

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE RAHİM AĞZININ FARKLI YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**GEBELERDE SERVİKSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
MULTİHİPERSPEKTROSKOPİ TEKNİĞİNİN ETKİNLİĞİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. ÖMER DEMİR**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. SAMET TOPUZ

**İSTANBUL
(2017)**

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatıma başladığımdan beri,her zaman desteklerini gördüğüm,bilgi ve deneyimlerinden çok fazla yararlandığım,kendime örnek aldığım saygı değer hocalarım İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı eski başkanları Prof. Dr. Sinan Berkman ve Prof. Dr. Önay Yalçın'a ve İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Atıl Yüksel'e,

Tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesi süresinde katkılarını esirgemeyen,bilgisiyle beni her daim aydınlatan sayın hocam Prof. Dr. Samet Topuz'a,

Tezimin her aşamasında ve asistanlığım boyunca her konuda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Cem İyibozkurt'a,

Birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim,hem insani özellikleri hem cerrahi becerisi hem de bilgi ve birikimiyle beni her daim kendisine hayran bıraktıran,hayatımın her döneminde kendisi ile çalışmak isteyeceğim hocam,ablam Doç. Dr. Funda Güngör Uğurlucan'a,

Asistanlığa başladığım andan itibaren her zaman yanımda olan,bana sadece iyi bir cerrah değil komple bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanının nasıl olması gerektiğini öğreten,cerrahi becerisi,bilgi ve birikimi ve insani özellikleri ile gerçek bir başasistanın sahip olması gereken tüm özelliklerine sahip başasistanım ve abim Op. Dr. Cenk Yaşa'ya,

Eğitimime katkıları nedeni ile her zaman minnettar olacağım Prof. Dr. Halil Saygılı,Prof. Dr. Alkan Yıldırım,Prof. Dr. Recep Has,Prof. Dr. Erkut Attar,Doç. Dr. İbrahim Kalelioğlu,Doç. Dr. Ercan Baştu,Op. Dr. Özlem Dural ve Op. Dr. Hamdullah Sözen'e ve diğer tüm hocalarıma,

Tezimin uygulanış sürecinde yardımlarını esirgemeyen doğumhane birimi hemşiresi arkadaşım Sn. Miray Özgür Köneş'e,

Yaklaşık beş yıl boyunca birlikte güzel ve neşe dolu,zaman zaman da yorucu ve zor anları paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde çalışan ve her zaman iyi hatırlayacağım hemşire ve personellere,

Bugüne kadar her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme,

Teşekkür ederim.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tarafından Desteklenmiştir. Proje numarası: 21276

Dr. Ömer Demir

İçindekiler

1-Servikovajinal Anomaliler ve Servikal Anomalilerin Sitoloji ve Histolojisi

2-Servikal Kanserin Epidemiyoloji ve Histolojisi

3-İnsan Papillomavirusun Biyolojisi ve Önemi

4-Gebelikteki Alt Genital Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler

5-Human Papillomavirüs ve Gebelik

6-Servikal İntraepitelyal Neoplazi ve Gebelik

7-Servikal Kanser ve Gebelik

8-Anormal Sitoloji Yönetimi (Gebelik ve Gebelik dışı)

9-Multimodal Hiperspektroskopi Teknolojisi Nedir?

10-Çalışmanın İçeriği

A-Giriş

B-Materyal-Metod

C-Sonuçlar

D-Tartışma

E-Tablolar

11-Kaynaklar

GEBELERDE SERVİKSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE MULTİHİPERSPEKTROSKOPİ TEKNİĞİNİN ETKİNLİĞİ

ÖZET

Amaç:Bu çalışma, üniversite kliniğinde takip edilen düşük riskli gebelerde servikal inceleme için yapılan Pap smear ve HPV testine karşı multimodal hiperspektroskopi tekniğinin etkinliğini ve performansını ölçmek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Gebeliğin ilk 20 haftasındaki 91 gebeden Pap smear alındı ve HPV testi gönderildi ve değerlendirmeye alınan 84 kadının örnekleri incelemeye alındı.

Bulgular: Ortalama kadın yaşı 30 (+/-) 5.2 yıl idi. Gebe kadınlarda MHS'nin(Multimodal hiperspektroskopi) özgüllüğü, daha önce yayınlanan gebe olmayan kadınların verilerine göre anlamlı derecede daha iyi ($p < 0.01$) gözükmetedir. Normal Pap smear sonucuna sahip gebe kadınlarda MHS'nin özgüllüğünün% 92.9 olduğu tahmin edilmektedir. İşlