppler Adler blood flow classifications, 22.5% of the cases are in the Class 0 group, 52.5% in the Class 1 group, 17.5% in the Class 2 group and 7.5% in the Class 3 group. Cervical strain rates; 2.37 (0.29-6.5) in smear-negative patients,

3.01 (0.33-7.33) in patients diagnosed with ASCUS, 3.92 (2.12-6) in patients diagnosed with LSIL, 3.96 (1) in patients diagnosed with HSIL. It was calculated as .94-7.5). RI measurements were 1.45 (0.34-3.21) in the smear-negative patient group, 1.02 (0.27-2.74) in patients diagnosed with ASCUS, 1.3 (0.58-2.86) in patients diagnosed with LSIL, and 1.1 (0.58-2.86) in patients diagnosed with HSIL. It was calculated as 0.66-2.8). Cervix anterior-posterior wall strain ratios are 2.57-1.87 in smear-negative patients, 3.34-2.68 in patients diagnosed with ASCUS, 3.78-2.96 in patients diagnosed with LSIL, 4.05-3.67 in patients diagnosed with HSIL. was found as. When the findings regarding the comparison of numerical variables according to the participants' smear groups (normal and abnormal) are examined; No statistically significant difference was detected between them according to age, body mass index, gravidity, parity, abortus and survival values ($p>0.05$). However, a statistically significant difference was detected between the normal and abnormal smear groups in terms of the participants' RI scores, ultrasound comprehensive score for patients with cervical lesions, cervix anterior wall strain rate and cervix posterior wall strain rate, and strain rate average ($p<0.05$).

Conclusion: Strain elastography is a cost-effective, practical and non-invasive diagnostic method that can be applied quickly, provides rapid results. In our study, there is a significant difference in cervical strain elastogram measurements, cervical anterior and posterior wall strain rates, strain rate average and RI rates of patients with normal and abnormal smear abnormalities ($p<0.05$). It is thought that strain elastography may be useful as an intermediate step before histopathological diagnosis in cervical premalignant lesions.

Key words: Cervical Strain Elastosonography, Cervical Doppler, Cervical Cytology Anomalies, HPV-related Cervical Lesions.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serviks kanseri Küresel Kanser Gözlemevi (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre dünya çapında kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Kadınlar arasında 2020 yılında; meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra mortalite hızı en yüksek 4. kanserdir. Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür (1). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) verilerine göre tüm dünyada 2020 yılında 604.000 yeni servikal kanser vakası ve 342.000 servikal kansere bağlı ölüm görülmüştür. Türkiye’de mevcut kayıtlara göre kadınlarda serviks kanserinin yaşa göre düzeltilmiş insidans hızı 100 binde 4,8 ve mortalite hızı ise 100 binde 2,2’dir. Kadınlarda görülen kanserler içinde 2020 yılında yeni vaka ve ölümler içinde 12. sıradadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 yılında ilk defa bir kanser için servikal kanser eliminasyon programını başlatmıştır. Bu programın gerçekleşmesi halinde 2030 yılında tüm dünyada 15 yaşına gelmiş kızların %90’ı HPV aşısını yaptırmış, 35-45 yaş arasındaki kadınların %70’i hassasiyeti yüksek bir test ile taranmış ve servikal hastalık tanısı almış kadınların %90’ı tedaviye ve bakıma ulaşabiliyor olacaktır. DSÖ’nün eylem çağrısına göre HPV aşısı; tarama programları, tanı, teşhis ve tedavi protokolleri ile bir halk sorunu olmaktan çıkacaktır (1,2).

Serviks kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonudur. HPV papillomaviridae ailesine ait, çift sarmallı, deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür. Canlı türleri arasında sadece insanları enfekte etmektedir. Enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatik olup, çoğu kadında sporadik gerilemektedir. Serviks kanserinin %99,7’sinde HPV ile birlikteliği saptanmıştır. Bazı yayınlarla serviks kanseri ve HPV arasındaki ilişkinin sigara-akciğer kanseri arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu güçlü ilişkiye rağmen enfeksiyonların yaklaşık %80-90’ı yaklaşık 1 yılda gerilemektedir. Persiste eden %10-20’lik kısımda ise ilerleyen periyotta servikal intraepitelyal lezyon (CIN) veya serviks kanseri gelişebilmektedir. İmmun sistemi zayıf olan kadınlarda HPV enfeksiyonu persiste ederek genital kondilom, servikal sitoloji anormallikleri, servikal intraepitelyal neoplaziler ve serviks kanseri gelişimi gözlenebilmektedir.

Yüksek riskli HPV pozitiflikleri ve eşlik eden smear anormallikleri preinvaziv lezyon veya kanser tespiti için kolposkopik olarak incelenmelidir (1,3).

HPV'nin en yaygın bulaş yolu cinsel temas ve korunmasız cinsel birlikteliktir. Servikte bulunan skuamöz epitel dış etkenlere ve enfeksiyonlara karşı koruyucu bir bariyer görevi görmektedir. HPV enfeksiyonu ve çevresel kolaylaştırıcı faktörler etkisiyle transformasyon zonundaki metaplastik skuamöz hücre grupları displaziye uğrar, takip eden süreçte prekanseröz servikal lezyonlar oluşturur. HPV enfeksiyonlarının pek çoğu geçici özellik göstermekte olup dirençli enfeksiyon vakalarında servikal intraepitelyal neoplazi, premalign lezyon ve adenokarsinoma gelişebilir. İstisnalar dışında servikal premalign lezyonların ileri evre kansere dönüşme süreci yaklaşık 10-20 senelik bir zaman dilimini kapsamaktadır (4).

HPV'nin cinsel yolla bulaşan bir patojen olması nedeni ile hastaların ilk koit yaşı, cinsel partner sayıları, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, tütün ve tütün ürünleri kullanımı ve bağışıklık sistemlerinin durumları servikal kanser gelişiminde önemli risk faktörlerindendir (5,6). Düşük sosyoekonomik durum, yetersiz beslenme, hijyen eksikliği, öz bakım yetersizlikleri ve sağlık hizmetlerine ulaşımındaki yetersizliklerde kolaylaştırıcı risk faktörlerindendir. Temelinde bahsi geçen risk faktörlerinin olası viral patojenle karşılaşma olasılığını arttırdığı, viral persistansın karsinogenik süreçlere gidişi hızlandırmada önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Serviks kanseri diğer jinekolojik kanserlere göre, tanımlanan preinvaziv lezyonlara sahip olması nedeniyle preinvaziv lezyon aşamasında tarama programlarıyla tanı konulabilir (7). Serviks kanserinin insidansını ve mortalitesini azaltmak için kullanılan tarama testleri; smear ile servikal sitoloji taraması (konvansiyonel ya da sıvı bazlı) ve HPV-DNA PCR testidir.

Servikal sitoloji incelenmesi, pap-smear alınarak servikste dökülen epitel hücrelerinin incelenmesi ile yapılmaktadır. Servikal sitoloji anormallikleri; Atipik Skuamöz Hücrelilerde (ASC); Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-US), Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Ekarte Edilemeyen (ASC-H), Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LSIL), Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (HSIL), Skuamöz Hücreli Kanser (SCC); Atipik Glandüler Hücreliler (AGC); AGC-Not Otherwise Specified (AGC-NOS), AGC-

Favor Neoplazi, Endoservikal Adenokarsinoma İn Situ (AIS) şeklinde belirtilmektedir (4,8). Tarama sonuçlarında anormal sonuç izlenen hastalarda tanıya gidişte kolposkopi işlemi ile birlikte servikal biyopsi yapılması ve sonuca göre tedavi planlanması önerilmektedir (3,7).

Servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN); servikte gelişen mitoz atipi, proliferasyon içeren CIN şeklinde yorumlanmaktadır. Düşük dereceli (CIN 1) ve yüksek dereceli (CIN 2 veya CIN 3) olarak sınıflandırılmıştır. CIN lezyonlarının derecesi arttıkça malignite potansiyelleri de artış göstermektedir.

Ülkemizde de serviks kanseri tarama programı ile Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) önderliğinde 30-65 yaş arasındaki her kadının HPV-DNA testi ile pap-smear birlikteliğinde co-test olarak değerlendirilmesi bulunmaktadır. Eğer test negatif ise, 5 yıl sonra tekrar edilmelidir.

Gelişmiş tarama programlarına ve yeni aşı çalışmalarına rağmen serviks kanseri eradike edilememiştir. Düşük ve orta gelirli bölgelerde jinekolojik kansere bağlı ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (9). DSÖ'ye göre serviks kanseri vakalarının %85'i az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülmekte olup, mevcut vakalarda gelir dağılımı düşük ve orta ülkelerde on kadından dokuzu, gelir dağılımı yüksek ülkelerde on kadından biri ölmektedir. Bu istatistiksel farklılık tarama, önleme, erken teşhis ve tedavi programlarına eşit erişim şansının olmamasından kaynaklanmaktadır (10). Bu bölgelerde serviks kanseri tarama ve tedavisine kısıtlı erişim nedeniyle serviks kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerin %12'sini ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır. Tüm bu nedenlerle serviks kanserine yönelik araştırmalar devam etmekte ve güncel tarama yaklaşımları kapsamlandırılmaya çalışılmaktadır (10,11).

Strain elastografi genellikle meme ve tiroid hastalıklarının tespitinde güncel ultrason yaklaşımlarına yeni bir bakış kazandıran dokuların sertliklerini haritalandırma prensibiyle olası prekanseröz lezyon, benign-malign ayrımı öngörüsü kazandırmayı hedefleyen dinamik ultrason modüleritesidir. Güncel olarak literatürde meme ve tiroid dokularının olası kanseröz süreçlerinde planlanan ince iğne aspirasyon biyopsilerinde de kullanımı yaygın olan bu yaklaşımı jinekoloji ve obstetride de kullanımına yönelik kapsamlı çalışmalar ulusal ve uluslararası sahada

yapılmakta, güncel tarama ve tedavi modlleritelerine bu yaklaşıma entegre edilmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız; servikal premalign lezyonların smear taramaları sonrasında olası kolposkopi süreci öncesi doku sertlikleri ile lezyon özelliklerine daha kapsamlı bir bakış sağlamak, biyopsi sürecine gidişte bir ara basamak oluşturup servikal strain elastografi ile belirlenen serviks özelliklerinin ve doku sertlik derecelerinin smear sonuçları ile ilişkisini kapsamlı bir değerlendirme ile incelemektir.



2.GENEL BİLGİLER

1.SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

1.1 Serviks Embriyolojisi

Emrionun yaklaşık 6-7 haftalık gelişimini tamamlamasıyla, Müllerian kanal ilk tespiti gerçekleşmektedir. Median hatta birleşim gösteren Müllerian kanallardan gelişim gösteren yapılar: tuba uterina, uterus ve vajen 1/3 üst kısmıdır. Üretra, vestibulum vajina, vajen alt 2/3 kısmı ve Bartholin bezleri ise ürogenital sinüs orjininden oluşmaktadır. Ürogenital sinüs ve Müllerian kanal invajinasyon ile birleşmektedir. Serviks uteri ve vajeni oluşturan Müllerian kanal yüzeyini kolumnar epitel örtmektedir. Fetal yaşamın 4. ayında skuamöz metaplazi ile kolumnar epitel, skuamöz epitele farklılaşmaya başlamaktadır. Dönüşümün başladığı bu alan skuamo-kolumnar bileşke (SKB) şeklinde tanımlanmaktadır (12).

1.2 Serviks Histolojisi

Ektoserviks ve vajenin orijinal skuamöz epiteli 4 tabaka halinde izlenmektedir. Bu 4 tabaka;

1. Bazal Tabaka: Tek sıralı büyük nükleuslu, sitoplazma miktarı az immatür hücreler içermektedir.
2. Parabazal Tabaka: Normal mitotik özellikleri olan 2-4 sıra immatür hücre grubu, örtücü epitel için yedek hücre grupları bulunmaktadır.
3. İntermediate Tabaka: Hücreler arası boşluklarla ayrılmış bol sitoplazmalı, altıgen şekilli 4-6 sıra hücre içermektedir.
4. Süperfisyal Tabaka: Sitoplazması glikojen dolu, küçük tekdüze piknotik nükleuslu 5-8 sıra yassı hücreden oluşmaktadır. Epitel hücreler yüzeyden ayrılmaktadır. Bu tabakadan dökülen hücreler Papanicolaou testinin temelini oluşturmaktadır (13).

Skuamo-kolumnar bileşke; kadınların yaşam döngüsü içerisinde hormonal uyarılarla yapısal özelliklerini değiştiren bir sahadır. Puberte, gebelik, perimenapoz,

menapoz dönemlerinde hormon dengelerindeki değişim ile bu saha özelliklerini değiştirmektedir. Kolumnar epitel sahasının altında yerleşen hücre gruplarında immatür skuamöz metaplazi perimenapozal yaşama geçiş döneminde metaplazinin gelişmesi ile aktif skuamo-kolumnar bileşke oluşmaktadır (13).

Transformasyon zonu; orijinal ile aktif skuamo-kolumnar bileşke arasındaki servikal saha olup servikal neoplazilerin tamamının kaynaklandığı bölge olarak bildirilmektedir. Kolposkopik muayene sırasında bu saha kırmızı izlenmektedir (13).

Servikal skuamöz metaplazi; matür bir epitel hücre tipinin başka bir matür hücre görünümüne dönüşümünü tanımlar. Bir başka yorumlamada kolumnar epitelin skuamöz epitele hakimiyet kaybetmesi olarak bildirilmektedir. Hormon profilindeki değişimle gerçekleşen fizyolojik ve benign bir süreçtir (14).

Servikal neoplaziler; skuamöz metaplazi erken evrelerinde HPV maruziyeti yaşayan epiteldeki premalign lezyonlar olarak gözlenmektedir. İmmatür skuamöz metaplastik lezyonların onkojenik HPV varyantları ile enfekte olması sonucu premalign lezyonlar gösteren bir epitel halini almaktadır (13,14).

1.3 Serviks Anatomisi

Serviks, uterusun alt 1/3 kısmı olarak isthmus uteri ile vajen arasında yerleşimli yaklaşık 2-4 cm uzunluğunda bir yapıdır. Endometrial kaviteye açılan kısım internal servikal os, vajen içerisine açılan kısmı eksternal servikal os olarak adlandırılır. Serviksin endoserviks uteri ve ektoserviks uteri olmak üzere 2 kısmı mevcuttur. Bu iki oluşumun arasında uzanan yaklaşık iki-üç santimetrelık yapı endoservikal kanaldır (15).

Ektoserviks spekulum yerleştirildiğinde vizualize edilebilen dış kısım olarak tanımlanır. Ektoserviks ve lateral vajen duvarı arasındaki dairesel sahaya vajinal forniks denilmektedir. Serviksin ön vajen duvarı ile arasındaki saha anterior forniks, arkadaki bölüm ise posterior forniks olarak belirtilmektedir (15).

Serviks stromasında, içerisinde servikal kanlanma, lenf drenajı ve sinir impulsları taşınan yoğun fibromusküler doku barındırmaktadır. Serviks arteriyal kanlanmasını uterin arterden ve vajinal arterden gelen serviks saat 3 ve 9 hizasına

ağırlıklı lokalizasyon gösteren damarlar ile sağlamaktadır. Venöz drenaj arter paketlerine paralel seyir izlemektedir ve hipogastrik venöz ağa drene olur (14).

Serviks lenfatikleri lenfatik drenajlarını; mukoza altı ve bağ dokusu stromasının derin kısımlarına başta common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial lenf nodu sahalarına gerçekleştirmektedir. Sinir yapıları hipogastrik plexus sahasından köken almaktadır (13,15).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Serviks kanseri Küresel Kanser Gözlemevi (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre dünya çapında kadın cinsiyetinde en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Kadınlar arasında 2020 yılında; meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra mortalite hızı en yüksek 4. kanserdir. Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür (16). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) verilerine göre, dünya genelinde 2020 yılında 604.000 yeni servikal kanser vakası ve 342.000 servikal kanser kaynaklı mortalite tespit edilmiştir. Ülkemizde güncel veriler ışığında kadınlarda serviks kanserinin yaşa göre düzeltilmiş, insidans hızı 100 binde 4,8 ve mortalite hızı ise 100 binde 2,2 olarak belirtilmiştir. GLOBOCAN Türkiye istatistiklerine göre yine 2020 yılında ülkemizde 35 kanser türü içinde 19. sırada yer almakta olup 2.532 yeni servikal kanser tanısı ve 1.245 servikal kanser sebepli ölüm görülmüştür (17).

Serviks kanseri etiyolojisindeki son 25 yıldaki araştırmaların en önemli keşifleri serviks kanserinin temelinde HPV'nin belirli genotip varyantlarının oluşturduğu dirençli enfeksiyonların yatmasıdır. Moleküler, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar bize serviks kanserinin aslında uzun süreli çözülmemiş HPV enfeksiyonları zemininde oluştuğunu göstermiştir. Skuamöz hücreli kanserlerin %95'inde, adenokarsinomların da %90'ında HPV DNA pozitifliği bulunmuştur. Yüksek riskli HPV tiplerinden HPV tip 16 daha çok skuamöz hücreli karsinomlardan, HPV tip 18 ise daha çok adenokarsinomlardan sorumludur (5,18).

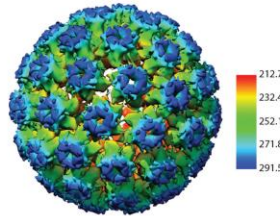
HPV'ye maruziyetin ülkeler arasında farklılık göstermesi; servikal kanser oranlarının farklılığını açıklamaktadır. Servikal kanserin yüksek insidans ve ölüm oranlarına sahip olması muhtemelen düşük kaynak kontrolü, servikal tarama ve

tedaviye erişim de organizasyon yetersizliklerinin sonucudur. Birçok gelişmiş ülkede, servikal sitoloji ile tarama servikal kanser insidansını ve mortalitesini önemli ölçüde azaltmıştır (19).

Servikal taramayla hedeflediğimiz amaç serviks kanserini önlemektir. Bu amaca ulaşmak; preinvaziv servikal lezyonların tespit edilmesi, takipleri, izlem protokolleri ve tedavi edilmeleri ile elde edilebilir. Modern görüşte hemen hemen tüm servikal kanserler persistan enfeksiyon nedeni olmaktadır, yaklaşık 15 HPV tipi için primer HPV tabanlı tarama ve profilaktik HPV aşısı gibi önemli yeni yaklaşımlarda bulunularak servikal kanserde birincil ve ikincil korunmanın önü açılmıştır (17).

3. HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV)

Human Papilloma Virüs, 8000 baz çifti içeren, çift sarmallı dairesel genoma sahip bir DNA virüsüdür. HPV'nin 200 civarında değişik tipi tanımlanmıştır ve 5 cinse α , β , γ , μ , ve ν ayrılmıştır. Kanıtlanmış onkojenik potansiyele sahip olan HPV tipleri (Tip 16 ve Tip 18) serviks karsinomunda önemli bir role sahiptir ve diğer anogenital ve oral karsinomların önemli bir yüzdesi α cinsine aittir (20,21). Tüm HPV tipleri ikozahedral kapsidler taşırlar. Tarihsel olarak yaygın ve anogenital siğillerin nedeni olarak bilinmesine karşın, HPV'nin serviks kanseri gelişimi ve diğer tümörlerdeki rolünü araştıran 1980 yılından bu yana kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır (20). HPV viral genomu 3 bölgeye ayrılmaktadır (22). HPV enfeksiyonu cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalıktır ancak genellikle bağışıklık sistemi tarafından tedavi edilir. Dünya genelinde yaşam boyu kadın ve erkeklerin en az bir kez enfeksiyona yakalanma riskleri %50'dir (20).

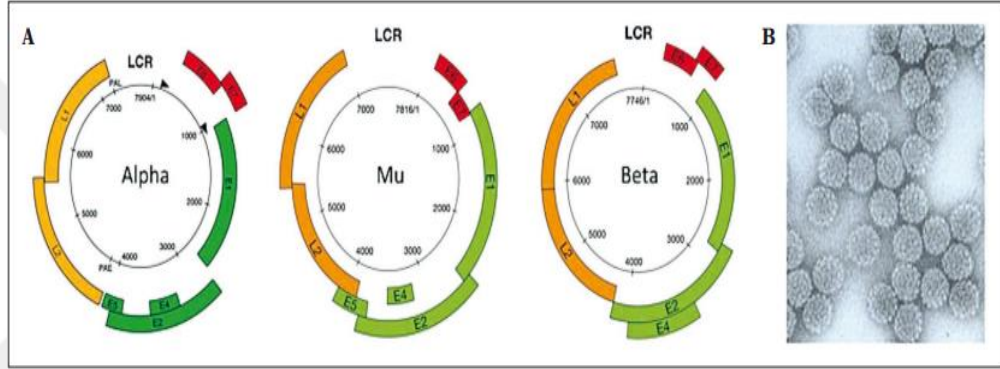


Şekil 1: Human Papilloma Virüs Tip 16'nın kapsidinin atomik gösterimi. 4.5 Å çözünürlükte kriyo-elektron mikroskopundan görüntünün yeniden yapılandırılması (23).

a-) Erken bölge (Early Region: ER) viral DNA bakımı, replikasyonu ve transkripsiyonu gibi viral yaşam siklusundaki erken fonksiyonları yöneten proteinleri kodlayan bölgedir (24,25).

b-) Geç bölge (Late Region:LR): Geç bölge genleri L1 ve L2 yeni enfeksiyöz viral partiküllerin oluşumunun tamamlanmasını sağlamak üzere viral yaşam siklusunun geç döneminde gerekli olan kapsid proteinlerini kodlarlar (22).

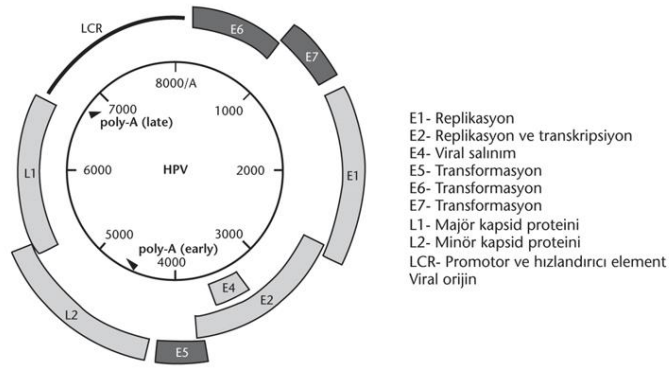
c-) Uzun kontrol bölge (Long kontrol region: LCR): Papillomavirüs genomunda 1 kilobazlık uzun kontrol bölgesidir. DNA replikasyonunun orijin aldığı sahadır. Kodlama yapmaz. ER ve LR bölgelerini ayırır (24).



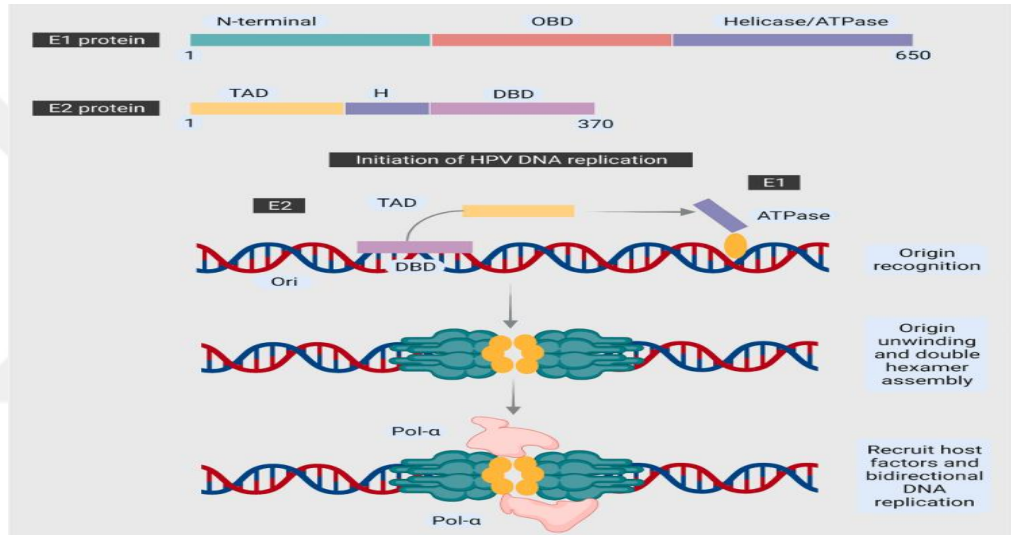
Şekil 2a: Yüksek riskli Alfa, Mu ve Beta HPV genomlarının tipik genom organizasyonu; hepsi ortak bir genetik organizasyonu paylaşırsa da, başlıca açık okuma çerçeveleri (ORF) boyutu ve konumları farklılık gösterebilir. Beta HPV türleri E5 ORF'den yoksundur. Ana promotörlerin pozisyonları, yüksek riskli Alfa HPV genom haritasında oklarla işaretlemiştir.

Şekil 2b: Negatif boyalı papillomavirüs parçacıklarının elektron mikroskopisindeki görünümü; yaklaşık 55 nm çapta ve zarfsız.

Sadece bir sarmal transkripsiyonda rol oynamaktadır. E1 proteini viral DNA replikasyonu sırasında gerekli replikasyon faktörüdür. E1 viral DNA sentezinin başlaması ve uzamasından sorumludur. E2 proteini, E1 proteininin replikasyon başlangıç alanına kontrollü ve stabil şekilde bağlanmasına yardımcıdır. E2 hem transkripsiyonel aktivatör hem de supresör fonksiyonlara sahiptir (22,24).



Şekil 3: HPV DNA genom organizasyonu; erken ve geç genlerin fonksiyonları (21).



Şekil 4: E1 ve E2 proteini çalışma mekanizması (22).

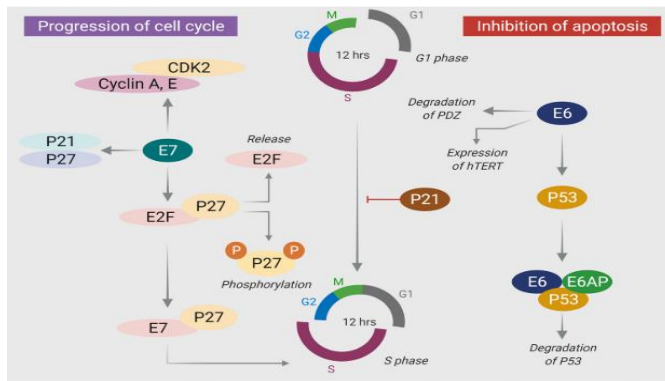
E3 proteini fonksiyonu net bilinmemektedir. Çok sayıda HPV tipi E3 proteini taşımamaktadır. E4 virüs hücre siklusunun geç döneminde görev almaktadır. E4 virüsün olgunlaşmasına, virionların oluşturulması sürecine ve oluşan viral partiküllerin serbest kalması için enfekte hücrenin sitokeratin matriksinin parçalanmasında fonksiyon göstermektedir. HPV tip 16 E4 proteinin hücrenin sitokeratin ağında yıkıma yol açarak virüsün hücre dışına çıkışına yardımcı olduğu gösterilmiştir (22,24,25).

E5 proteini optimal büyüme için gereklidir. Epidermal büyüme faktörünü etkinleştirerek hücre büyümesini destekler ayrıca bu süreçte p21 tümör süpresör genini baskılayarak hücre bölünme siklus kontrol sisteminin etkin çalışmasını

engeller. HPV(+) tümörlerin çoğunda E5 geni eksprese edilmediği gözlenmiştir, daha çok benign papillomlarda fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir (18,24,25).

HPV E6 ve E7 proteinleri ise majör onkogenlerdir. E6 p53'ü E7 ise aktif retinoblastom genini inaktive etmektedir. E6 proteini p53 ile kompleks oluşturarak p53'ün transkripsiyonel fonksiyonunu bloke etmektedir. Bu etki düşük riskli HPV'lerde bulunmamaktadır. HPV pozitif karsinom hücre serilerinde ve ölümsüz hale gelmiş hücrelerde p53 düzeyi oldukça düşük düzeyde izlenmiştir. E6 DNA hasarını ve onkojen hücre ölüm sinyallerini inhibe etmektedir ve hücreler ölümsüz hale gelmektedir. Aynı zamanda E6'nın anti apoptotik özelliği mevcuttur. E6 ayrıca keratinositlerdeki telomeraz aktivitelerini artırmaktadır. Telomerazın uzunluğunun korunması hücresel ölümsüzlükte ve transformasyonda önem arz etmektedir. İnsan telomerazının aktivasyonu HPV (+) serviks kanserini de içine alan birçok kanserde gözlenmiştir (22,24,25).

E7 proteini retinoblastomun aktif formuna bağlanır ve onun fonksiyonunu ortadan kaldırır. Hücrenin S fazına geçmesine neden olur. Retinoblastom proteini hücre siklusunun G0 ve G1 fazlarında hipofosforile yani aktif; S, G2 ve M fazlarında fosforile yani inaktif formdadır. Retinoblastlar hücre siklusunun progresyonunu inhibe etmektedirler. Hücresel transkripsiyon faktörlerinden biri olan E2F normalde aktif retinoblastom genine bağlıdır. E7 retinoblastom geni ile kompleks oluşturunca E2F serbestleşir; transkripsiyon aktive hale gelir ve hücre S fazına geçer (22,24,25).



Şekil 5: E6 ve E7 proteinleri etki mekanizmaları.

Geç bölgede ise L1 ve L2 adı verilen iki büyük protein içermektedir. L1: Majör kapsül proteinlerinden sorumludur. Bu protein tüm papilloma virüslerde

bulunmaktadır. Kapsülün %80'i bu proteinlerden oluşmaktadır. L2: görece daha az miktarda bulunan minör kapsül proteinlerinin sentezinden sorumlu olup HPV tipine hastır. Sadece L1 proteini ya da L1-L2 protein grubu kombine ekspresyonu yardımıyla virüs benzeri partiküller (VLP) oluşturabilmektedir (24,25).

Papillomavirüslerin yaşam sikluslarının tamamlanması sadece sağlam skuamöz epitel hücresi içerisinde gerçekleşir. Bazal hücreler skuamöz epitelde bölünme yeteneği taşıyan tek hücre grubudur. Persistan lezyon gelişebilmesi için viral partiküllerin bazal hücreyi enfekte edebilmesi gerekmektedir (22).

HPV tip 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82 yüksek riskli tipler; 26, 53, 66 orta riskli tipler; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 düşük riskli tipler olarak kabul edilmektedir. Düşük riskli HPV tiplerinden maligniteye gidiş nadirdir, düşük riskli HPV tipleri sıklıkla kondilom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli HPV tipleri ise başta servikal intraepitelyal lezyonların gelişimi ve servikal kanserlere ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Servikal kanserlerin %85'ten fazlasında yüksek riskli HPV tipleri saptanmaktadır.

Tablo 1: HPV DNA tiplerinin onkojenik risklerine ve olası hastalıklara göre gruplandırılmaları.

<u>Gruplar</u>	<u>Yavgın Tipler</u>	<u>İlişkili Hastalıklar</u>
Düşük Riskli HPV Tipleri	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108	Anogenital Siğiller, Genital Kondilom, Bazı Kutanöz Siğil Türleri, Tekrarlayan Solunum Yolu Papillomatozu
Orta Riskli HPV Tipleri	26, 53, 66	Belirsiz
Yüksek Riskli HPV Tipleri	16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82	Servikal, Penil, Anal, Vajinal, Vulvar ve Orofaringeal Kanserler ile ilişkili

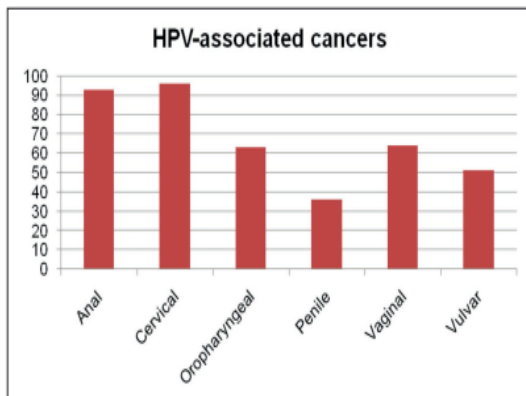
HPV ile enfekte olan servikal sitolojileri normal kadınların ilerleyen yıllarda CIN veya olası serviks kanseri riskleri artış göstermektedir. HPV tip 16 ve tip 11 genital kondilom, LSIL/CIN1 vakalarında genellikle izole edilmektedir. Yüksek

onkojenik risk faktörü taşıyan HPV tip 16 ve tip 18 ise HSIL, CIN2/CIN3 ve serviks kanseri vakalarına neden olmaktadır. Aynı zamanda HPV tip 16 ve tip 18, LSIL/CIN1 tanılarını taşıyan hastalar için lezyonların HSIL/CIN2/CIN3 lezyonlarına ilerleyişinde hatta invaziv serviks kanseri vakalarına progresyonunda sık izole edilen subtiplerdir (3,10,26).

3.1 HPV Enfeksiyonu ve Servikal Karsinogenezis

Virüs yaşam döngüsü α cinsi üzerindeki çalışmalardan elde edilmiş olup kötü huylu özellikler yalnızca α cinsine atfedilmektedir (20). HPV ciltten cilde veya mukozadan mukozaya temas yoluyla bulaşır; vücuda kutanöz veya mukozal travma yoluyla girmektedir (21,22). HPV, bazal hücrelerde ve epitelyal kök hücrelerde bulunan integrin $\alpha 6$ hücre reseptörleri ile etkileşim yoluyla epitel hücrelerini enfekte eder. Enfekte hücrelerde ve premalign lezyonlarda HPV genomunun çoğunluğu epizomal durumda kalmaktadır. Uyku halindeki virüs ile enfekte hücrenin pap-smear testi normal sitolojik sonuçlar verebilir ve virüsün bulaştırıcılığı bağışıklık sistemi baskılanana kadar etkinlik göstermeyebilir. Vücuttan temizlenme sürecinde hücresel immünite rol almakta olup genellikle onkojenik olmayan tipler için 5 ay, onkojenik tipler için yaklaşık 8 aylık bir süreci kapsamaktadır (18,20). HPV ile enfekte olanlar genellikle virüse sahip olduklarının farkında değildirler onlar farkına varmadan çoğu HPV enfeksiyonu immün sistem tarafından eradike edilmektedir (27).

HPV'nin insan vücudundaki malignitelerin yaklaşık %7-8'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).



Şekil 6: HPV ile ilişkili kanserlerin yüzdesel olarak grafiklendirilmesi.

(HPV; Serviks kanserlerinin %96'sı, anal kanserlerinin %93'ü, vajen kanserlerinin %64'ü, vulva kanserlerinin %51'i, penis kanserlerinin %36'sı ve orofaringeal kanserlerin %63'ü ile ilişkilidir.) (20).

HPV, skuamöz hücrelerde koilositoz (piknotik nükleus, perinükleer sitoplazmik halo, multinükleasyon kriterlerinden en az biri) ve diskeratoz gibi

değişikliklere yol açmaktadır. Transformasyon zonundaki immatür skuamöz metaplazi HPV enfeksiyonuna açık ve malign potansiyele dönüşüm açısından yüksek riskli bir alandır. Transformasyon zonu sahasında metaplazisinin en aktif seyir gösterdiği dönemler fetal dönem, puberteyi takip eden yıllar ve gebelik dönemidir (28,29).

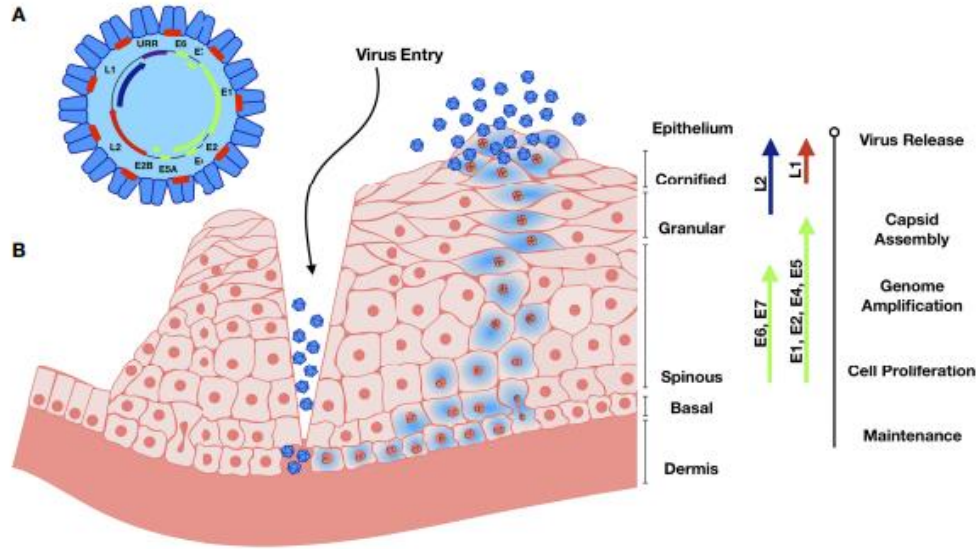
HPV enfeksiyonu 3 aşamalı bir süreç taşımaktadır:

a-) Latent Evre: HPV virüsü genellikle koitus sırasında mikro travmalara en çok maruz kalan stratum germinatum alanındaki bazal hücre gruplarını enfekte etmektedir. Viral genom hücre nükleusuna girip latent uyku evresine geçer. 3 hafta-8 aylık bir süreç olan bu evrede sitolojik ve histolojik bozukluk yaşatmadan sadece HPV-DNA PCR çalışmaları ile tespit edilebilmektedir (26).

b-) Subklinik Evre: İmmün sistemin etkinlik kaybetmesi ile HPV'nin kontrolsüz replikasyonu bu evreye ilerlemektedir. Epitel proliferasyonu, hiperkromazi, akantozis (intermediyer hücre hiperplazisi) gibi morfolojik değişimler gözlenmektedir. Stratum granulozum hücrelerinden oluşan koilositler ve servikal intraepitelyal neoplaziler bu evrede gözlenmektedir. Sitolojik ve kolposkopik bulgular pozitifleşebilmektedir. HPV bu etapta konak hücrenin gen havuzuna entegrasyon gösterebilir. Anormal smear sonuçları ve anormal kolposkopik bulgular ile hastaların karşımıza gelebileceği evre olup bu süreçte hastalığın maligniteye ilerlememesi adına mutlaka tedavi gerçekleştirilmelidir (30).

c-) Klinik Evre: Malignite sürecinin oluşması için her zaman viral gen haritasının konak hücre DNA genomuna entegrasyonu şarttır. Bu evrede kondilom, premalign lezyonlar ve kanser gelişimi ile geçen süreçler gözlenmektedir. E1 ve E2 bölgeleri ile HPV-konak hücre genetik entegrasyonu, E2 inaktivasyonu ile E6 ve E7 protein aktivasyon sürecine bağlı P53 ve retinoblastom tümör supresör gen baskılanması gözlenmektedir. E6 ve E7 proteinlerinin bazal ve parabazal hücre gruplarında başlattıkları ekspresyon reaksiyonları karsinogenezis sürecinin tetiğini

çeker ve bu mekanizma ile epiteldeki diferansiyasyon süreçleri engellenmektedir(30)



Şekil 7a: HPV'nin genom organizasyonu ve yaşam döngüsü.

Şekil 7b: Yukarı Akış Düzenleme Bölgesi (30).

4. HPV ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

4.1 Cinsel Aktivite

İlk koitus yaşının erken olması bir risk faktörüdür. Multiple cinsel partner varlığında ve cinsel yolla bulaşan hastalık taşıyıcılığı olanlarda HPV enfeksiyonu görülme ihtimali artmaktadır. Danimarka'daki bir kohort çalışmasında bir fabrikaya işe alım sırasında kadınlara yapılan HPV DNA testi negatif olanlar içinde, cinsel aktif olanların 2 yıllık kontrollerinde %35,4'ünde HPV DNA'nın pozitifleştiği görülmüştür. Ancak takiplerinde cinsel aktifliğe başlamayan kadınların hiçbirisinde HPV DNA pozitifliği izlenmemiştir (31). ABD'de 400'den fazla HPV negatif üniversiteli kadın üzerinde dizayn edilen farklı bir kohort çalışmasında; HPV enfeksiyonunun kümülatif insidansı çalışma başlangıcında cinsel aktiflerde (%38,8) ve takip sürecinde cinsel aktif yaşantıya başlayanlarda (%38,9) görülmüştür. Çalışma sürecinde cinsel aktiviteye başlamamış kadınlar arasında 24 aylık süreçte HPV enfeksiyon insidansı yalnızca %2,4 olarak izlenmiştir (30,31).

4.2 Cinsel Partner Sayısı

Kadınlar arasında yaşam boyunca cinsel partner sayısının, HPV bulaşması için önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir. Kadın ve erkek bireylerde yaşam süresi arttıkça HPV DNA'nın tespiti önemli ölçüde artmaktadır. Ayrıca kadınlarda HPV enfeksiyon riskinin cinsel ilişki sayısı arttıkça arttığı da gösterilmiştir (32,33). Amerika Birleşik Devletleri'nde 467 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşa göre ayarlanmış olarak, yaşam boyu cinsel partner sayısı HPV enfeksiyonu için önemli bir belirleyici olarak bulunmuştur. Dahası, yaşam boyu cinsel partner sayısının artmasıyla HPV enfeksiyonu olasılığında artan bir eğilim belirginleşmiştir. Örneğin, yaşam boyu bir cinsel partneri olan kadınlarla karşılaştırıldığında, 6 ila 9 ve 10 veya daha fazla cinsel partneri olan kadınların sırasıyla HPV enfeksiyonu olasılığının beş katı ve on bir katı olduğu belirlenmiştir (32).

İsveçli kadınlar arasındaki bir çalışmada ise yaşam boyu cinsel partner sayısı HPV enfeksiyonu için tek bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Yaşam boyunca 6 ve üzeri cinsel partneri olan kadınların tek partnerli kadınlara göre HPV enfeksiyon riskleri 7 kat fazla olarak gözlenmiştir (31).

4.3 Erkek Özellikleri

ABD'de yapılan bir araştırmada kadınların erkek cinsel partnerlerinin, yaşam boyunca 4-10 partneri olanlarda HPV pozitif olma ihtimalinin; erkek partnerlerinin yaşam boyu tek partneri olan kadınlara göre 3 kat fazla olduğu belirtilmiştir (32,34).

4.4 Multiparite

Parite sayısı beş ve üzeri olan kadınlarda kolumnar epitelin hormonal değişimler altında skuamöz metaplaziye uğraması ile risk artmaktadır. HPV DNA pozitif kadınlar arasındaki on vaka kontrol çalışmasının birleştirilmiş analizinde, tam dönem gebeliklerin sayısındaki artışla birlikte serviks skuamöz hücreli karsinomu (SCC) ihtimalinde de önemli bir artış eğilimi bulunmuştur. Ancak parite ile adenokarsinom (ADC) veya adenoskuamöz karsinom (ADSC) arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Bu bulgular üreme faktörleri, HPV enfeksiyonu ve farklı serviks kanseri türlerinin gelişimi arasındaki karmaşık ilişkiyi vurgulamaktadır (34).

4.5 Diğer Faktörler

Sigara kullanımı, uzun süreli oral kontraseptif ilaç kullanımı ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfeksiyon serviks karsinogenezis sürecinde kofaktör olarak belirlenmiştir. İmmün sistemin baskılanması ve Herpes Simpleks Virüs (HSV) tip-2 veya Chlamydia Trachomatis ile birlikte cinsel yolla bulaşan hastalık birlikteliği serviks kanseri riskini arttıran diğer faktörlerdir. Sağlıklı ve çok yönlü beslenme vitamin ve mineral destekleri enfeksiyöz süreçten koruyucudur (35).

Uluslararası Serviks Kanseri Epidemiyolojik Çalışmaları İş Birliği (ICESCC), hormonal kontraseptif kullanımının ve diğer faktörlerin serviks kanseri riskinde artışa neden olup olmadığını araştırmak için kurulmuştur. ICESCC, 25 epidemiyolojik çalışmayı birleştirerek doğum sayısında bir artış ile doğum ile sonuçlanan ilk gebelik yaşının düşmesinin invazif serviks kanseri (ICC) için bağımsız risk faktörleri olduğunu bulmuştur (34).

HPV DNA pozitifliği görülen kadınların üzerinde gerçekleştirilen on vaka kontrol çalışmasının sonuçlarının birleştirilmiş analizi, doğum ile sonuçlanan gebeliklerin sayısındaki artışla birlikte serviks skuamöz hücreli karsinomu (SCC) ihtimalinde de önemli bir artış eğilimi bulmuştur. Ancak bu çalışmalar da parite ile adenokarsinom (ADC) veya adenoskuamöz karsinom (ADSC) arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (36).

ICESCC ayrıca hiç sigara içmemiş kadınlarla karşılaştırıldığında sigara içenlerin servikste skuamöz hücreli karsinom riskinin arttığını, ancak adenokarsinom riskinde artış olmadığını belirtmiştir. Serviks SCC riskinde ise, günde içilen sigara sayısı ile artış gözlenirken sigara içme süresiyle artış göstermediği bildirilmiştir. ABD'de onkojenik bir HPV DNA pozitifliği taşıyan 1800'ün üzerinde kadının dahil edildiği bir araştırmada, sigara kullanımı CIN3 veya serviks kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. ABD'de 18-35 yaş arası kadınlar arasında yapılan başka bir kohort çalışması, hiç sigara içmemiş olanlarla karşılaştırıldığında, sigara içmiş kadınların vücutlarında HPV enfeksiyonlarının varlığını önemli ölçüde daha uzun süre koruduğunu ortaya çıkarmıştır (37).

Kombine östrojen-progesteron oral kontraseptif kullanımının artan süresi, invazif serviks kanseri (ICC) gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. 10 vaka kontrol çalışmasına katılan HPV DNA pozitif kadınlar arasında, beş yıl veya daha uzun zaman diliminde oral kontraseptif kullananların serviks kanserine yakalanma olasılığı, hiç kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Beş veya daha fazla yıldır oral kontraseptif kullananlarda ICC ve in situ karsinoma yakalanma olasılığı sırasıyla dört kat ve üç kattan fazla bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle HPV enfeksiyonunda serviks kanseri için potansiyel bir risk faktörü olarak oral kontraseptif kullanım süresinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır (37).

Yedi ülkeden elde edilen verileri kullanan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) çok merkezli vaka kontrol çalışmasında, Chlamydia Trachomatis antikor seropozitifliği taşıyan HPV pozitif kadınlarda invazif skuamöz hücreli karsinoma sahip olma olasılığının yüksek olduğu, ancak serviksin invaziv adenokarsinomu veya adenoskuamöz karsinomu riskinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın diğer veri çıktılarına bakıldığında Herpes Simpleks Virüsü tip 2 koenfeksiyonu taşıyan HPV pozitif kadın hastaların skuamöz hücreli karsinoma sahip olma ihtimalinin iki kat ve servikte adenokarsinom veya adenoskuamöz karsinoma sahip olma ihtimalinin üç kat fazla olduğu gösterilmiştir (35).

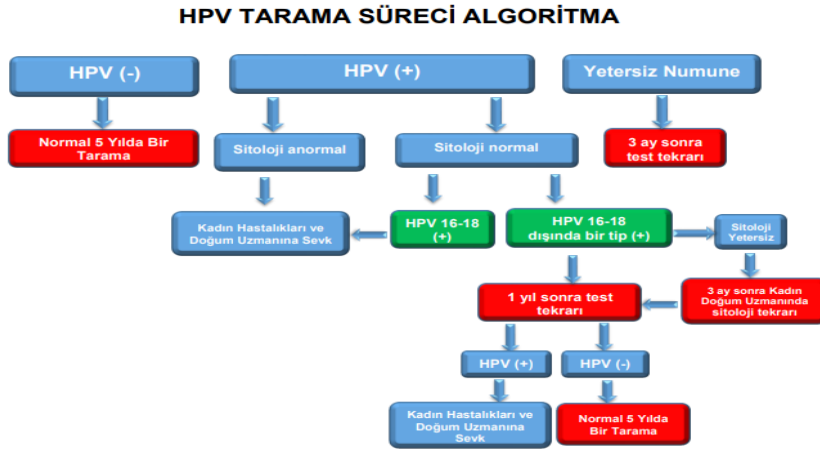
Garcia-Closas ve ark. tarafından yapılan bir incelemede diyet ve beslenmenin kalıcı HPV enfeksiyonları ve serviks kanseri riski üzerindeki rolü tanımlandı. Bulunan kanıtlar: "olası", "ikna edici" veya "yetersiz" olarak sınıflandırıldı. Serviks karsinogeneze karşı tespit edilen olası diyetSEL koruyucu faktörler arasında: folat, retinol, E vitamini, C vitamini ve B12 vitaminleri açısından zengin diyetler; alfa- ve beta-karoten, likopen, lutein/zeaksantin ve kriptoksantin sayılabilir. Bu bulgular, belirli besinler açısından zengin sağlıklı bir beslenmenin serviks kanseri ve kalıcı HPV enfeksiyonları riskini azaltmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir (38).

5. SERVİKS KANSERİ TARAMA PROGRAMI VE KORUNMA STRATEJİLERİ

Türkiye’de servikal kanser 1992’den beri smear ile fırsatçı (oportünistik) tarama ile taranmıştır. İlk etapta DSÖ önerilerini ülkemiz adına takip ederek uygun

tarama ve koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlık sistemimize entegre edilmesini sağlayan Kanser Dairesi Başkanlığı ülke çapında kurulan KETEM’de 30-65 yaş grubundaki asemptomatik kadınların her 5 yılda bir servikal smear taraması ile takiplerini yaptırmaları planlanmıştır.

Ülkemizde uzun yıllar smear tabanlı gerçekleştirilmeye çalışılan bu tarama programı gerek tarama kapsamı (%70) gerekse planlanan kadın nüfusunun %20’si tarama programına entegre edilebildiği için nispeten başarısız olmuştur. Son güncel veriler ve bilimsel toplantılar ışığında servikal kanser taramasındaki tarama stratejisi değiştirilmiştir. Bilimsel komisyon toplantısı sonucunda servikal taramanın primer olarak HPV testleri ile yapılması 2012 yılı aralık ayında karara bağlanmıştır. Güncel maliyet etkin yaklaşımda 30-65 yaş her kadının 5 yılda bir HPV testi ile taranması, pozitif çıkan olguların smear ile tekrar değerlendirilmesi planlanmış ve 2014 yılında yeni izlem programı başlatılmıştır. Serviks kanseri tarama programı 2020 yılında algoritması yenilenerek Şekil 8’de güncel hali verilmiştir (19).



Şekil 8: Türkiye Servikal Kanser Tarama Algoritması, 2020

Toplum bazlı tarama programlarının maliyet etkin olduğu ve erken teşhis sayesinde tedavi maliyetlerini azaltacakları ve sağlık harcamalarında tasarruf sağlanacağı düşünülmektedir. Bu nedenle toplum bazlı tarama programlarının yaygınlaştırılması, düzenli aralıklarla takip ve izlem süreçlerinin oluşturulması kanser ile mücadele sürecinde önemli bir strateji olarak göz önünde bulundurulmalıdır (19).

Dünya genelinde ulusların serviks kanseri tarama program yaklaşımları farklılıklar gösterebilmektedir. Temelde ulusların izlem programlarına bakış açıları etkili ve maliyet etkin izlem protokolleri zemininde optimum olumlu etkinliği sağlayarak minimum olumsuz etkinlik zemininde en yararlı tarama stratejisi ile hareket etmek esasına dayanmaktadır (19,38,39).

Ülkemizde de şüphesiz serviks kanseri tarama programı belirlenmesinde; sağlık personeli tarafından kolay uygulanabilir, maliyet etkin fiyatlandırmaya sahip, taramaya katılan kadın popülasyonu için en az rahatsızlık hissi veren ve servikal intraepitelyal lezyonlar (CIN) tespiti için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip testi tercih etmek esastır. Etkililik kanıtı adına servikal kanser morbidite ve mortalitesini azaltma potansiyel gücü baz alınmalıdır. CIN'in tespitinde yüksek sensitivite düşük bir kıstastır; çünkü CIN genellikle regrese olmaya meyillidir ve bu hususta anksiyeteden, fazla tedavi sürecinden ve yan etkilerden kaçınmak adına yüksek spesifite gerekliliği esastır (19,40).

Taramaya başlangıç yaşı hususunda belirlenmiş net bir hedef yaş yoktur. Her ülke kendi tarama yaş sınırlarını kendisi belirlemelidir. Tarama protokollerine 20 yaşında başlanmasının 25 yaşında başlamaya göre ek bir katkısı gösterilmemiştir. Yüksek kapsama oranları hedef olmakla birlikte DSÖ'nün yaşa göre servikal kanser insidansının pik yaptığı yaştan 5 yıl öncesinde tarama programlarını yoğunlaştırmak iyi bir kılavuz olacağı düşünülmüştür. Yeni bir program başlatmayı planlarken kaynaklar, 30-35 yaş bandı ile 60-65 yaş bandını içerisine alacak şekilde yoğunlaştırılmalıdır (19,40).

HPV testleri ile gerçekleştirilecek bir tarama programı sürecinde ise tarama başlangıcı 30 yaş olmalıdır. HPV testleri ile daha erken yaşlarda başlatılacak bir tarama programı sürecinin muhtemel regrese olacak bir lezyon adına gereksiz erken müdahalelere ve hasta üzerinde yaratabileceği anksiyete temelli süreçlere neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kendiliğinden iyileşebilecek pek çok lezyonun gereksiz yere tespit ve tedavi edilmeye çalışılarak hem sağlık personelinin gereksiz iş yüküne hem de gereksiz sağlık harcamalarına neden olabilmektedir (19,40).

Tarama aralıkları kapsamında Uluslararası Kanser Araştırmaları Merkezi'nin (IARC) çok merkezli çalışması; her yıl tarama ile beklenen skuamöz hücreli karsinom vakalarının %93'ünün, her 3 yılda bir tarandığında %91'inin ve her beş yılda bir tarama yapılması halinde ise %84'ünün önlenebileceğini belirtmiştir (34,35).

Negatif bir pap-smear sonucu en azından 5 yıl için son derece düşük bir servikal kanser riski ile bağlantılıdır ve yeni çıkan HPV testleri ile yapılacak taramalarda da 5 yıldan kısa aralıklarla tarama yapmak gereksiz görülmektedir (40,41).

HPV enfeksiyonuna karşı bireylerin aşılınması primer önleme yolu olarak karşımıza gelmektedir. Sekonder önlem yollarında ise hastalık etkenlerinin servikal lezyonların maligniteye ilerlemesini engellemek için lezyonlara uygun tanı ve tedavi algoritmaları altında önlemler alınmasından geçmektedir. Cinsel ilişkide prezervatif kullanımı kısmi koruyuculuk sağlamakta olup olası patojenlerin geçiş süreçlerinin multifaktöriyel riskleri hususunda toplumsal bilgilendirme ve halk sağlığı çalışmaları gerçekleştirilmelidir. Günümüzde HPV tip 6,11,16 ve 18'e karşı etkili Gardasil, HPV tip 6,11,16,18,33,45,52 ve 58'e karşı etkili İnsan Papilloma virüsü 9-değerli aşı (Gardasil-9), HPV tip 16 ve 18'e karşı etkili İnsan Papilloma virüsü bivalent aşısı (Cerverix) aşı tipleri mevcuttur (42). Aşılar sonrasında ciddi olmayan yan etkiler olarak karşımıza gelebilen durumlar: enjeksiyon bölgesinde ağrı ve ateştir. Bildirilmiş anafilaktik reaksiyonlar ve vagal reaksiyon vakaları mevcuttur. Aşılar sadece profilaktik geçerliliği mevcut olan bağışıklama araçlarıdır. Aktif enfeksiyon tablosunda etkileri hakkında düşünceler minimal etkinlik ya da etkinlikleri olmadıkları yönündedir (43).

Tablo 2: ASCCP, ACS, ACOG birliklerinin servikal kanser tarama programı için ortak kararları (44).

Yaş	Önerilen metod	Sonuca göre tedavi metodu	Yorumlar
<21y	Tarama önerilmez		*HPV taraması gereksiz
21-29y	3 yılda bir defa sitoloji	*21-24 y ASCUS/LSIL ise bir yıl sonra sitoloji tekrarı. HPV bakılmış ve negatifse rutin tarama devamı, pozitifse bir yıl sonra sitoloji tekrarı *21-24 y ASC-H/HSIL ise kolposkopi *>24 y HSIL ise Kolposkopi + ECC/LEEP *Smear AGC ise kolposkopi + ECC (Anovuluar siklus, anormal uterin kanama vb gibi endometrial kanser riski olana D&C) *Smear AIS ise eksizyonel prosedür + ECC	
30-65y	Co-test (sitoloji + HPV) 5 yılda bir tercih edilmeli (ASCCP: 3 yılda bir) (Alternatif olarak 3 yılda bir sadece sitoloji kabul edilebilir)	*Hr HPV pozitif ve sitoloji ASCUS ya da üzeri ise kolposkopi HPV 16/18 pozitif ancak sitoloji normal olsa da kolposkopi *HPV 16/18 negatif ancak diğer hr HPV pozitif ve sitoloji normal ise bir yıl sonra co- test	*Tek başına HPV taraması önerilmez *İn utero DES maruziyeti, immün yetmezlik, CIN2 ve üstü lezyonu olan kişiler için taramalarda farklılıklar vardır

		*Co-test negatif ya da Smear ASCUS ve HPV negatif 5 yıl sonra Co-test; ASCCP'ye göre : 3 yıl sonra Co-test. *Smear LSIL ve HPV negatifse 1 yıl sonra Co- test önerilir fakat HPV'den bağımsız direk kolposkopi yapılabilir. *Smear ASC-H HPV'den bağımsız kolposkopi *Smear HSIL HPV'den bağımsız kolposkopi + ECC /Leep Smear * AGC kolposkopi+ ECC+P/C (35 yaş üstü ya da Anovulatuvar siklus nedeni bilinmeyen anormal uterin kanama vb gibi endometrial ca riski olana) *Smear AİS diagnostik eksizyonel prosedür + ECC	
30-65y	Ya da 3 yılda 1 sadece sitoloji kabul edilebilir	Smear ASCUS ya da üstü lezyon ise HPV bak Sitoloji normal ise 3yılda bir sitoloji tekrarı	
>65y	Tarama, primer taramanın negatif olduğu durumlarda önerilmemektedir	Takip eden 3 sitolojik negatiflik ya da 10 yıl içerisinde iki kez negatif co-test varlığı (son test taramanın bırakılmasından önceki 5 yıl içinde)	CIN2 ya da üzeri lezyon öyküsü olanlarda tarama 20 yıl kadar devam etmelidir.
Histerektomi sonrası	Tarama önerilmemektedir		Serviksi olmayanlar ve geçmişinde CIN2 veya daha üzeri lezyon öyküsü olmayanlar için geçerlidir Bu öyküsü olanlar 20 yıl takibe devam etmelidir
HPV aşılması sonrası	Bulunduğu yaş grubuna göre tarama		Hiç aşılanmamış gibi takip edilmelidir

6. SERVİKAL SİTOLOJİ

Papanikolaou testi ya da pap-smear testi, Georgios Papanikolaou tarafından 1947 yılında keşfedilmiş bir servikal hücre taraması yöntemidir. Sürüntüyle alınan hücrelerin lama yayılarak incelenmesi prensibine dayanan yaklaşımda ektoserviksin premalign ve malign süreçleri görüntülenmesinin yanında endoservikal ve endometriuma ait anormal hücre dizilerinin tespitinde ve vajinal enfeksiyonlar oluşturan Candida Albicans ve Trichomonas Vaginalis başta olmak üzere pek çok hastalığın tespitine olanak sağlamaktadır (45).

6.1 Konvansiyonel Sitoloji

Serviks uteri yüzeyinden ve servikal kanaldan epitel hücreleri bir spatül veya ince kılları olan fırça yardımı ile toplandıktan sonra konvansiyonel yöntemde lam üzerine yayılma gerçekleştirilir. Lam üzerine yayılmış hücrelerin ince bir şekilde lama ekim gerçekleştirilmesi sonrasında %95 alkol içeren saklama koşulları ile sürüntünün fiksasyonu sağlanmaktadır. Takip eden süreçte sitoloji laboratuvarlarında sırasıyla azalan ve artan alkol solüsyonları ile hematoksilin-eozin boyanma süreçleri gerçekleştirilmektedir. İşlem sonrasında bir sitopatolog tarafından mikroskop altında değerlendirilir. Hücre anormalliklerine göre servikal sitoloji anormallikleri;

- ❖ ASC olarak kısaltılan Atipik Skuamöz Hücreler, önemi belirlenemeyen (ASC-US) ve HSIL ekarte edilemeyen (ASC-H) olarak ayrılır. ASC-US olan bir kadının biyopsi sonucunda CIN2/CIN3 olma olasılığı %5-%17 arasındadır. ASC-H olan kadınlarda ise biyopsi sonucunda CIN2/CIN3 saptanma oranı %24-%94 arasındadır. Serviks kanser riski %0,1-%0,2 arasında görülmektedir (46,47).
- ❖ LSIL (Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar) sonucuna sahip kadınların biyopsi sonuçlarında CIN2/CIN3 olma olasılığı %15-30 aralığındadır (46,47).
- ❖ HSIL (Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar) biyopsi sonuçlarının yaklaşık %70-%75'i CIN2/CIN3, %1-%2'si kadarı serviks kanseri olarak saptanmaktadır (46,47).
- ❖ Atipik Glandüler Hücreler (AGC) neoplazi lehine AGC veya başka şekilde belirtilmemiş (NOS) olarak ayrılmaktadır. AGC olan kadınlara yapılan

biyopsilerin %54'ünde CIN, %0,1-%8'inde in situ adenokarsinom (AİS), %1-%9'unda ise serviks kanseri tespit edilmektedir (47).

Yanlış negatif sonuçların en önemli nedenlerinden biri örnekleme hatalarıdır. Endoservikal kanaldan fırça ile ve porsiodan spatül ile alınan örnekler sonucunda yeterli bir inceleme yapılabilir. Endoservikal fırça kullanımı, endoservikal hücrelerin tespitini 7 kat arttırmıştır (41,48). Yapılan çalışmalarda gebelik sürecinde de fırça kullanımının güvenli olduğu ancak hastanın noktasal kanamalar yaşayabileceği hakkında bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Hastalar taramadan en az 48 saat öncesinde cinsel ilişkide bulunmadan ve vajinal duş almadan başvurmalıdır (49).

Yeterli bir sitoloji tarama tekniği için;

- Örnekleme bimanuel muayeneden önce alınmalı.
- Tercihen siklusun 10-20. günleri arasında, son 2 gün içerisinde cinsel ilişki yaşanmamış olması, tampon veya vajinal jel kullanılmamış olması, spekulum yerleştirilmesi sırasında lubrikant herhangi bir madde sürülmemesi gerekmektedir.
- Seksüel hastalıklar için yapılan (sürüntü, genital kültür vb.) pap testten sonra yapılmalıdır.
- Smear alınırken ektoserviksin tamamı izlenmelidir.
- Yoğun vajinal akıntı mevcudiyetinde serviks dikkatli temizlendikten sonra örnek alınabilir servikal bir patoloji düşünülmüyorsa önce vajinit tablosu tedavi edilip sonra örnekleme yapılmalıdır.
- Az miktarda kanama sitolojik değerlendirmeyi etkilemez. Ama hasta menstrüasyon döneminde veya fazla miktarda kanama varsa örnekleme yapılmamalıdır.
- Endoservikten kanama olabileceği için önce endoserviks sonra ektoservikal örnekleme yapılmalıdır.
- Endoservikal örnekleme için fırça kibar biçimde endoservikte çevrilir. Porsio örneklemesinde spatül 360 derece çevrilerek örnekleme yapılır.
- Alınan materyaller bir lamın iki ucuna ayrı ayrı veya iki ayrı lama yayılabilir. Yayma işlemi sırasında bastırmadan düzgün bir şekilde

yayılma sağlanmalıdır. Daha sonra hızlı bir şekilde örnek fiksasyonu gerçekleştirilir.

- Sprey fiksatifler kullanılarak örnek fikse edilebilir. Sprey 25-30 cm uzakta tutulmalıdır. Bir diğer fiksasyon opsiyonu ise alkol bazlı fiksasyon sürecidir.

6.2 Likid Bazlı Sitoloji

Likid bazlı metotlar ile jinekolojide sitolojik örnekleme süreçleri ile ilgili örnekleme, tarama ve yorumlamada ortaya çıkan problemlerin azaltılması hedeflenmiştir (50). Örnekleme süreci için lam yerine laboratuvar ortamında hazırlanan koruyucu bir sıvı içeren medyum kullanılır. Sitoloji laboratuvarında likid ince filtreden (8- μ m) geçirilir ve lama yayılır (monolayer). Likid bazlı preparasyonlarda hücre dansite ve dağılımları daha düzenlidir. Hücre fiksasyonu transport medyumunda oluşur. Böylece kuruma ve görüntü artefaktları sitopatologlar için daha az zorlayıcı olmaktadır. Medyum içerisindeki sıvı sayesinde kan, fibrin ve inflamatuvar hücre elemanları genellikle azalır ve kümeleşmeler oluşturarak epitelyal hücrelerden rahat ayrımları sağlanmaktadır. Hücresel değerlendirme kriterleri konvansiyonel smear hücre inceleme tekniğindeki gibidir. Likid bazlı sitoloji kitleri sayesinde yetersiz smear oranlarında önemli düzeyde bir azalma gerçekleşmiştir. Likid uzun süre saklanabilir ve gerektiğinde HPV veya başka değerlendirmelerde kullanılabilir (40,45).

Cytec ThinPrep 2000, jinekolojik spesmenlar için onay alan ilk filtreli transfer medyumudur. Plastik spatül veya endoservikal fırça kombinasyonu kullanılabilir. Örnek alınması sonrasında fiksatif içerisine konularak çalkalanır ve laboratuvara gönderilir.

6.3 Bethesda Sistemi

Dr. George Papanicolaou tarafından skuamöz hücreleri temsil edebilen atipik hücrelerin belirlenebileceği bildirilmesi sonrasında 1943 yılında Papanicolaou ve HF Traut birlikteliğinde ortaya konan ‘Vajinal Smear ile Serviks Kanserinin Tanısı’ basit ve etkili bir yöntemle servikal lezyonların teşhisinin yolunu açmıştır (45). 1954’te Papanicolaou sitoloji sonuçlarını kanser hücrelerini 5 sınıfta değerlendirmiştir (51).

Tablo 3: Papanicolaou Sitoloji Sınıflandırma Sistemi

Class I (Negatif I)	Tamamen normal, atipik hücre görünümü yok
Class II (Negatif II)	Anormal, ancak benign hücreler ve tam iltihabi yayma görünümü
Class III (Şüpheli)	Anormal hücreler mevcut; hafif, orta, şiddetli displazi (kesin kanser tanımına uymaz)
Class IV (Zayıf pozitif)	Yüksek olasılıkla malign (karsinoma in situ)
Class V (Kuvvetli pozitif)	Multiple sayıda kanser hücreleri

1951’de Ayre ilk kez serviksten alınan smear örneklerinde perinükleer bir halo içeren skuamöz epitel hücrelerini tanımlayarak göstermiştir. Sonraki yıllarda Dr. Richart 1966’daki yayınında doku mimarisine dayalı olarak CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 ile servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) sınıflandırmasını tanıtmıştır (45).

Servikal karsinogenez bilgisi geliştikçe farklı terminolojileri birleştirmek ve hasta yönetim süreçlerini optimize etmek amacıyla klinisyenler arasında ortak bir dille iletişim kurma zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Bu hususta 1988 yılında ABD’nin Maryland eyaletinin Bethesda şehrinde bulunan Ulusal Sağlık Enstitüleri’nde dünya genelinden uzmanlarla bir toplantı düzenlenmiş ve çalıştay sonuçları 1991 yılında servikal sitoloji için Bethesda Raporlaması uygulamaya konularak lezyonların yönetimine yönelik açık kılavuzları içeren raporlama terminolojisi ortaya çıkmıştır. Bu sistem 2000, 2001 ve 2014 tarihlerinde tekrar revize edilmiş olup 2014’teki sistemde 2001’dekinden farklı olarak endometrial örnekleme 45 yaş ve üstü olarak değiştirilmiştir (51).

Servikal kanseri önleme programlarındaki etkin rolüne rağmen Pap-smear testinin kısıtlı tarafları vardır. Tek bir testin sensitivitesi yaklaşık %50-60 bandında kabul edilmektedir. Bu sonuç tek bir testin servikal lezyonu olan birçok kadında saptama yapamayacağı ihtimalini doğurmaktadır. CIN'in servikal kansere progresyonunun yavaş seyretmesi izlem ve takip sürecinde hastalara birden çok test yapılmasına olanak tanır. Her ne kadar sensitivitesi düşük olsada tekrarlayan 3 testi negatif olan hastaların yaşamlarında yüksek dereceli servikal lezyon geliştirme riskleri %1'in altında kabul edilmektedir (52).

Tablo 4: Servikal Sitoloji Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması (53).

(LAST terminolojisi ve Üç Katmanlı Histolojik ve Sitolojik CIN Tanı Sistemi)

HİSTOLOJİ				SİTOLOJİ	
<i>Doğal Tarihi Seyir</i>	<i>Displazi İsimlendirmesi</i>	<i>CIN İsimlendirilmesi</i>	<i>LAST İsimlendirmesi</i>	<i>Papanicolaou Sınıflandırması</i>	<i>Bethesda Sistemi</i>
Enfeksiyon	Negatif	Negatif		Class I	NILM
	Skuamöz Atipi	Skuamöz Atipi		Class II	ASC-US
Prekanser	Hafif Displazi	CIN 1	LSIL	Class III	LSIL
	Orta Displazi	CIN 2			
	Şiddetli Displazi	CIN 3			HSIL
	Karsinoma İn situ			Class IV	
Kanser	Kanser	Kanser	HSIL	Class V	Kanser

Tablo 4: Servikal hastalık kategorilerinin terminolojisi; tablo servikal hastalık kategorilerinin histolojik ve sitolojik terminolojisini göstermek üzere düzenlenmiştir. İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif NILM, ASC-US; önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler, CIN; servikal intraepitelyal neoplazi, LSİL; düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSİL; yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (53).

7. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER

İntraepitelyal servikal kanserin en eski tanımı 1888’de Sir John Williams’a aittir. Sonraki yıllarda Cullen, Rubin ve Broders tarafından servikal kanser erken histolojik değişiklikleri ‘yüzey karsinom’ veya ‘intraepitelyal karsinom’ ve daha sonrasında da ‘karsinom in situ’ (CIS) olarak tanımlanmıştır. Yıllar içerisinde tüm dünyadan gelen veriler ışığında premalign hücrelerin morfolojik olarak geniş nükleuslu görünmesi sonucu koilositoz olarak adlandırılmalarını sağlamıştır. Meisels ve Fortin 1976’da koilositik atipiyi HPV ile ilişkilendirmiştir (47).

Barton ve Richart 1960’ta geçerli sınıflandırmayı yenileyerek preinvaziv servikal lezyonları ‘Servikal İntraepitelyal Neoplazi’ (CIN) olarak adlandırmışlardır. 1988 yılında preinvaziv servikal lezyonlar için Bethesda Sistemi adında farklı bir sistem oluşturulmuştur. Yeni tanımlanan sistemin 1991 ve 2001 yıllarında revizyonları gerçekleşmiştir (54).

Sistemdeki düzenlemeler ardından sitolojik ve histolojik sonuçlar için farklı terminolojiler mevcuttur. Sitolojik anormallikler ‘skuamöz intraepitelyal lezyon’ (SIL), histolojik anormallikler ise ‘servikal intraepitelyal neoplazi’ CIN şeklinde belirtilmektedir (55).

Uterin servikal intraepitelyal neoplaziler, serviksin tarama ve tanı testleri ile histolojik olarak ortaya konan premalign skuamöz lezyonudur. Preinvaziv lezyonlar transformasyon zonundan gelişmektedir. Nükleer atipi, hücrel düzensizlikler, artmış mitoz ile karakterizedir. Displazi; hücrel immatürite, hücrel organizasyon bozukluğu, nükleer anomaliler, mitotik aktivite artışı ile tanımlanır. Epitelin katmansal tutulum oranları ile CIN 1 (hafif displazi), CIN 2 (orta displazi) ve CIN 3 (ağır displazi ve karsinoma in situ) gruplamasını belirler. 2012’de LAST (The Lower Anogenital Squamous Terminology) ve ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) tarafından; LSIL/CIN1, HSIL; CIN2/CIN3 olarak sınıflandırılmıştır. CIN 2 ve CIN 3 ayrımı patologlar açısından zor bir sürece sahip olabileceğinden ötürü CIN 2 preparatları p16 boyanarak p16 pozitifliklerinde HSIL, p16 negatifliğinde ise LSIL olarak değerlendirilmektedir. P16 yanlış kullanıldığında servikal histoloji sonuçlarının olduğundan yüksek derecelendirilmesi riski vardır. En önemlisi, H&E üzerindeki bir morfolojik CIN 1, p16 pozitif çıksa bile histolojik

HSIL'e (CIN2) yükseltilmemelidir (7). Lezyonların bazal membran bütünlüğü salim olup stroma invazyonları yoktur (47,54,55).

CIN 1: Maligniteye ilerleme potansiyeli düşük regrese olma ihtimali yüksek, düşük dereceli bir lezyondur. Skuamöz epitelin 1/3 alt kısmındaki hafif atipi ve hücrel değişiklikleri tanımlar. HPV sitopatik etki (koilositik atipi) sıklıkla mevcuttur (47).

CIN 2: Epitel matürasyonu korunmakla birlikte epitelin bazal 2/3'ü sınırlı orta derecede atipik hücrel değişiklikleri ifade eder (Eskiden orta derecede displazi olarak adlandırılmaktaydı.) (54).

CIN 3: Yüksek dereceli bir lezyondur. Epitel kalınlığı 2/3 ünden fazla veya tam kat tutulumu kapsayan ciddi atipik hücrel değişikliği ifade etmektedir (Önceden şiddetli displazi ya da karsinom in situ olarak adlandırılmaktaydı (55).

Tablo 5: Preinvaziv Servikal Lezyonların Progresyon, Regresyon ve Maligniteye Dönüşüm Yüzdeleri (46,47).

	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Regresyon	%60	%40	%33
Persiste hale geçiş	%30	%40	
CIN 3'e ilerleme	%10	%20	
Maligniteye dönüşüm	%1	%5	>%12

8.SERVİKAL SİTOLOJİ ANORMALLİKLERİNİN YÖNETİMİ

Kılavuzlarda 25-29 yaş aralığındaki kadınların taranması kapsamında sitoloji ile tarama, 30 yaş ve üzerindeki kadınların taranmasında ise servikal sitoloji ve HPV-DNA testi birlikteliğinde (Co-test) tercih edilmesi önerilmektedir (7).

8.1 ASCUS (Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler) Yönetimi

ASCUS 25 yaşın altındaki hastalarda 2 şekilde yönetilebilmektedir;

Hastaların anormal sitoloji sonuçları yüksek riskli veya persiste seyir halinde devamlılık göstermekte ise kolposkopi tercih edilmesi gerekmektedir. Adölesan yaş

grupları adına HPV enfeksiyonlarının sıklıkları yüksektir ve bu yaş grubu adına servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla spontan olarak gerileme göstermektedir. Önerilen yönetim rejimi yılda 1 kez sitoloji tekrarı olup HPV-DNA testi önerilmemektedir (52,56,57).

a-) Senelik sitoloji tekrarlanması;

- Sitoloji sonucu negatif, ASCUS veya LGSIL sonuçlarını içermekte ise yılda 1 kez sitoloji tekrarı ile izlem uygundur. Tekrar negatif sitoloji sonucunda 1 yıl içerisinde tekrarlanan sitoloji yine negatif sonucu gelirse hastalar için rutin tarama programlarına devam edilmelidir. Tekrarlanan sitoloji sonuçlarında ASCUS veya daha ileri bir lezyon gözlenmesi halinde kolposkopik muayene gerçekleştirilmesi gerekmektedir.
- ASC-H, HSIL, AGC sonuçlarında kolposkopi muayenesi şarttır (58).

b-) HPV-DNA testi tercih edilebilecek diğer seçenektir;

- HPV-DNA pozitif sonuçlanması halinde 1 yıl içerisinde sitoloji tekrarı ve mevcut tablonun ileri skor alacağı durumlarda kolposkopi süreçleri izlenmelidir. HPV-DNA negatif durumunda hasta rutin taramaya devam etmelidir (56).

ASCUS (Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler) 25 yaşın üstündeki kadın hastalarda yönetimi 2 şekilde izlenmektedir.

a-) HPV DNA testi yapılır;

- HPV-DNA negatif hastalar için 3 yıl içerisinde servikal sitoloji ve HPV-DNA test birlikteliği (Co-test) tekrarı gerçekleştirilmelidir. HPV-DNA pozitifliğinde kolposkopi planlanmalıdır (56).

b-) Yıllık servikal sitoloji tekrarları ile izlemde;

- Sitoloji sonucu negatif ise rutin tarama programlarına geçilmektedir. ASCUS veya üzeri (ASC-H, LGSIL, HGSIL, AGC) anormal sitolojilerin takibinde ise kolposkopi sonucuyla yönetim esastır. Kolposkopi sonucu yetersiz ise veya persiste HPV pozitifliği devam eden olgularda herhangi bir lezyonu gözden kaçırmamak adına endoservikal örnekleme de

planlanabilmektedir. ASCUS'da doku biyopsisi olmadan tanısal bir eksizyonel süreç izlenmemelidir (58).

- Devam eden HPV-DNA negatifliklerine eşlik eden ASCUS sitoloji raporları çoğunlukla hastada mevcut inflamatuvar bir süreç veya atrofi kaynaklıdır. Postkoital kanama veya anormal uterin kanama şikayetleri olmayan pelvik muayenelerinde spekulum muayenesinde patolojik bir lezyon şüphesi doğurmayan olgular üç yılda bir co-test ile takip edilmelidir (58).
- Gebe hastalarda, ASCUS gebe olmayan kadınlarla benzer şekilde yönetilmektedir fakat; küret ile endoservikal örnekleme ve endometrial örnekleme süreçleri mevcut gebelik materyali için risk teşkil edebilecek durumlar yaratabileceğinden kolposkopi muayene süreçleri postpartum 6. haftadan sonrasına ertelenmelidir. Kolposkopik değerlendirme yapılması planlanan gebelerde servikal biyopsi yüksek dereceli lezyon şüphesi varsa gerçekleştirilmelidir (7).

8.2 ASC-H (Atipik Skuamöz Hücreler / Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Dışlanamayan) Yönetimi

HPV-DNA testi yapılmadan kolposkopi muayene süreci planlanmalıdır; çünkü ASC-H hastaların çoğunlukla HPV enfeksiyonları mevcut olup sonuçları hasta yönetim süreçlerini etkilememektedir. Kolposkopi muayenesinde yetersiz numune sonucunda (skuamokolumnar bileşkenin ve transformasyon zonunun yeterli örneklenemediği durumlarda) işlem endoservikal örnekleme ile tekrarlanmalıdır. Pozitif sonuçlarda eksizyonel prosedürler uygulanmalıdır. ASC-H preinvaziv lezyonlar ve serviks kanseri ile daha fazla ilişkisi gösterilen bir sitolojik durumdur (7).

ASC-H sonucu olan gebe kadınlar kolposkopik muayene ile mutlak değerlendirilmelidir, bu süreçlerin ertelenmesi genellikle önerilmemektedir. Yüksek dereceli bir servikal şüpheli lezyon izlenmişse şüpheli sahalardan servikal biyopsi alınmalıdır (7,56).

8.3 LSIL (Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon) Yönetimi

Hastaların takibinde 25 yaşından genç olan kadınların 1. ve 2. yıl sitoloji ile takipleri önerilir. Takip sırasında herhangi bir noktada daha yüksek sitolojik sonuç ya da süre sonunda devam eden düşük dereceli sitolojinin devamlılığı halinde kolposkopik muayene planlanmalıdır. ASCUS için refleks HPV testi yapılır sonucu negatif ise sitolojinin 3 sene içerisinde tekrarı önerilir. Testlerdeki ardışık 2 negatif sonucun ardından rutin taramaya devam edilmektedir (7,56,58).

30 yaş ve üzerindeki kadınlarda servikal sitoloji anormalliği eşlik eden HPV-DNA testi birlikteliğinde kolposkopik muayene altında değerlendirilmelidir (7).

8.4. HSIL (Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon) Yönetimi

Mevcut anormal sitoloji sonucunun yönetimi için 2 yol seçilebilmektedir:

- *Kolposkopi yapılabilir.*
- *Elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) yapılabilir.*

Kılavuzlara göre LEEP yapılması tanı ve tedavi imkânı sağlasa da bu yöntemin ilk başta seçimi fertilitate isteğini tamamlamış hastalarda uygulanmalıdır. Kolposkopi ilk tercih olmalıdır, sonrasında gerek görülürse eksizyonel prosedürler genişletilmelidir (43).

HSIL sitoloji sonucu olan hasta kadınların pek çoğunda yüksek riskli HPV virüs tiplerinin pozitif izlenmektedir. Kolposkopi sürecinde endoservikal kanal örnekleme de gereklilik halinde yapılmalıdır (7,56).

Gebe kadınların HSIL servikal sitoloji tablolarında kolposkopik değerlendirme gerekmektedir. Eksizyonel prosedürler yapılmamalı küret ile endoservikal, endometrial örneklemeler kontrendikedir. Malignite açısından yüksek risk görülen şüpheli sahalardan servikal biyopsi alınmalıdır. Kolposkopik muayene yetersiz değerlendirme sonucu taşıyorsa 6-12 hafta sonra tekrar değerlendirme gerekmektedir. Servikal kanser düşündüren sonuçlarda obstetrik açıdan multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Gebelik sırasında servikal kanser taramasının hedefi invaziv kanseri ekarte etmektir. CIN 3 dahil tüm sonuçlar gebelik için bir risk değildir ve anne adayına acil bir tehdit oluşturmaz (57).

8.5 AGC (Atipik Glandüler Hücreler) / AİS (Adenokarsinoma İn Situ) Yönetimi

Sitoloji sonucu AGC sonuçlanan hastalarda; HPV-DNA testi, endoservikal örnekleme ve kolposkopik değerlendirme yapılmalıdır. 35 yaşın üstündeki ya da 35 yaş altında olup endometrial kanser risk faktörlerini taşıyan hastalarda endometrial biyopsi de yapılmalıdır. Sitoloji sonucu atipik endometrial hücreler gelirse ilk tercihte endometrial ve endoservikal örnekleme yapılmalı normal sonuçların tespiti halinde kolposkopik değerlendirme süreçlerine geçilmelidir (57).

AGC ve AİS sitoloji sonuçları taşıyan hastaların izleminde HPV-DNA testi ile tekrarlayan servikal sitoloji ile takip uygun bir yaklaşım değildir. Hastaların kolposkopi sonrası takiplerinde HPV-DNA pozitif ise 6 ay sonra co-test tekrarı, negatifse yıllık co-test tekrarları, 2 negatif test varlığında rutin tarama kapsamında yakın izlem önerilmektedir. AİS ve tekrarlayan AGC sonuçlarında tanısal eksizyonel prosedürlere geçilmelidir (7).

9. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ YÖNETİMİ

Servikal sitoloji sonucu ASCUS ya da LSIL olan histolojik sonucu CIN 1 sonuçlanan hastalarda yılda 1 kez co-test ile takip önerilmektedir. Yıllık takiplerinde ASC-H ya da HSIL gelen hastalar için erken kolposkopi planlanmalıdır. İki negatif izlem co-test sonucunda hasta rutin izlem programında gözlenmeye devam edilmelidir (7,56).

Servikal sitoloji sonucu ASC-H ya da HSIL olup histoloji CIN 1 gelen hastaların 6 aylık periyotlarda kolposkopi ve sitoloji ile takip edilmesi gereklidir. Dirençli HSIL devamlılığında tanısal eksizyonel yöntemler değerlendirilmelidir.

Histolojik sonucu CIN 1 sonuçlanan gebelerin takipleri gerçekleşir tedavi prosedürleri gebelik sürecinde başlanılmaz (56).

CIN 2 tanısı CIN 3'e göre spontan regresyon oranı yüksek görülmekle birlikte tedavi edilmelidir. Persiste CIN 2 ve CIN 3'de eksizyonel yaklaşımlar tercih edilmelidir. Tedavi olan hastaların tedavi sonrası izlemlerinde sitolojik değerlendirmeleri ASCUS ve üzeri olan; HPV-DNA pozitifliği görülen hastalarda

tekrar kolposkopik değerlendirme süreçlerine başlanmalı, endoservikal kanal örneklemeleri ile değerlendirilmelidir (57).

CIN 2 ve CIN 3 yönetiminde ablatif ve eksizyonel süreçler uygulanması gerekir; ilk tedavi yöntemi histerektomi değildir. Eksize edilen materyalin cerrahi sınırlarında CIN 2 ya da CIN 3 mevcut ise 6 ay sonrasında sitoloji ve endoservikal biyopsi süreçleri tekrarlanmalıdır. Persiste CIN 2, CIN 3 tablosunun devamlılığında eksizyonel yöntemlerin tekrar edilmesi veya histerektomi tercih edilebilmektedir (58).

Hastaların tedavileri sonrası izlem takiplerinde senelik co-test önerilmektedir. Histerektomi sonrasında negatif test sonuçları 20 sene takip edilmelidir (56).

Gebe hastaların CIN 2 ya da CIN 3 histolojik sonuçlarına eksizyonel prosedürler sadece invazyon, malignite şüphesi varsa önerilebilmektedir. Yeniden değerlendirme süreçleri postpartum 6. haftaya kadar ertelenebilmektedir (7,58).

10. SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARIN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Multifaktöriyel bir şekilde preinvaziv servikal lezyonların yönetim süreci hastanın yaşı, fertilité isteği, histolojik sonuçlarının ortak değerlendirmesiyle belirlenir. Başlıca tedavi seçenekleri: ablatif tedaviler (kriyoterapi, elektrokoterizasyon, lazer ablasyon), loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), konizasyon ve histerektomidir (52).

10.1 Ablatif Tedaviler

Kriyoterapi, elektrokoterizasyon ve lazer ablasyon başlıcalarıdır. Ablatif tedavi süreçleri kolposkopik muayenesi endoservikal örneklemesi ile invaziv servikal kanserin dışlandığı kadın hastalara önerilebilmektedir. Tedaviye uygun hastaların lezyonları ektoserviks sınırlı olmalı ve tüm lezyon sınırları görülmelidir (43).

10.1.1 Kriyoterapi

Anestezi olmadan kolposkopik gözlem altında basit etkin ve ucuz bir prosedürdür. İntersellüler sıvıyı kristalize ederek servikal yüzey epitel yapısını destrükte eder. Hipotermi, sıvı dondurucuların buharlaştırılmasıyla (N₂O) sağlanır.

Başarılı bir işlem için doğru hasta seçimi önemlidir. İşlem endikasyonları: CIN 1, ektoservikal yerleşimli küçük lezyonlar, endoservikal örneklemenin negatif olmasıdır (43).

10.1.2 Lazer Ablasyon

Mevcut tüm lezyonların izlenebildiği, endoservikal örneklemenin negatif; malignitenin olmadığı hastalarda işlem gerçekleştirilebilir. Lazer ablasyon endikasyonları: kriyoterapide probun ulaşamadığı geniş lezyon sahaları, balık ağzı görünümü ve derin kleftli düzensiz serviks, vajende lezyonların olması, yaygın glandüler tutulumdur (43,59).

10.2 Eksizyonel Yöntemler

Başlıca loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) ve konizasyondur.

10.2.1 Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP)

CIN tedavisinde önemli bir yaklaşımdır. Aynı zamanda Large Loop Excision of the transformation zone (LLETZ) olarak da bilinmektedir. Litotomi pozisyonunda iletken olmayan bir spekulum vajene yerleştirilmesini takiben serviks değerlendirilir. Çeşitli varyasyonları bulunan genellikle akımı ileten bir kalemin ucundaki yarım halka telden elektrik enerjisinin yardımıyla serviksten doku eksizyonu ve kalan sahaların koagülasyonu prensibiyle çalışır. Eksizyon sırasında termal hasarın çok kullanımı patoloğun eksizyon materyalini değerlendirmesinde zorlanmasına sebep olabilmektedir (43).

10.2.2 Konizasyon

CIN tedavisinde yeri çok önemlidir. Sıcak ve soğuk varyasyonları klinisyenlerin tercihinine göre gerçekleşmektedir. Genel kabul bistüri yardımıyla termal enerjinin minimal kullanıldığı soğuk konizasyon lehinedir. Serviks üzerinden lezyon sahasını içerisine alacak bistüri ile konisel bir insizyon ile gerçekleştirilmektedir. Bütün halde eksize edilen materyal genellikle değerlendiren patolog tarafından rahat doku haritalandırması için 12 hizasından bir sütur ile işaretlenmektedir (43).

10.2.3 Histerektomi

CIN'in primer yönetim sürecinde histerektomi nadiren endikedir. Sitolojik tanıyla kesinlikle histerektomi yapılmamalı, histerektomi öncesinde kolposkopik değerlendirilme gerçekleştirilmelidir. Lezyonun tamamı ve transformasyon bölgesi görülemiyorsa, yüksek dereceli glandüler neoplazi bulguları varsa; sitolojik kolposkopik ve histolojik invaziv kanserden şüphe ediliyorsa histerektomi öncesinde eksizyonel konizasyon gerçekleştirilmelidir (43).

Hastaların yaklaşık %2-3'ünde yüksek dereceli CIN, vajinal kafa doğru yayılmıştır. Vajinal yaklaşımla vajinal kaf dikkatli bir şekilde değerlendirilmezse neoplastik epitel kafa suture edilebilir. CIN tedavisi için histerektomi yapılan hastaların yaklaşık %1-7'sinde vajinal kafa yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi (VAIN) gelişir. Coppleson ve Reid, histerektomi yapılan 8998 kadın hastada invaziv kaf kanseri gelişen 38 olgu (%0,4) bildirmiştir (60).

CIN yönetimi için histerektomi yapıldıysa, hasta cerrahi sonrası 18 ayda kaf smearı ve kolposkopi ile izlenmelidir. Sonraki süreçte hasta yıllık kaf smearı ile taranmalıdır. İzlem sürecinde sitoloji ile HPV-DNA co-testi daha uzun tarama intervallerine izin verebilmektedir (43).

11. STRAİN ELASTOGRAFİ

Elastisite, canlı dokuların önemli bir özelliğidir. Dokuların enflamatuvar ve iltihabi süreçleri tümör oluşumları gibi patolojik süreçler altında dokuların elastik özellikleri değişebilmektedir. Doku esnekliği ise dokuların moleküler bileşimlerinin yanı sıra moleküler blokların mikro ve makro organizasyonel biçimlerine dayanan temel bir biyolojik özelliktir (61).

Ultrason elastografi ilk kez 1991 yılında Ophir ve arkadaşlarınca öngörülen ve temel prensipte doku elastikiyetinin gerçek zamanlı hesaplanmasına olanak tanıyan renkli rekonstrüksiyonu göreceli yeni bir ultrasonografik görüntüleme yöntemidir. Temelinde renkli doppler görüntüleme sistemleri gibi B-Mod görüntüsü üzerine renklendirme prensibi ile doku elastikiyet skorlarını eklemektedir. Farklı renkler farklı elastisite derecelerini temsil etmektedir. Sert lezyon sahaları için mavi,

yumuşak sahalar için kırmızı ve orta sertlikte doku sahaları için yeşil renk ile haritalandırma gerçekleşmektedir (62).

Elastografi prensibi, temelde doku içerisinde gerilme, yer değiştirmeye sebep olan minimal eksternal basıya bağlı olarak tespit edilmektedir. Temel eksenlerden sapmalar üzerine doku gerilim oranlarının hesaplanmasını sağlayan algoritmalar elastografi görüntülerinin nicel dökümlerini bizlere vermektedir (63). Ultrason elastografisi henüz rutin klinik uygulamada kullanılmamakla birlikte, ilerleyen yıllardaki bilgi birikimleri ve araştırmalar sonrasında meme kanseri, tiroid kanseri karaciğer hastalıkları ve prostat kanseri gibi farklı organ sahalarının hastalıklarında faydalı bir izlem aracı olabileceği gösterilmiştir (64). Günümüzde jinekoloji sahasında, jinekolojik organların sertlik dereceleri ile olası malign potansiyellerini ön görmeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (42,65).

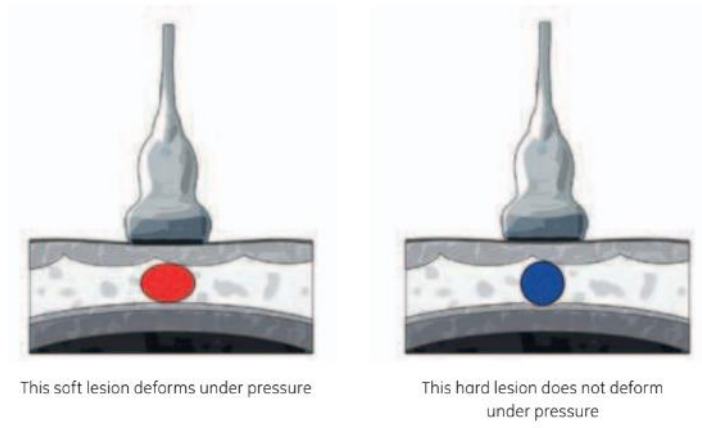
Ultrason elastografisinde temel prensip incelenen dokuya az miktarda basınç uygulayarak özelleşmiş bir prob kullanarak dokuların gerinimlerini hesaplamaktır. Basınç tarafından oluşturulan deformasyon, ultrason görüntüleme sistemi kullanılarak ölçülmekte ve elde edilen veriler doku elastisitesini hesaplamak için kullanılmaktadır. Güncel yaklaşımda 2 ana tip ultrason elastografi modüleritesi vardır. Strain (gerinim) ve Share-Wave (kayma dalgası) (60,66). Strain elastografisi niteliksel bir tekniktir ve bir doku ile diğeri arasındaki göreceli sertlik hakkında bilgi sağlamaktadır. Share wave elastografisi niceliksel bir yaklaşım ile dokular arasında metre/saniye cinsinden kayma dalgası hızıyla ifade edilebilen veya bazı varsayımsal analizler yardımı ile Young modülüne dönüştürülebilen ve kPa cinsinden ifade edilebilen doku sertliğinin tahmini bir değerini sağlar. Her iki tekniğinde avantaj ve dezavantajları mevcut olup klinik uygulama süreçlerinde sıklıkla birbirlerini tamamlamaktadırlar (65,67,68).

Ultrason elastografisinin başlıca avantajları radyasyon maruziyeti içermeyen non-invaziv bir prosedür olmasıdır. Gerçek zamanlı bir görüntüleme sağlayarak muayene sırasında anlık geri bildirim imkânı sağlamaktadır. Meme kanseri tanısında ultrason elastografisinin doku sertliği hakkında ek bilgi sağlayarak geleneksel ultrason görüntüleme tekniklerinin doğruluğunu arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Temel prensipte kanserli dokular genellikle normal referans

dokulardan daha sert olduğundan, elastogramdaki yüksek sertlik bölgeleri bir tümörün varlığını gösterebilmektedir (69,70).

Benzer şekilde, tiroid kanseri tanısında ultrason elastografisinin benign ve malign nodülleri ayırt etmede faydalı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Malign nodüller genellikle benign nodüllerden daha sert olduğundan; elastogram biyopsi kararlarını yönlendirmede doğru sahadan örnekleme yapmada da yardımcı olabilmektedir (70).

Ultrason elastografisi son yıllarda hızla gelişen modern bir görüntüleme tekniğidir. İnsan dokunma duyusu adına sezgisel bir fiziksel özellik olan doku sertliğinin objektif ölçümünü sağlamaktadır. Bu yeni teknoloji çoğu araştırmacı için güncel ve araştırma ve üzerinde çalışmalarla yoğunlaşmaya değer bir saha olarak karşımıza gelmektedir. Yöntemin ayrıca karaciğer, böbrek, prostat, lenf düğümleri, kan damarları, deri ve iskelet sistemi ve ekleri için de yaygın kullanımına ait çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir (71,72). Ultrason elastografisinin kadın hastalıkları ve doğum alanında kullanımına ilişkin güncel çalışmalar plasentanın değerlendirilmesi, gebe serviksinin değerlendirilmesi ve olası erken doğum süreçlerini öngörmeye yönelik çalışmalar ile obstetri alanında ve uterin serviksin değerlendirilmesi, leimyom-adenomyozis süreçlerinin değerlendirilmesi yönünde jinekoloji alanında literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ultrason elastografisi normal serviksi anormal serviksten ayırt etmede; benign ve malign lezyonları ayırt etmekte kullanılabilmektedir. Serviks kanseri için teşhis özgüllüğünü önemli ölçüde arttırabilir. Serviks kanserinin olası infiltrasyon derinliğinin tespitinde ve evresini değerlendirmede ayrıca kemoterapi ve radyoterapi tedavi yanıtlarının tahmin etmek için yararlı olabileceğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur (65).



$$\text{Elasticity} = \frac{\text{Stress}}{\text{Strain}}$$

Stress = axial force applied to lesion
Strain = tissue deformation due to applied stress

Şekil 9 : Elastografi yaklaşımı (69).



Şekil 10: Strain Elastografi ile değerlendirilen bir çalışma hastasının ölçümü.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2023 – Aralık 2023 dönemleri arasında Bursa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine ve jinekoloji-onkoloji polikliniğine başvuran servikal sitoloji örneği vermiş olan hastalardan, sonuç kontrolüne gelerek çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildi. Sitoloji sonuçları normal olarak raporlanan 60 hasta ve anormal (30 ASCUS, 15 LSIL, 15 HSIL) olarak raporlanan 60 hasta olmak üzere toplam 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 2023-11/6 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Alt gruplandırma, çalışma öncesinde power analizi için G-Power 3.1.9.7 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) Windows version 2023 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sitoloji sonuçları normal ve anormal olan gruplarda; servikal strain elastogram değerleri, servikal doppler adler kanlanma skalası, RI oranları, ultrason kapsamlı skor oranlarına bakıldı ve istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

1. Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmaya gönüllülük esaslı gösteren, hastanemize başvurusunda co-test vermiş 30-65 yaş aralığında 120 hasta alındı. Mevcut jinekolojik onkolojik öyküsü olan, uteroservikal anomalisi olan, aktif gebeliği olan ve daha önce servikal cerrahi geçiren (Leep, konizasyon, serklaj) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

2. Çalışma Protokolü

Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniği ile jinekolojik onkoloji polikliniğine Haziran 2023-Aralık 2023 dönemleri arasında rutin tarama periyodları için gelen, co-test alınması planlanan hastalardan litotomi pozisyonunda uygun smear aldırma şartları sağlanarak servikal fırça yardımı ile endoserviks ve transformasyon zonundan usulüne uygun servikal sitoloji örnekleme yapıldı. Materyaller sıvı bazlı sitolojik değerlendirme süreçleri için, BD Sure-Path collection vial 10 ml medyum içeren likid bazlı sitoloji kaplarına konarak uygun şartlar altında laboratuvar transportları gerçekleştirildi. Hastanemiz patoloji bölümü ile sitoloji sonuçları için ilgili görüşme sağlanarak, çalışma döneminde alınan smearlerin

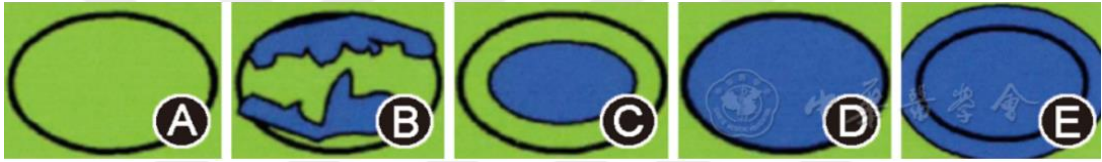
sonuçları yakından takip edildi. Patoloji biriminden sitolojik incelemesi gerçekleştirilmiş hastaların dökümleri alındı. Dahil edilme kriterlerine uygunluk sağlayan hastalar randomize seçildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar hastane sistemi üzerinden sitoloji ve HPV sonuçlarının çıktığı bilgisi ile genel jinekolojik muayene ve ultrason eşliğinde serviks sertlik değerlendirilmesi (servikal strain elastografi) için hastaneye davet edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların onamları alındı. Olgu rapor formuna uygun şekilde hastaların anamnezleri alındı. Hastaların yaşı, gebelik geçmişi, kronik hastalıkları, boy ve kilosu, geçirilmiş cerrahi öyküleri, sigara kullanım öyküsü, jinekolojik şikayetleri, korunma yöntemleri sorgulandı. Hastaların kilolarının metre cinsinden boylarının karesine bölünmesi ile beden kitle indeksi (BMI) hesaplandı.

Dorsal litotomi pozisyonunda rutin jinekolojik muayene ve transvajinal ultrason yapıldı. Ultrasonografi işlemi için (Voluson S10, GE Healthcare, USA) cihazı kullanıldı. İki boyutlu görüntüleme ve elastografik ölçümler aynı ultrason cihazı ile yapıldı. Transvajinal ultrason işlemi; mesane boş iken, vajinal probu steril prezervatifle kaplı ultrason cihazı ile hastanın uterus, sağ-sol over ve tubaları, endometrial kalınlıkları değerlendirildi. Vajinal probun eksternal servikal osu tam değerlendirecek şekilde vajen içine hafifçe yerleştirilmesi ile serviks boyutu, şekli, kas tabakası ve servikal kanal yankısı; varsa servikal lezyonların sayısı, konumu, boyutu, şekli, sınırı, iç yapısı ve bunların çevre dokularla ilişkisini gözlemlemek için iki boyutlu olarak değerlendirilmesi gerçekleştirildi ve sonuçlar not edildi.

Servikse uygulanan basınca göre doku sertliklerini öngörmeyi sağlayan strain elastografi fonksiyonu ultrason mod panelinde etkinleştirilerek; serviksin ön duvarı, eksternal servikal os çevresi ve arka duvarı 5 mm'lik halkasal ve çevresel spesifik lezyonların basınç haritalandırması ile basınç gradiyent değerleri ölçüldü. Lezyonları görüntülemek ve probun konumunu nispeten sabitlemek için elastografi modunda elde tutulan prob değerlendirilen sahada hafifçe titreştirildi. Dış kuvvetin kapsamlı indeksi ve uygulanan dış kuvvetin sıklığı cihazın ekranında görüntülendi. Statik görüntü de iki üç saniyelik stabil görüntü durdurularak ilgilenilen saha elastik haritanın merkezine yerleştirildi. Uygulanan kuvvetin standardizasyonu cihazdaki kontrol göstergesinden takip edildi. Görüntüleri analiz etmek için nitel analiz

puanlama yöntemi ve nicel analiz oran yöntemi uygulandı. Nitel puanlama yönteminde; mavi, kırmızı ve yeşil renk skalaları sırasıyla farklı dokuların yumuşaklığını ve sertliğini temsil eden elastik haritaya atandı. Yeşil orta doku sertliğini, kırmızı orta sertlikten daha yumuşak olduğunu, mavi ise orta sertlikten daha sert olduğunu gösterecek şekilde sınıflandırılma yapıldı. Luo Baoming ve arkadaşları tarafından önerilen geliştirilmiş 5 nokta yöntemine göre; lezyonun tamamı veya çoğu yeşil renk hakimiyetinde ise 1 puan-yumuşak, lezyonun merkezi mavi periferi yeşil görünümde ise 2 puan-az mozaik, lezyondaki yeşil-mavi oranı birbirine yakın ise 3 puan-mozaik, lezyonun tamamı mavi renk hakimiyetinde ise 4 puan-hafif sert ve hem lezyon hem de periferi mavi görünümde (parazit renk izlenmiyor) ise 5 puan-sert verildi (73). Olgu rapor formlarına elastik harita diyagramı örneği konularak her hastanın ölçümü tek tek sınıflandırılarak puan verildi.



Şekil 11: Elastik görüntüleme puanlama 5 noktalı model diyagramı, A:1 puan-yumuşak, B: 2 puan-az mozaik, C: 3 puan-mozaik, D: 4 puan-hafif sert, E: 5 puan-sert

Gerinim oranı hesaplanması için ultrason cihazına entegre edilen strain elastografi yazılımı kullanılarak, serviksin hesaplanmasını istenen sahası A alanı, çevredeki normal servikal referans doku B alanı olarak tanımlandı. A ve B alanları mümkün olduğunca aynı boyut, aynı şekil, aynı büyüklük ve aynı derinlikte tutularak B/A skoru elde edebilmek için sırasıyla A alanı ve B alanının elastik gerinim değerleri hesaplandı. Ortalama değere ulaşmak için ölçümler üç kez tekrarlandı. Oran ne kadar büyük ise servikal lezyonun elastik katsayısı o kadar büyük, değerlendirilen saha o kadar sert ve malignite derecesi o kadar yüksek olacak şekilde kabul edildi (74).

Servikal sahanın ve olası lezyon sahalarının etrafındaki kan akışını gözlemlemek için renkli doppler kan akışı görüntüleme modu etkinleştirildi. Saptanabilir doppler sinyallerini, birbirini takip eden en az üç ayrı kalp siklusu için elde edilen birbirine benzerlik gösteren arteriyel dalga formu olarak tanımlandı.

Sağlıklı doppler sinyalleri çevrimiçi spektrumlar kullanılarak işlendi ve analiz edildi. Adler'in yarı kantitatif yöntemine göre lezyonun kan akış sinyali 0-3 arası derecelere (Class 0-1-2-3) ayrıldı. Lezyonda belirgin kan akışı sinyali yok ise Class 0, Çapı 1 mm'den küçük olan 1 ile 2 adet küçük kan damarı tespit edilenlere Class 1, 2 ile 3 küçük kan damarı tespit edilenlere Class 2, 4 ve üzeri kan damarı tespit edilen veya kan damarları bir ağ şeklinde iç içe geçenler Class 3 olarak kabul edildi. Olgu rapor formuna Adler akış şeması örneği yerleştirilerek her hastanın ölçümü gruplandırıldı (75).

Sınıflandırma	Doppler kan akış sinyal sayısı
Class 0	Belirgin kan akış sinyali yok.
Class 1	1 mm'den küçük çapta 1-2 damar
Class 2	1 mm'den küçük çapta 2-3 damar
Class 3	4 ve üzeri damar barındıran iç içe geçmiş kan damarları

Şekil 12: Doppler Adler Akış şeması diyagramı

Servikal dokunun kanlanması, vasküler sıcak noktaların mikro damar akış sınıflandırması ve hız dalga formları değerlendirildi. Servikal lezyon olanlarda lezyon üzerinde, lezyon olmayanlarda ise eksternal os çevresinde doppler fonksiyonunda arteriyel kan akış direnç indeksini (RI) ölçmek için tepe hızı en yüksek olan kan akış sinyali seçildi. Ardışık üç ölçüm yapıldı ve ölçümlerin ortalama değeri alındı, not edildi (76).

Ultrason elastografinin tanısal değeri ve servikal lezyonlarda tanısal skoru üzerine Lu Rong ve Xiao Ying tarafından tasarlanan 2017'de yayınlanan araştırma çalışmasında servikal lezyonların elastogram değerlendirmelerinin yanında doppler Adler kan akış diyagramlarının hesaplanması, RI indekslerinin ölçümü ve elastografi renk haritalandırmalarına puanlama gerçekleştirerek kapsamlı ultrason skoru kavramını ortaya atmışlardır (77). Kendi çalışmalarında lezyonların Adler kan akış sınıflandırması puanını belirlemek için, 0-1 CLASS'da olanların kan akışı haritası benign, 2-3 CLASS'da olanların kan akışı haritası malign olarak değerlendirmişlerdir. Kapsamlı skor ayarı hesaplanması için CLASS 0-1 arası gruplar 0 puan, CLASS 2-3 arası gruplar 1 puan olarak belirlenmiştir. Lezyonun kan akışının RI skoru sınıflaması için, Bolla ve arkadaşlarının belirlediğine göre RI 0.50

ve üzerindeyse benign, RI 0.50'in altındaysa malign olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle RI; 0.50 ve üzerinde ise 0 puan, 0.50 altında ise 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Lezyonların elastikiyet puanlaması, Luo Baoming ve arkadaşları tarafından önerilen geliştirilmiş 5 nokta yöntemine göre puanlandırılmıştır. Bu yöntemle göre 1-3 puan alan olgular benign olarak değerlendirilerek 0 puan, 4-5 puan alanlar malign olarak değerlendirilerek 1 puan verilmiştir. Son olarak lezyon gerilme oranı için Lu Rong ve Xiao Ying'in önceki araştırmaları temelinde 4,045 değerini önerilen gerinim hızı kritik değeri kabul etmişlerdir. Puanlama adına 4.045'ten küçük gerinim değerleri benign özellikte kabul edilerek 0 puan, 4.045 üzeri gerinim değerleri malign özellikte kabul edilerek 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Yazarların çalışmasının 4 bileşeni tekrar puanlanması ile sonuç puanları elde edilmektedir. Kapsamlı ultrason skor ayarı 0-2 puan arası benign ve 3-4 puan malign olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Çalışmamız da benzer puanlama sistemi kullanılarak yapılan ölçümler puanlama sisteminde sınıflandırıldı, her hasta için kapsamlı ultrason skoru belirlendi.

Ultrason Puanlama Parametre İndeksi	0 puan	1 puan
Adler akış sınıflandırması	0, 1 seviye	Seviye 2 ve Seviye 3
Spektrum RI değeri	$\geq 0,50$	$< 0,50$
Esneklik Puanı	1 ila 3 puan	4 ila 5 puan
Gerinim oranı oranı	$< 4,045$	$\geq 4,045$

Şekil 13: Ultrason kapsamlı skoru puanlama tablosu

Yapılan muayenelerde, kolposkopi ihtiyacı taşıyan sitoloji anormalliği ya da HPV test pozitifliği olan hastaların kolposkopik muayeneleri gerçekleştirildi. Kolposkopide biyopsi ihtiyacı doğan hastalardan endikasyon dahilinde biyopsi ve endoservikal küretaj işlemleri gerçekleştirildi. Örnek alınan hastalar biyopsi takipleri için rutin poliklinik kontrollerine yönlendirildi.

Gözlemciler arası değişkenliği önlemek için tüm taramalar tek araştırmacı tarafından yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların, yaşı, gebelik geçmişi, kronik hastalıkları, boy ve kilosu, geçirilmiş cerrahi öyküleri, sigara kullanım öyküsü, jinekolojik şikayetleri, korunma yöntemleri, sitoloji sonuçları, HPV tipleri, kolposkopi endikasyonu doğanların biyopsi sonuçları, serviks strain elastogram

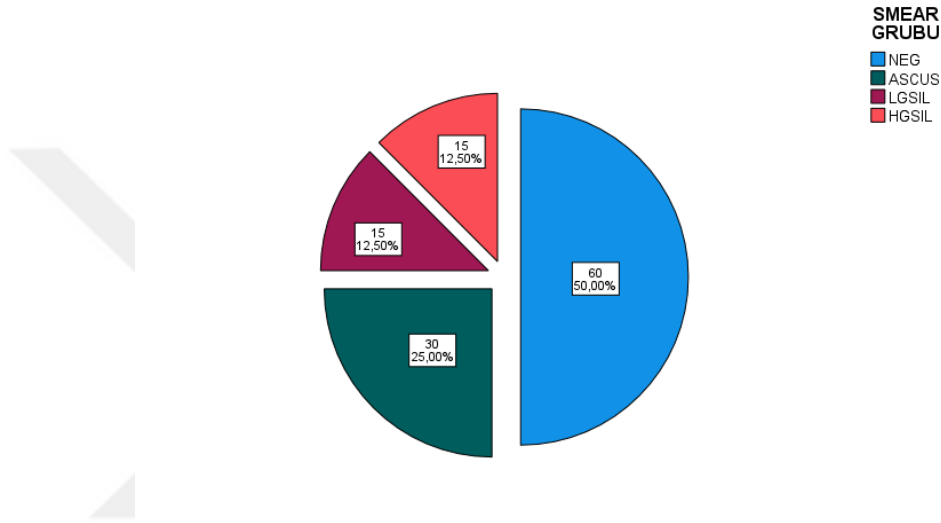
değerleri, servikal doppler adler kanlanma skalası, gerinim oranları, ultrason kapsamlı skorlarına ait veriler Microsoft Excel programı çalışma sayfasına kaydedildi.

3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi, normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student T testi, normal dağılmayan özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi değerlendirme için tercih edildi. Sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve LSD Çoklu Karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve Dunn İkili Karşılaştırma testi kullanıldı. Nitel ölçüm düzeyinde özelliklerin birbiri ile ilişkisi Fisher Kesin Testi ya da Pearson Ki kare testi ile analiz edildi. Çalışmada yaş, cinsiyet, sigara içme, bazı klinik karakteristiklerin yanı sıra laboratuvar özelliklerinin anormal smear görülme üzerinde etkileri öncelikle *Univariate LR (Logistic Regresion)* metoduyla, daha sonra anlamlı bulunan değişkenler *Stepwise Multivariate LR (enter metodu)* yöntemi ile analiz edilmesi gerçekleştirildi. Ayrıca serviks ön ve arka duvar değerleri üzerinden *anormal smear tahmini* için kesim noktası (cut off) değeri belirlemek için ROC grafiği çizilerek duyarlılık, özgüllük negatif tahmin pozitif tahmin ve toplam doğruluk değerleri hesaplandı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma normal dağılım görülmeyen değişkenlerde medyan (minimum – maksimum), kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri ile sunuldu. İstatistiksel analizler için SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) Windows version 24.0 paket programı kullanılarak değerlendirmeler gerçekleştirildi. Çalışma veri çıktılarının değerlendirilmesinde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

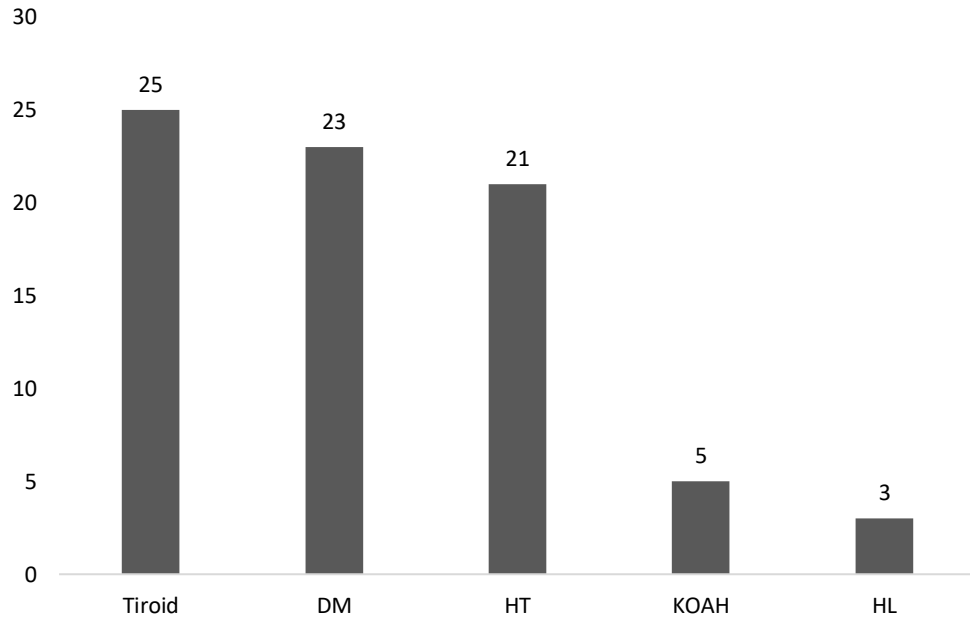
4.BULGULAR

Olguların sosyodemografik ve karakteristik özelliklerinin dağılımına ilişkin bulgular Tablo 6’da sunulmuştur. Tablo 6 incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 120 katılımcının %50’si normal smear grubunda %50’si ise anormal smear grubunda yer almaktadır. Anormal smear grubunda olan 60 hastanın; 30’u ASCUS grubunda, 15’i LSIL grubunda ve 15’i ise HSIL grubundadır.



Şekil 14: Olgularda Smear gruplarının dağılımına ilişkin pasta grafiği.

Çalışmaya katılanların doğum şekli incelendiğinde %45,8’i normal vajinal doğum (NVD), %28,3’ü sezaryen (C/S), %14,2’si NVD+C/S ile doğum gerçekleştirmiştir ve %11,7’si ise doğum yapmamıştır. Katılımcıların %58,3’ünde kronik hastalık yokken %41,7’sinin kronik hastalığı vardır. Katılımcıların %50’si sigara içmemekte olup %26,7’si senede 10 paket, %15,8’i senede 20 paket ve %7,5’i ise senede 30 paket sigara içtiklerini belirtmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin menstrüel siklusu incelendiğinde %27,5’inin düzensiz menstrüel siklusa sahip, %35,0’inin düzenli menstrüel siklusa sahip ve %37,5’inin ise menopoza durumunda olduğu görülmektedir. Katılımcıların %23,3’ü geri çekilme yöntemi ile, %26,7’si kondom ile, % 1,7’si oral kontraseptif (OKS) ile, %7,5’i rahim içi araç (RİA) ile, %5,8’imilateral tüp ligasyonu (BTL) ile korunurken %35,0’i ise aktif cinsel ilişkisi olmadığını belirtmiştir.

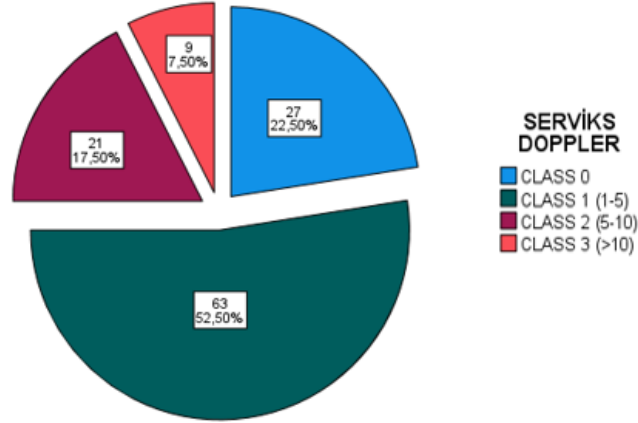


Şekil 15: Olgularda rastlanan kronik hastalıkların dağılımının çubuk grafiği

Katılımcıların %90,8'i HPV aşısı olmadığını, %9,2'si ise HPV aşısı olduğunu belirtmiştir. Çalışmaya katılanların %57,5'inde daha önceden Cotest tarama öyküsü yokken, %42,5'inde ise tarama öyküsü vardır. Katılımcıların %48,3'ü HPV testi negatifken HPV testi pozitif olanların; %22,5'i HPV tip 16, %5,8'i HPV tip 18 ve %15'inde ise HPV diğer tipleri pozitif olarak görülmüştür. Katılımcıların kolposkopik sonuçları değerlendirildiğinde %55'inde biyopsi alınması açısından şüphe uyandıran saha izlenmeyen grupta, %19,2'si kronik servisit grubunda, %19,2'si CIN 1 grubunda, %5'i CIN 2 grubunda ve %1,7'si ise CIN 3 grubundadır.

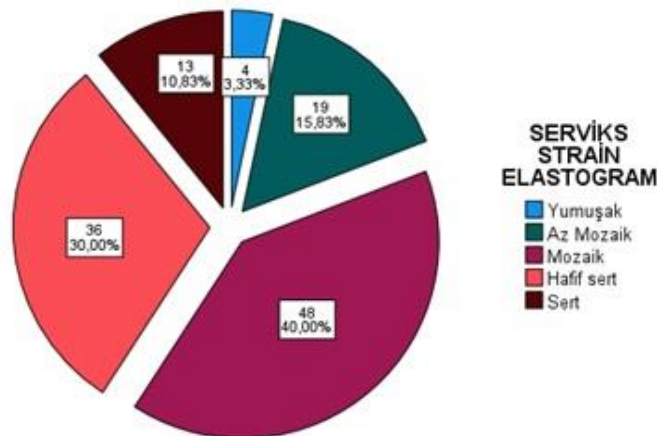
Çalışmaya dahil edilenlerin %84,2'sinin geçirilmiş jinekolojik cerrahi öyküsü yokken %15,8'inde ise jinekolojik cerrahi öyküsü vardır. Katılımcıların %45,8'inde disparoni şikâyeti yokken %54,2'sinde ise disparoni şikâyeti vardır. Katılımcıların %74,2'sinde post koital kanama şikâyeti tariflememiş iken, %25,8'inde ise post koital kanama şikayeti tariflemiştir. Bireylerin spekulum muayeneleri incelendiğinde, %30,8'inde serviks nullipar görünümde, %31,7'sinde serviks multipar görünümde, %12,5'inde serviks erode görünümde, %5'inde servikal damarlanma artışı,

%14,2'sinde servikal nodülarite, %4,2'sinde servikal polip ve %1,7'sinde serviks erode görünümde ve servikal nodülarite birlikteliği izlenmiştir.



Şekil 16: Olgularda Serviks Doppler Adler sınıflarının dağılımına ilişkin pasta grafiği

Doppler fonksiyonu ile değerlendirilen Adler kan akım sınıflandırmasında hastaların %22,5'i Class 0 grubunda, %52,5'i Class 1 grubunda, %17,5'i Class 2 grubunda ve %7,5'i ise Class 3 sınıfındadır. Ek olarak serviks strain elastogramları geliştirilmiş 5 nokta yöntemine göre incelendiğinde katılımcıların %3,3'ünde serviksin yumuşak, %15,8'inde serviks az mozaik paternde, %40'ının servikal mozaik paternde, %30'nun serviksinin hafif sert paternde ve %10,8'inin ise servikslerinin sert paternde olduğu görülmektedir.



Şekil 17: Olgularda Serviks Strain Elastogram renk haritalandırmasına ilişkin pasta grafiği

Tablo 6: Olguların sosyodemografik ve karakteristik özelliklerinin dağılımı (n=120)

Değişkenler	N(%)
Grup	Normal Smear
	60 (50,0)
	Anormal Smear
Smear Sonucu	NEGATİF
	60 (50,0)
	ASCUS
	30 (25,0)
	LSIL
	15 (12,5)
Doğum Şekli	HSIL
	15 (12,5)
	NVD
	55 (45,8)
	C/S
Kronik Hastalık	34 (28,3)
	NVD+C/S
	17 (14,2)
	Doğum yapmamış
Sigara	14 (11,7)
	Yok
	70 (58,3)
	Var
	50 (41,7)
Menstrüel Sikluslar	İçmiyor
	60 (50,0)
	Senede 10 paket
	32 (26,7)
	Senede 20 paket
Korunma Yöntemi	19 (15,8)
	Senede 30 paket
	9 (7,5)
	Düzensiz sikluslar
	33 (27,5)
HPV Aşısı	Düzenli sikluslar
	42 (35,0)
	Menopoz
	45 (37,5)
	Geri çekilme
Daha Önceden Cotent Tarama Öyküsü	28 (23,3)
	Kondom
	32 (26,7)
	OKS
	2 (1,7)
Güncel HPV DNA	RIA
	9 (7,5)
	İlişki yok
	42 (35,0)
	BTL
Kolposkopi Sonucu	7 (5,8)
	Yok
	109 (90,8)
	Var
	11 (9,2)
Kolposkopi Sonucu	Yok
	69 (57,5)
	Var
	51 (42,5)
	HPV Negatif
Kolposkopi Sonucu	58 (48,3)
	HPV 16+
	27 (22,5)
	HPV 18+
	7 (5,8)
Kolposkopi Sonucu	HPV Diğer +
	18 (15,0)
	Aseto-white alan yok, biyopsi alınmadı
	66 (55,0)
	Kronik Servisit
Kolposkopi Sonucu	23 (19,2)
	CIN 1
Kolposkopi Sonucu	23 (19,2)

	CIN 2	6 (5,0)
	CIN 3	2 (1,7)
Jinekolojik Cerrahi Öyküsü	Yok	101 (84,2)
	Var	19 (15,8)
Disparoni	Yok	55 (45,8)
	Var	65 (54,2)
Post-koital Kanama	Yok	89 (74,2)
	Var	31 (25,8)
Spekulum Muayenesi	Nullipar serviks	37 (30,8)
	Multipar serviks	38 (31,7)
	Erode serviks	15 (12,5)
	Servikal damarlanma artışı	6 (5,0)
	Servikal nodülerite	17 (14,2)
	Servikal polip	5 (4,2)
	Servikal erodasyon ve nodülerite	2 (1,7)
Serviks Adler Doppler Sınıflandırması	Class 0	27 (22,5)
	Class 1 (1-5)	63 (52,5)
	Class 2 (5-10)	21 (17,5)
	Class 3 (>10)	9 (7,5)
Serviks Strain Elastogram Değerlendirmesi (Geliştirilmiş 5 nokta yöntemine göre)	A-Yumuşak	4 (3,3)
	B-Az Mozaik	19 (15,8)
	C-Mozaik	48 (40,0)
	D-Hafif sert	36 (30,0)
	E-Sert	13 (10,8)

Olguların sosyodemografik ve karakteristik özelliklerine ait betimsel istatistikler Tablo 7’de sunulmuştur. Tablo 7 incelendiğinde çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 44,64±8,92 (30-64), BMI ortalaması 27,35±6,05 (17,9-50,2), gravide ortalaması 2,62±1,51 (0-7), parite ortalaması 2,2±1,27 (0-7), gerinim oranı ortalaması 3,1±1,47 (0,29-7,5), doppler RI ortalaması 1,37±0,62 (0,27-3,21), servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skorunun skor ortalaması 1,11±1,04 (0-4), serviks ön duvar gerinim ortalaması 3,4±1,93 (0,21-11,4) ve serviks arka duvar gerinim ortalaması ise 2,8±1,49 (0,12-8,2) olarak bulunmuştur.

Tablo 7: Olguların sosyodemografik ve karakteristik özelliklerine ait betimsel istatistikler (n=120)

Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)
Yaş	44,64±8,92	44,5 (30-64)
BMI	27,35±6,05	26,7 (17,9-50,2)
Gravide	2,62±1,51	3 (0-7)
Parite	2,2±1,27	2 (0-7)
Abortus	0,4±0,8	0 (0-4)
Ektopik Gebelik	0,02±0,13	0 (0-1)
Yaşayan	2,17±1,25	2 (0-6)
Gerinim Oranı Ortalaması	3,1±1,47	2,91 (0,29-7,5)
RI	1,37±0,62	1,33 (0,27-3,21)
Servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skoru	1,11±1,04	1 (0-4)
Serviks ön duvar doku sertliği	3,4±1,93	3,2 (0,21-11,4)
Serviks arka duvar doku sertliği	2,8±1,49	2,55 (0,12-8,2)

Katılımcıların smear gruplarına göre nitel değişkenlerin karşılaştırılmasına yönelik bulgular Tablo 8’te sunulmuştur. Tablo 8 incelendiğinde bireylerin smear grupları arasında doğum şekli, kronik hastalıkları, sigara içme durumları, menstrüel siklusları, korunma yöntemleri, dispareni durumları, post koital kanama durumları, serviks doppler Adler sınıfları ve serviks strain elastogramları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılan bireylerin smear grupları arasında; HPV aşısı olma durumu, daha önceden Cotest tarama öyküsü olma durumu, HPV DNA kategorileri, kolposkopi sonucu, jinekolojik cerrahi öyküsü ve spekulum muayene durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Yüzdelere incelendiğinde smear negatif grubundaki bireylerin çoğunlukla HPV aşısı olmadığı, çoğunlukla daha önceden co-test tarama öyküsü olmadığı, HPV testi negatif grubunda oldukları ve biyopsi alınması açısından şüphe uyandıran saha izlenmeyen grubunda daha çok oldukları görülmektedir. Ayrıca jinekolojik cerrahi öyküsü, ASCUS grubunda diğer gruplara göre daha fazla olduğu ve HSIL grubunda spekulum muayenesi sonucu erode serviks ve servikal damarlanma artışı olarak değerlendirmenin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 8: Katılımcıların smear gruplarına göre nitel değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	NEGATİF	ASCUS	LSİL	HSİL	p
Doğum Şekli	NVD	32 (53,3)	11 (36,7)	5 (33,3)	7 (46,7)	0,466
	C/S	17 (28,3)	10 (33,3)	3 (20)	4 (26,7)	
	NVD+C/S	7 (11,7)	4 (13,3)	3 (20)	3 (20)	
	Doğum yapmamış	4 (6,7)	5 (16,7)	4 (26,7)	1 (6,7)	
Kronik Hastalık	Yok	34 (56,7)	20 (66,7)	8 (53,3)	8 (53,3)	0,745
	Var	26 (43,3)	10 (33,3)	7 (46,7)	7 (46,7)	
Sigara	İçmiyor	36 (60)	12 (40)	4 (26,7)	8 (53,3)	0,370
	10 paket sene	13 (21,7)	10 (33,3)	5 (33,3)	4 (26,7)	
	20 paket sene	8 (13,3)	6 (20)	3 (20)	2 (13,3)	
	30 paket sene	3 (5)	2 (6,7)	3 (20)	1 (6,7)	
Menstrüel Sikluslar	Düzensiz siklus	17 (28,3)	8 (26,7)	5 (33,3)	3 (20)	0,894
	Düzenli siklus	19 (31,7)	13 (43,3)	4 (26,7)	6 (40)	
	Menapoz	24 (40)	9 (30)	6 (40)	6 (40)	
Korunma Yöntemi	Geri çekilme	14 (23,3)	7 (23,3)	3 (20)	4 (26,7)	0,972
	Kondom	14 (23,3)	11 (36,7)	5 (33,3)	2 (13,3)	
	OKS	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	RIA	4 (6,7)	2 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)	
	İlişki yok	23 (38,3)	8 (26,7)	5 (33,3)	6 (40)	
	BTL	3 (5)	2 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	
HPV Aşısı	Yok	58 (96,7)	26 (86,7)	11 (73,3)	14 (93,3)	0,024*
	Var	2 (3,3)	4 (13,3)	4 (26,7)	1 (6,7)	
Daha Önceden Cotest Tarama Öyküsü	Yok	46 (76,7)	15 (50)	2 (13,3)	6 (40)	<0,001*
	Var	14 (23,3)	15 (50)	13 (86,7)	9 (60)	
Güncel HPV DNA	HPV NEGATİF	47 (78,3)	10 (33,3)	0 (0)	1 (6,7)	<0,001*
	HPV 16+	6 (10)	7 (23,3)	7 (46,7)	7 (46,7)	
	HPV 18+	2 (3,3)	2 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)	
	HPV Diğer	5 (8,3)	11 (36,7)	7 (46,7)	5 (33,3)	
Kolposkopi Sonucu	Aseto-white alan yok biyopsi alınmadı	52 (86,7)	14 (46,7)	0 (0)	0 (0)	<0,001*
	Kronik Servisit	5 (8,3)	7 (23,3)	7 (46,7)	4 (26,7)	
	CIN 1	3 (5)	7 (23,3)	8 (53,3)	5 (33,3)	
	CIN 2	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	4 (26,7)	
	CIN 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)	
Jinekolojik Cerrahi Öyküsü	Yok	50 (83,3)	21 (70,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	0,016*
	Var	10 (16,7)	9 (30,0)	0 (0)	0 (0)	
Disparoni	Yok	34 (56,7)	12 (40,0)	6 (40,0)	3 (20,0)	0,058
	Var	26 (43,3)	18 (60,0)	9 (60,0)	12 (80,0)	

Post-koital Kanama	Yok	50 (83,3)	22 (73,3)	8 (53,3)	9 (60,0)	0,053
	Var	10 (16,7)	8 (26,7)	7 (46,7)	6 (40,0)	
Spekulum Muayenesi	Nullipar serviks	21 (35,0)	10 (33,3)	4 (26,7)	2 (13,3)	0,004*
	Multipar serviks	24 (40,0)	9 (30,0)	2 (13,3)	3 (20,0)	
	Erode serviks	4 (6,7)	4 (13,3)	2 (13,3)	5 (33,3)	
	Servikal damarlanma artışı	1 (1,7)	0 (0)	1 (6,7)	4 (26,7)	
	Servikal nodülerite	6 (10,0)	5 (16,7)	5 (33,3)	1 (6,7)	
	Servikal polip	2 (3,3)	2 (6,7)	1 (6,7)	0 (0)	
	Servikal nodülerite ve erode serviks	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Serviks Doppler	Class 0	14 (23,3)	7 (23,3)	4 (26,7)	2 (13,3)	0,930
	Class 1 (1-5)	32 (53,3)	15 (50)	6 (40)	10 (66,7)	
	Class 2 (5-10)	11 (18,3)	5 (16,7)	3 (20)	2 (13,3)	
	Class 3 (>10)	3 (5)	3 (10)	2 (13,3)	1 (6,7)	
Serviks Strain Elastogram	Yumuşak	2 (3,3)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0,519
	Az mozaik	8 (13,3)	7 (23,3)	3 (20)	1 (6,7)	
	Mozaik	30 (50)	7 (23,3)	4 (26,7)	7 (46,7)	
	Hafif sert	15 (25)	10 (33,3)	6 (40)	5 (33,3)	
	Sert	5 (8,3)	4 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	

*p<0,05; Ki-kare testi

Katılımcıların smear gruplarına göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasına yönelik bulgular Tablo 9’da sunulmuştur. Tablo 9 incelendiğinde bireylerin smear grupları arasında yaşa, vücut kitle indekslerine, gravide, parite, abortus ve yaşayan değerlerine göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Katılımcıların gerinim oranları ortalaması, RI skorları, servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skor sonuçları, serviks ön duvar ve serviks arka duvar doku sertliği bakımından smear grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Ortalama değerleri incelendiğinde, LSIL ve HSIL gruplarının gerinim oran ortalaması smear negatif grubuna göre daha yüksektir. Smear negatif grubunun RI skoru ASCUS ve HSIL gruplarına göre daha yüksektir. HSIL grubunun servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skorunun sonuçları, smear negatif grubuna göre daha yüksektir. Smear negatif grubunun serviks ön duvar ve arka duvar doku sertliği oranları HSIL grubuna göre

daha düşük olduğu görülmüştür. Ek olarak smear negatif grubunun serviks ön duvar doku sertliğinin LSIL grubuna göre de daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo 9: Katılımcıların smear gruplarına göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	NEGATİF (A) Ort±SS\ Medyan (Min- Maks)	ASCUS (B) Ort±SS\ Medyan (Min-Maks)	LSIL (C) Ort±SS\ Medyan (Min- Maks)	HSIL (D) Ort±SS\ Medyan (Min-Maks)	p
Yaş	46,02±8,82	41,83±9,06	44,2±10,09	45,2±7,12	0,213‡
BMI	27,1 (19,0-50,2)	24,05 (17,9-42,0)	26,7 (20,1-48,8)	30,1 (19,1-43,6)	0,062§
Gravide	3,0 (0-7,0)	2,0 (0-7,0)	3,0 (0-4,0)	3,0 (1,0-4,0)	0,518§
Parite	2 (0-7)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	0,547§
Abortus	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-4)	0,835
Ektopik Gebelik	0,03±0,18	-	-	-	-
Yaşayan	2 (0-6)	2 (0-4)	2 (0-5)	2 (0-4)	0,713§
Gerinim Oranı Ortalaması	2,37 (0,29-6,5)	3,01 (0,33-7,33)	3,92 (2,12-6)	3,96 (1,94-7,5)	<0,001*§ C=D>A
RI	1,45 (0,34-3,21)	1,02 (0,27-2,74)	1,3 (0,58-2,86)	1,1 (0,66-2,8)	0,047*§ A>B=D
Servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skorunu	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-4)	2 (0-3)	0,001*§ D>A
Serviks ön duvar doku sertliği	2,57 (0,21-9,19)	3,34 (0,47-11,4)	3,78 (1,8-7,68)	4,05 (2,15-6,8)	0,003*§ D=C>A
Serviks arka duvar doku sertliği	1,87 (0,36-4,92)	2,68 (0,12-7,49)	2,96 (1,47-4,59)	3,67 (1,74-8,2)	<0,001*§ D>A

*p<0,05; ‡: Tek yönlü varyans analizi, §: Kruskal Wallis varyans analizi

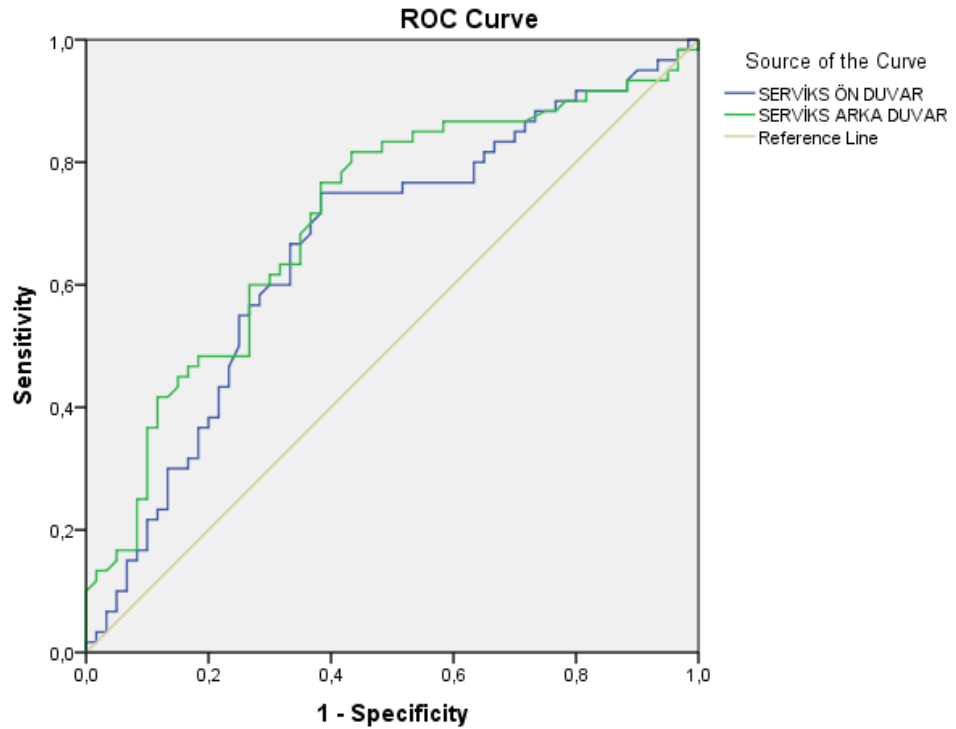
Bu çalışmada ROC eğrisi, anormal smear görülme üzerine serviks ön duvar ve serviks arka duvar doku sertliği parametreleri kullanılarak çizildi (Şekil 18). Serviks ön ve arka duvar doku sertliği indeksi kişilerin anormal smear sonucu görülme durumlarını ayırt etme yeteneğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu tespit edildi (p<0,05). Anormal smear görülme durumu üzerine yapılan ROC analizinde, serviks ön duvar doku sertliği indeksi için kesim noktası değeri 2,74 değerinin üstü olarak hesaplanmıştır. Bu kesim noktasına göre ROC eğrisi altında kalan alanın EAA = 0,663, duyarlılık %75, özgüllük %61,6, pozitif olabilirlik oranı

1,96 negatif olabilirlik oranı 0,41 olarak hesaplanmıştır. Ek olarak anormal smear görülme durumu üzerine yapılan ROC analizinde, serviks arka duvar doku sertliği indeksi için kesim noktası değeri 2,02 değerinin üstü olarak hesaplanmıştır. Bu kesim noktasına göre ROC eğrisi altında kalan alanın EAA = 0,707, duyarlılık %81,67, özgüllük %56,67, pozitif olabilirlik oranı 1,88 negatif olabilirlik oranı 0,32 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10: Olguların Serviks ön ve arka duvar skorlarının anormal smear görülme durumu üzerine ROC analizi

Parametre	Kesim noktası	*EAA	%95 **GA	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	LR+	LR-	p
Serviks ön duvar doku sertliği	>2,74	0,663	0,571-0,747	75,0	61,67	1,96	0,41	0,001*
Serviks arka duvar doku sertliği	>2,02	0,707	0,617-0,786	81,67	56,67	1,88	0,32	<0,001*

*EAA: ROC eğrisi altında kalan alan, **GA: Güven aralığı



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 18: Anormal smear görülme üzerinden serviks ön duvar ve serviks arka duvar doku sertliği skorlarına ait ROC eğrisi

Katılımcıların smear normal ve anormal görülme durumlarına etki eden faktörlerin Lojistik Regresyon (LR) analizi ile incelenmesine yönelik bulgular Tablo 11’de sunulmuştur. Tek değişkenli LR analizi sonucunda bireylerde; HPV aşısı olma, daha önceden co-test tarama öyküsü varlığı, HPV pozitifliği ve alt tipleri, disparoni şikayeti, postkoital kanama şikayeti varlığı, gerinim oranı ortalaması, RI, servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skorunun derecesi, serviks ön duvar ve serviks arka duvar doku sertliği skoru olgularda anormal smear görülmesi üzerine istatistiksel anlamlılığı olan risk faktörleri olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Buna göre HPV aşısı olan bireylerin aşı olmayanlara kıyasla 5,118 kat (%95 GA: 1,057-24,789) anormal smear görülme riskine sahip oldukları belirlendi ($p=0,043<0,05$). Co-test tarama öyküsü olan bireylerin, co-test tarama öyküsü olmayanlara kıyasla 5,286 kat (%95 GA: 2,392-11,681) anormal smear görülme riskine sahip oldukları belirlendi ($p=0,043<0,05$). HPV pozitif grubundan, HPV 16 pozitif olan hastaların HPV negatif olanlara göre 14,955 kat (%95 GA: 4,88-45,828) anormal smear görülme riskine sahip oldukları, HPV 18 pozitif olan hastaların HPV negatif olanlara göre 10,682 kat (%95 GA: 1,826-62,483) anormal smear görülme riskine sahip oldukları ve HPV diğer tiplerde pozitif olan hastaların HPV negatif grubuna göre 19,655 kat (%95 GA: 6,107-63,256) anormal smear görülme riskine sahip oldukları belirlendi ($p<0,05$). Disparoni şikâyeti olan hastaların, disparoni şikayeti olmayanlara kıyasla 2,429 kat (%95 GA: 1,163-5,071) anormal smear görülme riskine sahip oldukları belirlendi ($p=0,018<0,05$). Postkoital kanama şikâyeti olan hastaların, postkoital kanama şikayeti olmayanlara kıyasla 2,692 kat (%95 GA: 1,137-6,373) anormal smear görülme riskine sahip oldukları belirlendi ($p=0,024<0,05$). Diğer yandan olgularda gerinim oranı ortalaması, RI değeri, servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skoru, serviks ön duvar ve serviks arka duvar doku sertliği değerleri yükseldikçe anormal smear görülme riskinde de artış olacağı belirlenmiştir.

Tablo 11: Katılımcıların smear görülme durumlarına etki eden faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi

Değişkenler	Odds (95% GA)	p
Doğum Şekli (ref: doğum yapmamış)		
NVD	0,288 (0,080-1,031)	0,056
C/S	0,400 (0,105-1,528)	0,180
NVD+C/S	0,571 (0,126-2,584)	0,467
Kronik Hastalık (ref: yok)	1,147 (0,555-2,371)	0,711
Sigara (ref: içmiyor)		
Senede 10 paket	0,333 (0,076-1,463)	0,145
Senede 20 paket	0,731 (0,154-3,461)	0,693
Senede 30 paket	0,688 (0,131-3,610)	0,658
Menstrüel Sikluslar (ref: Düzensiz)		
Düzenli	1,076 (0,438-2,644)	0,874
Menopoz	1,383 (0,595-3,217)	0,451
Korunma Yöntemi (ref: Geri çekilme)		
Kondom	0,750 (0,141-3,985)	0,736
OKS	0,964 (0,185-5,030)	0,966
RIA	-	-
İlişki yok	0,938 (0,128-6,875)	0,949
C/S BLT	0,620 (0,123-3,117)	0,561
HPV Aşısı (ref: yok)	5,118 (1,057-24,789)	0,043*
Daha Önceden Cotest Tarama Öyküsü (ref: yok)	5,286 (2,392-11,681)	<0,001*
Güncel HPV DNA (ref: HPV Negatif)		
HPV 16+	14,955 (4,88-45,828)	<0,001*
HPV 18+	10,682 (1,826-62,483)	0,009*
HPV Diğer Pozitif	19,655 (6,107-63,256)	<0,001*
Jinekolojik Cerrahi Öyküsü (ref: yok)	0,882 (0,331-2,354)	0,803
Disparoni (ref: yok)	2,429 (1,163-5,071)	0,018*
Postkoital Kanama (ref: yok)	2,692 (1,137-6,373)	0,024*
Spekulum Muayenesi (ref: Nullipar serviks)		
Multipar serviks	0,766 (0,303-1,933)	0,572
Erode serviks	3,609 (0,968-13,461)	0,056
Servikal damarlanma artışı	6,562 (0,696-61,853)	0,100
Servikal nodülerite	2,406 (0,733-7,898)	0,148
Servikal polip	1,969 (0,293-13,212)	0,486
Servikal erodasyon ve nodülerite	-	-
Serviks Doppler (ref: Class 0)		
Class 1 (1-5)	1,043 (0,423-2,572)	0,927
Class 2 (5-10)	0,979 (0,313-3,066)	0,971
Class 3 (>10)	2,154 (0,444-10,438)	0,341
Serviks Strain Elastogram (ref: Yumuşak)		
Az Mozaik	1,375 (0,158-11,937)	0,773
Mozaik	0,6 (0,078-4,639)	0,624
Hafif Sert	1,4 (0,177-11,083)	0,750
Sert	1,6 (0,168-15,273)	0,683
Yaş	0,965 (0,926-1,006)	0,093
BMI	0,972 (0,915-1,032)	0,353

Gravide	0,915 (0,719-1,163)	0,467
Parite	0,881 (0,661-1,174)	0,388
Abortus	1,054 (0,673-1,649)	0,820
Ektopik Gebelik	-	-
Yaşayan	0,877 (0,656-1,174)	0,379
Gerinim Oranı Ortalaması	1,709 (1,265-2,309)	<0,001*
RI değeri	0,483 (0,253-0,922)	0,027*
Servikal Lezyonları Olan Hastalar İçin Ultrason Kapsamlı Skoru	2,173 (1,448-3,262)	<0,001*
Serviks Ön Duvar Doku Sertliği	1,335 (1,074-1,659)	0,009*
Serviks Arka Duvar Doku Sertliği	1,815 (1,312-2,509)	<0,001*

Odds: odds oranı; GA: Güven aralığı.

Çok değişkenli LR analizi sonucunda, katılımcılarda HPV pozitifliği ve alt tipleri ile RI skorunun yüksekliği, olgularda anormal smear görülmesi üzerine istatistiksel anlamlılığı olan risk faktörleri olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre HPV pozitif olgularda, HPV 16 pozitif olanların HPV negatif olanlara göre 26,066 kat (%95 GA: 4,730-143,631) anormal smear görülme riskine sahip oldukları, HPV 18 pozitif olan hastaların HPV negatif grubuna göre 17,668 kat (%95 GA: 1,531-203,822) anormal smear görülme riskine sahip oldukları ve HPV diğer tipleri pozitif olan bireylerin HPV negatif grubuna göre 16,028 kat (%95 GA: 3,066-83,800) anormal smear görülme riskine sahip oldukları belirlendi ($p<0,05$). Diğer yandan olgularda RI değeri yükseldikçe anormal smear görülme riskinde de artış olacağı belirlenmiştir.

Tablo 12: Katılımcıların smear görülme durumlarına etki eden faktörlerin Lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (MULTİVARIATE)

Değişkenler	Odds (95% GA)	p
HPV Aşısı (ref: yok)	2,448 (0,262-22,891)	0,432
Daha Önceden Cotest Tarama Öyküsü (ref: yok)	2,568 (0,731-9,025)	0,141
Güncel HPV DNA (ref: HPV Negatif)		
HPV 16+	26,066 (4,730-143,631)	<0,001*
HPV 18+	17,668 (1,531-203,822)	0,021*
HPV Diğer Pozitif	16,028 (3,066-83,800)	0,001*
Disparoni (ref: yok)	2,777 (0,782-9,864)	0,114
Postkoital Kanama (ref: yok)	1,450 (0,292-7,217)	0,650
Gerinim Oranı Ortalaması	0 (0-0)	0,412
RI	0,249 (0,084-0,740)	0,012*

Servikal Lezyonları Olan Hastalar İçin Ultrason Kapsamlı Skoru	1,837 (0,841-4,015)	0,127
Serviks Ön Duvar Doku Sertliği	0 (0-0)	0,410
Serviks Arka Duvar Doku Sertliği	0 (0-0)	0,409

Odds: Odds oranı; GA: Güven aralığı.

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri taramasında güncel yaklaşımlar ve ülkelerin tarama algoritmaları arasında farklar mevcut olsa da temel prensipte servikal sitoloji ve HPV-DNA PCR tetkikleri ilk tarama basamağını oluşturur (78). Tarama sonuçları risk teşkil eden hasta grupları için kolposkopik değerlendirme ile histolojik doku tanısı ve uygun izlem protokolleri ile tedavi basamakları oluşmaktadır (79,80). Klinik muayene süreçlerindeki geleneksel ultrasonografik yaklaşımlar serviks kanseri öncülü preinvaziv lezyonları değerlendirme ve yol göstermede genellikle düşük bir role sahiptir. Bu hususta jinekologların hastaların servikslerini kapsamlı değerlendirme sürecine katkısı olabilecek görüntüleme yöntem arayışları ve ilgili çalışmalar devam etmektedir (62).

Jinekolojik muayenenin tamamlayıcı bir unsuru olan ve palpasyon ile dokunun sertliği, biçim ve özelliklerini değerlendirdiğimiz bimanuel muayene yöntemi klinisyenin değerlendirdiği doku ile ilgili tecrübesine ve el hassasiyetine göre değişebilmektedir. Elastografik değerlendirme süreçlerini içeren dinamik ultrason modülleriteleri ise aynı fiziksel prensibin nicel olarak ortaya konmasını sağlamaktadır. Bu sayede de subjektif muayene bulguları, objektif olarak değerlendirilebilmektedir. Dinamik ultrason modüleritesi olarak gerçek zamanlı sonoelastografinin klinik fizibilitesine ilişkin meme, karaciğer ve prostat dokularına yönelik yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (78).

Jinekolojik onkoloji sahasında son yıllarda ultrason cihazlarının teknolojik gelişimiyle elastografi ile alakalı çalışmalara ilgi artışı gözlenmektedir. Dinamik ultrason modülleriteleri özellikle hızlı uygulanabilen, çabuk sonuç almayı sağlayan ve maliyet etkin bir fonksiyona sahip pratik non-invaziv tanı yöntemidir (60). Çalışmamızda anormal servikal sitoloji sonuçlarını elastografik olarak değerlendirerek ve kolposkopi sonuçları ile elastogram ölçümlerini ilişkilendirerek

servikal preinvaziv lezyonların biyopsi süreci ve ayırıcı tanısında servikal elastografinin yararlı olup olmadığını değerlendirmeye çalıştık.

Serviksin elastografik ölçümler ile değerlendirmesindeki güncel yaklaşımlar literatürde incelendiğinde, çalışmaların genel olarak servikal lezyonların benign-malign ayrımı üzerine dizayn edildiği görülmektedir (66,81,82). Bizde çalışmamızda servikal sitoloji anormallikleri olan hastaları sitoloji anomalilerine göre gruplandırarak servikal sonoelastografik ve doppler değerlendirmeleri yardımıyla servikal doku sertlikleri ile preinvaziv servikal lezyonlar arasındaki ilişkiyi anlamlandırmaya çalıştık.

Jinekolojide servikal elastografi ile yapılan ilk çalışmalarından biri Thomas Anke ve Ark. tarafından ‘Serviksin Gerçek Zamanlı Sonoelastografisi: Doku Normal ve Anormal Serviksin Esnekliği’ isimli 2007 yılına ait çalışmadır. Bu çalışmada toplam 113 hastaya transvajinal ultrasonografi yapılmış ve strain elastografi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 24 tanesinde servikal kitle tanısı konulmuştur. Hastaların elastografik değerlendirmeleri B modu renk taraması üzerine bindirilerek gerçekleştirilmiştir. Elastografi görüntüleri Hitachi cihazı ile kırmızı (yumuşak), yeşil (orta) ve mavi (sert) renklerin eşliğini belirlemek için bir ara yazılım ile analiz edilmiştir. Çalışma sonunda servikal patolojisi olan 13 hasta ($34 \pm \%15$) ile normal grup ($26 \pm \%13$) arasında gerinim oranları açısından anlamlı fark ($p < 0.05$) bulunurken, CIN hastaları ile sağlıklı kadınlar arasında fark saptanmamıştır ($19 \pm \%12$) ($p > 0.05$). Çalışmalarının sonucunda lezyonların histolojik gradeleri ilerledikçe haritalandırmada anlamlı farklılıklar tespit etmişlerdir (72). Biz de bu çalışma ile benzer sonuç olarak, hastaların histolojik değerlendirmelerinin gradelerindeki artışla servikal elastogram ölçümlerinin benzer şekilde artış gösterdiğini değerlendirdik. Ayrıca çalışmamızda histopatolojik olarak CIN tanısı alan hastaların servikal elastogram değerlendirmelerinin, smear negatif grubuna göre gerinim oranında anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit ettik.

Li-tao Sun ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlamış olduğu, servikal kanserin pre-operatif süreçte elastografik değerlendirmesindeki olası faydalarına yönelik bir başka çalışmada servikal malignitelerin tanısında transvajinal elastosonografik değerlendirme ile doku sertliğindeki değişiklikleri saptayarak olası klinik sonuçları anlamlandırmayı hedeflemişlerdir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında

histopatolojik tanıları malignite riskini daha fazla arttıran lezyonlardaki gerinme oranları, benign lezyonlara kıyasla anlamlı daha yüksek değerlerde karşımıza çıkmaktadır. Ek bilgi elde etmek ve tanıyı doğrulamak açısından elastografinin konvansiyonel ultrasonografi ile birlikte kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır (79). Bizim çalışmamızda da servikal sitoloji anormallikleri ve doku histopatolojik tanıları daha ileri olan lezyonların; sitolojileri normal ve kolposkopik bulguları benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha yüksek gerinim oranları taşıdığı sonucuna ulaştık. Çalışmamızda histopatolojik olarak malignite tanısı kesinleşmiş servikal lezyon gruplandırmasının olmayışı ve doku histopatolojik tanıları açısından servikal biyopsi basamağının ötesinde bir örneklem veri girişinin olmayışı çalışmamızın bir limitasyonu olarak karşımıza gelmiştir. Bu hususta ilerleyen dönemde bu alanda yapılacak araştırmalarda çalışmaya dahil edilen hasta sayısının ve premalign lezyonlar dışında malignite tanısı almış hastaların da eklenmesi ile bu kısıtlamadan uzaklaşılabilir.

Şangay Kadın Hastalıkları Merkezi'nde 2013 yılında Su Yijin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada elastografik değerlendirmeler ile servikal hastalıkların elastik doku gerinim özelliklerinin kantitatif olarak analiz edilebileceğini ve bu sayede serviks kaynaklı hastalıkların ayırıcı tanısında klinisyenlere yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (68,71). Çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler ışığında jinekoloji polikliniğine başvurusu gerçekleşen hastaların serviks kanseri açısından taranma süreçleri ve rutin jinekolojik izlemlerinde dinamik ultrason modülleriteleri ile hasta değerlendirmesinin, hastaların daha kapsamlı yönetilebilmelerine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz. Literatüre bakıldığında yazarların ultrason elastografisi yaklaşımları için dile getirdiği 'ultrason elastografisi uyuyan bir güzel' benzetmesinden de anlaşılacağı üzere dinamik ultrasonografi, gelişme ve ilerlemeye açık bir sahadır. İlerleyen yıllarda kadın hastalıkları ve doğum klinik pratiğinde elastografik değerlendirmelerin bu alanda yapılacak betimleyici çalışmalar ile evrensel olarak daha fazla kabul göreceğini düşünüyoruz.

Bing Fu ve arkadaşları tarafından serviksin elastografik değerlendirilmesi için 2020 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ise 40 serviks kanseri tanılı hasta, 40 benign servikal lezyon tanılı hasta ve 40 adet sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların lezyonlarının elastografik görüntüleri 5 kademe üzerinden

(yumuşak görünümünden mozaik görünüme ve daha sert varyasyonlara) sınıflandırıldığı bir skorlama sistemi kurulmuştur. Değerlendirme sonucunda 1'in en yumuşak lezyon, 5'in ise en sert lezyon olduğu ifade edilmiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında, benign servikal lezyonların ortalama gerinimleri 0.75 ± 0.33 ve serviks kanserinin ortalama elastik gerinim oranı 3.31 ± 1.47 olarak sonuçlanmıştır ($p < 0.01$) (67). Bizim çalışmamızda serviks lezyonları benign lezyonlar ve malign lezyonlar olarak değerlendirilmemiştir. Ancak servikal premalign lezyonların ön ve arka duvar doku sertliği ve ortalama gerinim oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak lezyonların malignite potansiyellerinin artması ile gerinim oranlarının orantılı arttığı görülmüştür.

Literatürdeki başka bir çalışmada da Rong Lu ve ark. 40 benign ve 44 malign toplam 84 servikal lezyonu olan hastaya, B-mod ultrasonografi ve ultrason elastografi yapmıştır. Çalışmalarında benign ve malign lezyonları ayırt etmek için 4,525'lik standart bir kesme oranı kullanılmıştır. Araştırmaları sonucunda malign lezyonların gerinim oranlarının (4,85-8,91), benign lezyonların gerinim oranlarından (0,62-4,50) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (65). Çalışmamızda smear negatif grupta gerinim oranı 2,37 (0,29-6,5), ASCUS grubunda 3,01 (0,33-7,33), LSIL grubunda 3,92 (2,12-6), HSIL grubunda 3,96 (1,94-7,5) olarak bulunmuştur. Smear anormalliği olan gruplarda, smear negatif olan gruba göre gerinim oranları daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.01$).

Human Papilloma Virüs aşısının, HPV pozitif kanserlere olan etkinliğini araştıran kümelenmiş randomize bir çalışmanın popülasyona dayalı takibini içeren Lehtinen Matti ve ark. tarafından 2021 yılında yayınlanmış çalışmalarında, 11 yıllık takip sürecinde HPV aşıları kohortlarında hiçbir vaka tanımlanmamışken, HPV aşısı olmayan kohortlarda 14 serviks kanseri, 1 vajen kanseri, 1 vulva kanseri ve 1 orofaringeal karsinom bildirilmiştir (42). Tüm HPV pozitif kanserlere karşı aşı etkinliği ise %100 olarak raporlanmıştır. Çalışmamızın bulgularında ise HPV aşısı olan bireylerin aşı olmayanlara kıyasla 5,118 kat anormal smear görülme riskine sahip oldukları belirlendi ($p < 0,05$). Bu sonucun bazı klinisyenlerin smear anomalisi taşıyan HPV pozitifliği barındıran olguların tedavi yönetim sürecinde HPV aşısı ile sekonder bağışıklama tercihlerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Dudea-Simon Marina ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan sistematik incelemede, elastografik inceleme ve serviksi konu alan yaklaşık 20 yıllık süreçte yayınlanmış 23 yayın incelenmiştir. Yazarlar yayınlarında genel kabul olarak servikal gerinim oranı (strain ratio) değerlerinin serviksin değerlendirilmesi sürecinde anlamlı bir belirteç olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir. Belirlenen bir eşik değere göre benign-malign lezyonları ayırmada ve serviks kanseri tespitinde strain elastografi gerinim oranının yararlı bir teknik olduğu sonucunu paylaşmışlardır. Bu derlemenin çıktılarına bakıldığında, yapılan araştırma çalışmalarında benign ve malign servikal lezyon ayrımlarında kesme değerleri farklılıklar göstermektedir (62). Çalışmamızda da serviksin premalign lezyonlarının değerlendirilmesi sürecindeki strain elastografi gerinim oranları için serviks eksternal os ön ve arka duvarları için ROC analizi ile kesme değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler literatürdeki çalışmalara benzer oransal özellikler ve gruplar arası lezyon sitopatolojik gradeleri ilerledikçe artan sertlik oranları olarak karşımıza çıkmaktadır. Kendi içerisinde literatüre benzer sonuçlar barındırsa da servikal elastografi ölçümlerinin evrensel kesme değerlerine erişilememe nedenlerinin; çalışmalarda grup seçimleri, evren büyüklükleri, değerlendirme sürecinde tercih edilen ultrasonografi cihazının marka ve modeli, bazal ayarları ve değerlendirme süreçlerinde tercih edilen referans dokulardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde servikal doku sertliğinin yaşla olan ilişkisini inceleyen 3 adet yayın mevcuttur. Thomas Anke ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, yaşla birlikte servikal doku sertliklerinde anlamlı bir değişim olmadığını strain elastografi yöntemi ile değerlendirmişlerdir (72). Fuchs ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, shear wave elastografi yöntemi kullanılarak farklı yaş grupları için ortalama esneklik skorlarında farklı değerler bulmuşlardır (83). O'hara ve ark. nın yaptığı çalışmada ise yine shear wave elastografi yaklaşımı ile farklı yaş grubu hastalar için servikal sertlik değerinin yaşla birlikte artış gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (84). Çalışmamızda smear negatif grubu hastaların yaş aralıkları; 30-40 yaş, 40-50 yaş ve 50-65 yaş olarak gruplandırılması sonrası yaş gruplarındaki ortalama gerinim oranlarını değerlendirdik. 30-40 yaş aralığında 18 hasta için gerinim oranı ortalaması 2,45(1,20-4,43), 40-50 yaş arası 23 hastada ortalama 2,508 (0,28-4,53) ve 50-65 yaş arası grupta ise 19 hastada gerinim ortalaması 2,87(0,51-

6,5) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar ışığında yaşla birlikte gerinim oran ortalamasının da artış gösterdiği olarak yorumlanmıştır. İstatiksel analizde anlamlı sonuç bulunamamıştır($p>0.05$). Biz elde ettiğimiz bu sonucun çalışmanın temelde yaşa göre servikal sertlik değerlerini kıyaslanması amacıyla dizayn edilmediği için anlamlı sonuçlanmadığı yönünde değerlendirdik. İleride yaşa göre servikal doku sertliklerinin değişimini inceleyen başka çalışmalar dizayn edilerek incelenmelidir.

Ultrason elastografinin tanısal değeri ve servikal lezyonlarda tanısal skoru üzerine Lu Rong ve Xiao Ying tarafından dizayn edilen 2017’de yayınlanan çalışmada servikal lezyonların elastogram değerlendirmelerinin yanında doppler Adler kan akış diyagramlarının çıkartılması, RI indekslerinin ölçümü ve elastografi renk haritalandırmalarını kapsamlı puanlama gerçekleştirerek kapsamlı ultrason skoru kavramını ortaya atmışlardır. Algoritmalar yoluyla ultrason elastografinin servikal lezyonlar için belirli bir tanısal değeri olduğunu öngörmüş ve daha güvenilir sonuçlara ulaşmada kapsamlı ultrason skoru belirlemedeki katkı veren veri sayısını arttırarak geçerliliği yüksek sonuçlara ulaşmışlardır. Çalışma çıktılarında doppler ultrason hassasiyeti %82,89, özgüllüğü %85 ve doğruluğu %79,31, oran yönteminin duyarlılığı %84,21, özgüllüğü %87,5 ve doğruluğu %85,34’dü. Kapsamlı ultrason skorunun duyarlılığı %90,79, özgüllüğü %92,5 ve doğruluğu %91,38 olarak belirtilmiştir (77). Bizim çalışmamızda da olgularda gerinim oranı ortalaması, RI değeri, servikal lezyonları olan hastalar için ultrason kapsamlı skorunun skor ayarı, serviks ön duvar ve serviks arka duvar gerinim değerleri yükseldikçe anormal smear görülme riskinde artış olacağı belirlenmiştir. Serviks ön ve arka duvarlarının gerinim değerlerinin anormal smear görülme durumuna yönelik yapılan ROC analizinde; serviks ön duvar doku sertliği $> 2,74$, kesim noktası değeri için duyarlılık %75, özgüllük %61,67, serviks arka duvarı doku sertliği $> 2,02$, kesim noktası değeri için duyarlılık %81,67 ve özgüllük %56,67 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Bunlardan ilki örneklem büyüklüğü için power analizle hesaplanan hasta sayısına ulaşmış olsak da tüm popülasyon için genel geçer gerinim değerlerine ulaşılabilmesi adına yüz binlerce kadın hastanın jinekolojik muayene ve elastografik ölçümlerinin depolandığı bir data havuzu oluşturulması ve sapma değerlerinin bu veri havuzu ile belirlenmesi

gerekliliğidir. Şüphesiz kliniklerde kullanılan elastografi özelliği taşıyan cihaz sayılarındaki sınırlılık, yakın zamanda maaliyet etkin bir data havuzu oluşması açısından kısa vadede sonuç alınması güç bir faktördür. İkincisi çalışmanın kadın doğum kliniklerinin yanında patolojik değerlendirme basamağı açısından aynı patolog tarafından gerek sitolojik gerekse histopatolojik numunelerin değerlendirilmesi sürecinin iş yükü yüksek kliniklerde zorluğudur. Üçüncüsü ise ultrasonografik değerlendirmeler operatör bağımlı bir görüntüleme yöntemi olduğundan, çalışma sırasında ultrason ve ölçüm yeterliliği hususunda operatörün pratik sayısı arttıkça daha doğru ve tekrarlanabilirliği daha yakın istatistiksel sonuçlara ulaşmasıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise kendi içerisinde homojenize edilmiş gruplar arasında gerçekleştirilmesi, hasta gruplarının histopatolojik tanı alması ve çalışmaya katılan hastaların elastografi ölçümlerinin aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmesidir.

6. SONUÇ

Elde edilen veriler ışığında jinekoloji ve obstetri sahasında elastografik inceleme çalışmaları güncel hasta yönetimi, tedavi planlanması hastaların klinik izlemleri süreçlerinde ilerleyen yıllarda adından daha fazla söz ettireceği ve daha geniş saha çalışmalarında yer bulacağı açıktır. Tıp bilimi günden güne gelişim ve yeniliğe açık yeni araştırma sahaları ve mevcut araştırmaların birbirleri ile ilişkilerine bütüncül yaklaşım sunmaya devam etmektedir. Hekimlerin hasta adına faydalı, daha güncel daha iyi daha etkin daha ekonomik olanı arama savaşı devam eden her yeni günde evrensel kabul gören yaklaşımların penceresinin genişlediği her konuda söz sahibi olunmalı, yenilikleri takip etmekten uzak kalınmamalıdır.

Elastografinin jinekoloji sahasında kullanım geçerliliği günümüzde klinik pratiklere entegrasyonunu tamamlamamış olsa da literatürdeki çalışmalar ve yaklaşımların sürekli yenilendiği modern tıpta hastaların izlem ve yönetimine yeni bir bakış açısı getirebilecek gelişmelere açık bir saha olduğu aşikardır. Değerlendirmeler her ne kadar teknik yararlı bilgiler sağlasa da aynı servikal dokunun farklı cihazlarla benzer prensiplerde değerlendirilmesi farklı sonuçlar

doğurabilmekte bu da şu an için evrensel kesme değerlerini tanımlamayı mümkün kılmamaktadır.

İlerleyen yıllarda daha fazla kontrollü çalışmalarla elde edilecek data lar ışığında etnik grup, yaş ve diğer değişkenleri içeren ölçüm havuzları oluşması hastaların mevcut serviks kanseri taramalarında ve taranan hastaların risk gruplandırılmalarına yeni bakış açısı getirebilmesi, izlem süreçlerinde hızlı ve non-invaziv değerlendirme şansı ile hastaların risklerinin daha hızlı yönetilebilmesi, kemo-radyoterapi tedavi süreçleri altındaki hastaların klinik izlem ve tedavi yanıtlarının değerlendirilebilmesi, kontrast ve radyasyon içeren görüntüleme yöntemlerine nazaran daha güvenli bir değerlendirme yöntemi olması ve biyopsi sürecinin hastalar üzerinde yarattığı korku ve gerginliği azaltma hususunda non-invaziv ve hızlı sonuç alınabilinen dinamik ultrason modüleritelerinin klinik kabullerinin artacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. DSÖ Genel Direktörü Rahim Ağzı Kanserinin Elimine Edilmesi Uzman Grubu Toplantısı, 19 Nisan 2022 [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/news/item/12-04-2022-meeting-of-who-director-general-s-expert-group-on-cervical-cancer-elimination--19-april-2022>
2. Find out about FGFR alterations in cancer [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.janssenmedicalcloud.com/en-us/specialty/oncology/fgfr>
3. Usubütün A, Alemany L, Küçükali T, Ayhan A, Yüce K, De Sanjosé S, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. International Journal of Gynecological Pathology [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Oct 17];28(6):541–8. Available from: https://journals.lww.com/intjgynpathology/fulltext/2009/11000/human_papillomavirus_types_in_invasive_cervical.6.aspx
4. World Health Organisation. Comprehensive Cervical Cancer Control. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 17];151–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269619/>
5. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 1];32(6):720–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446995/>
6. Rajkumar T, Cuzick J, Appleby P, Barnabas R, Beral V, Berrington De González A, et al. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. Int J Cancer. 2006 Sep 1;119(5):1108–24.
7. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. 2020 [cited 2023 Oct 17]; Available from: www.jlgttd.com

8. Boon SS, Luk HY, Xiao C, Chen Z, Chan PKS. Review of the Standard and Advanced Screening, Staging Systems and Treatment Modalities for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Oct 17];14(12):2913. Available from: [/pmc/articles/PMC9220913/](https://pmc/articles/PMC9220913/)
9. Goodman A, Nour N. Cervical cancer screening: the complex interplay of medical infrastructure, society, and culture. *Oncologist* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Oct 17];19(4):315–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682462/>
10. Kapsamlı Rahim Ağzı Kanseri Kontrolü - NCBI Kitaplığı [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269619/>
11. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer prevention and control : a healthier future for girls and women. World Health Organisation [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 17];1–12. Available from: www.who.int
12. Dansuk R. Sexual differentiation and embryology of the female reproductive system. Vol. 46, *Türk Pediatri Arsivi*. Kare Publishing; 2011. p. 115–7.
13. Devins K, Schwartz L. Histology. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixnormalhistology.html>. Accessed December 28th, 2023.
14. Ferenczy, A., Wright, T.C. (1994). Anatomy and Histology of the Cervix. In: Kurman, R.J. (eds) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3889-6_5.
15. Mohamed N, Asirvatham JR. Anatomy. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixanatomy.html>. Accessed December 28th, 2023.
16. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
17. Akın A, Topal E, Dünyada ve Türkiye’de Servikal Kanserlerin Eliminasyonu Hayal Mi? Gerçekleşebilir mi? *Başkent Üniversitesi-BAKÇAM* 2021.

18. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3 SUPPL.2).
19. T.C Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanseri Kontrol Programı Kılavuzu Ankara 2021.
20. Brianti P, De Flaminio E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers.
21. Alp Avci G. [Genomic organization and proteins of human papillomavirus]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Nov 7];46(3):507–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951665/>
22. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, Nath A, Das D, Basu A, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. Vol. 174, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2022.
23. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, Desalle R, Dillner J, et al. ICTV virus taxonomy profile: Papillomaviridae. *Journal of General Virology*. 2018 Aug 1;99(8):989–90.
24. Kim MK, Kim HS, Kim SH, Oh JM, Han JY, Lim JM, et al. Human papillomavirus type 16 E5 oncoprotein as a new target for cervical cancer treatment. *Biochem Pharmacol*. 2010 Dec 15;80(12):1930–5.
25. Spurgeon ME, Lambert PF. *Mus musculus* Papillomavirus 1: a New Frontier in Animal Models of Papillomavirus Pathogenesis. *J Virol*. 2020 Apr 16;94(9).
26. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012 May;62(3):147–72.
27. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1):63–9.

28. Rahim Ağzı Kanseri Taraması - PMC [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6656358/>
29. Sawaya GF, Smith-Mccune K, Kuppermann M. Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. JAMA [Internet]. 2019 May 5 [cited 2023 Oct 31];321(20):2018. Available from: [/pmc/articles/PMC6656358/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6656358/)
30. Zayats R, Murooka TT, McKinnon LR. HPV and the Risk of HIV Acquisition in Women. Vol. 12, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2022.
31. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. Vol. 66, Journal of Infection. 2013. p. 207–17.
32. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. Am J Epidemiol. 2006 Mar;163(6):534–43.
33. Burk RD, Ho GYF, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual Behavior and Partner Characteristics Are the Predominant Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women [Internet]. 1996. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/174/4/679/812766>
34. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: Pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2006 Feb;15(2):326–33.
35. Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: A pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. Int J Cancer. 2004 Sep 1;111(3):431–9.
36. Country Number tested for HPV positive HPV DNA Number of women Median age (years) Proportion Mean number of Median age at first nulliparous (%) FTPs* FTP (years)* [Internet]. Available from: www.thelancet.com

37. Rajkumar T, Cuzick J, Appleby P, Barnabas R, Beral V, Berrington De González A, et al. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1108–24.
38. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. Vol. 117, *International Journal of Cancer*. 2005. p. 629–37.
39. Bosch FX, De Sanjosé S, Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Vol. 23, *Disease Markers*. IOS Press; 2007.
40. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013 May 24;2(1).
41. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman MS, Scott DR, et al. The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1072–9.
42. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Bly A, et al. Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: Population-based follow-up of a cluster-randomised trial. *BMJ Open*. 2021 Dec 30;11(12).
43. TE LINDE OPERATİF JİNEKOLOJİ ONUNCU BASKI-PREİNVAZİV SERVİKAL LEZYONLARIN YÖNETİMİ.
44. Gör Aşkın Nurseli EDEBALI A. BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI HPV POZİTİF HASTALARDA SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER İLE VİTAMİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.
45. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal*. .

46. Pothisuwan M, Pataradool K, Tangjitgamol S, Srijaipracharoen S, Manusirivithaya S, Thawaramorn T. Visual inspection with acetic acid for detection of high grade lesion in atypical squamous cells and low grade squamous intraepithelial lesions from cervical Pap smear. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(3):145–51.
47. Koss LG, Durfee GR. UNUSUAL PATTERNS OF SQUAMOUS EPITHELIUM OF THE UTERINE CERVIX: CYTOLOGIC AND PATHOLOGIC STUDY OF KOILOCYTOTIC ATYPIA. *Ann N Y Acad Sci.* 1956;63(6):1245–61.
48. Coste J, Cochand-Priollet B, De Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *Br Med J.* 2003 Apr 5;326(7392):733–6.
49. Zhou N, Zhang XY, Li YX, Wang L, Wang LL, Cong W. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in oral cancer patients in China: A case-control prospective study. *Epidemiol Infect.* 2018 Nov 1;146(15):1891–5.
50. Richter M, Jurek D, Wrba F, Kaserer K, Wurzer G, Karner-Hanusch J, et al. Cells obtained from colorectal microadenomas mirror early premalignant growth patterns in vitro [Internet]. Available from: www.ejconline.com
51. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015 May 1;123(5):271–81.
52. Perkins RB, Guido RL, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M, et al. Summary of Current Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management of Abnormal Test Results: 2016-2020. *J Womens Health.* 2021 Jan 1;30(1):5–13.
53. Mark Schiffman M, Wentzensen N. Human Papillomavirus infection and multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):553-560.
54. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. THE CELLULAR MORPHOLOGY OF CARCINOMA IN SITU AND DYSPLASIA OR ATYPICAL HYPERPLASIA OF THE UTERINE CERVIX.

55. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Vol. 145, International Journal of Gynecology and Obstetrics. John Wiley and Sons Ltd.; 2019. p. 129–35.
56. Marcus JZ, Cason P, Downs LS, Einstein MH, Flowers L. The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force Endorsement and Opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. Vol. 25, Journal of Lower Genital Tract Disease. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 187–91.
57. Nayar R, Chhieng DC, Crothers B, Darragh TM, Davey DD, Eisenhut C, et al. Moving forward—the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors and beyond: implications and suggestions for laboratories. Vol. 9, Journal of the American Society of Cytopathology. Elsevier Inc.; 2020. p. 291–303.
58. Gui T, Chen Z, Chen F. Validation of the indication for colposcopy proposed by the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: A singlecenter study in China. PLoS One. 2021 Jul 1;16(7 July).
59. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2018 Oct 1;143:22–36.
60. Seol HJ, Sung JH, Seong WJ, et al. Standardization of measurement of cervical elastography, its reproducibility, and analysis of baseline clinical factors affecting elastographic parameters. Obstet Gynecol Sci 2020;63:42-54. .
61. Soydan Çabuk D, Evlice B. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal Oral Radyolojide Ultrason Elastografisinin Temel Prensipleri ve Klinik Uygulamaları The Basic Principles and Applications of Ultrasound Elastography in Oral Radiology. Archives Medical Review Journal. 2020;29(4):237–42.
62. Dudea-Simon M, Dudea S, Ciortea R, Malutan A, Miha D. Elastography of the uterine cervix in gynecology: Normal appearance, cervical intraepithelial

- neoplasia and cancer. A systematic review. Vol. 23, Medical Ultrasonography. Societatea Romana de Ultrasonografie in Medicina si Biologie; 2021. p. 74–82.
63. Liu C, Li TT, Hu Z, et al. Transvaginal Real-time Shear Wave Elastography in the Diagnosis of Cervical Disease. *J Ultrasound Med* 2019;38:3173-3181. .
 64. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2419-2440. .
 65. Lu R, Xiao Y, Liu M, Shi D. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014 Apr 1;33(4):667–71.
 66. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1126–1147. .
 67. Fu B, Zhang H, Song Z, Lu JX, Wu SH, Li J. Value of shear wave elastography in the diagnosis and evaluation of cervical cancer. *Oncol Lett*. 2020 Sep 1;20(3):2232–8.
 68. Su Y, Du L, Wu Y, Zhang J, Zhang X, Jia X, et al. Evaluation of cervical cancer detection with acoustic radiation force impulse ultrasound imaging. *Exp Ther Med*. 2013 Jun;5(6):1715–9.
 69. LOGIQ S8 XDclear Strain Elastography Characterize lesions with efficiency and confidence Superb Imaging [Internet]. 2015. Available from: www.gehealthcare.com.
 70. Fausto A, Rubello D, Carboni A, Mastellari P, Chondrogiannis S, Volterrani L. Clinical value of relative quantification ultrasound elastography in characterizing breast tumors. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2015 Oct 1;75:88–92.

71. Fu B, Zhang H, Song Z, Lu JX, Wu SH, Li J. Value of shear wave elastography in the diagnosis and evaluation of cervical cancer. *Oncol Lett.* 2020 Sep 1;20(3):2232–8.
72. Thomas A, Kümmel S, Gemeinhardt O, Fischer T. Real-Time Sonoelastography of the Cervix: Tissue Elasticity of the Normal and Abnormal Cervix. *Acad Radiol.* 2007 Feb;14(2):193–200.
73. 罗葆明, 欧冰, 智慧, 曾婕 ve 杨海云. “Kötü huylu ve iyi huylu meme tümörlerinin ayırıcı tanısında gelişmiş elastikiyet skorlarının değeri.” *Modern Klinik Tıbbi Biyomühendislik Dergisi* 12 (2006): 396-398.
74. Zhihui, Xiao Xiaoyun, Yang Haiyun ve diğerleri İyi huylu ve kötü huylu meme katı tümörlerinin ayırıcı tanısında elastik gerinim hızı oranının değeri üzerine bir ön çalışma [J.Çin Ultrason Görüntüleme Dergisi, 2009, 18(7): 589-591.DOI: 10.3760 /cma.j.issn.1004-4477.2009.07.013.
75. Adler DD, Carson PL, Rubin JM, Quinn-Reid D. OF BREAST CANCER: PRELIMINARY FINDINGS. Vol. 16, *Ultrasound in Med. & Biol.* 1990.
76. Wu YC, Chen CH, Ko YL, Yuan CC, Wang PH, Chu WC. Classification of Vascular Hotspots and Micro-Vessel Flow Velocity Waveforms in Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and HPV Condyloma of the Cervix. *Diagnostics.* 2022 Oct 1;12(10).
77. *Natl Med J China*, 2017,97(27): 2111-2115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.27.007.
78. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med* 2019;40:425-453.
79. Sun LT, Ning CP, Liu YJ, Wang ZZ, Wang L Di, Kong XC, et al. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? *Eur J Radiol.* 2012 Aug;81(8).
80. ecem yücel, Hande Esra Koca Yıldırım, caner çakır et al. The Role of Cervical Elastography in the Differential Diagnosis of Preinvasive and invasive Lesions

of the Cervix, 26 September 2023, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3342851/v1>].

81. Hee L, Sandager P, Petersen O, Uldbjerg N. Quantitative sonoelastography of the uterine cervix by interposition of a synthetic reference material. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:1244-1249. .
82. Chang JM, Won JK, Lee KB, Park IA, Yi A, Moon WK. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W347–W356.
83. Fuchs T, Pomorski M, Zimmer M. Sonoelastography of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:524.
84. O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Shear Wave Elastography on the Uterine Cervix: Technical Development for the Transvaginal Approach. *J Ultrasound Med* 2019;38:1049-1060. .

ÖZGEÇMİŞ

tarikhinde şehrinin ilçesinde doğdum. İlköğretim sürecimi Sabiha Gökçen İlkokulunda, orta okul sürecimi Gölcük Piri Reis Ortaokulunda, lise eğitimimi Kocaeli-Körfez Fen Lisesinde tamamladım. Tıp eğitimimi Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2019 yılında tamamladım. İlk görev yerim olan Gölcük İlçe Sağlık Müdürlüğünde 4 ay çalıştım. 31 Aralık 2019 tarihinde Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucuyla Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 'de dünyaevine girdikten sonra eş durumu tayini ile kalan eğitim sürecimi tamamlamak adına Bursa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na geçişimi gerçekleştirdim. Halen Bursa Şehir Hastanesi'nde çalışmaktayım.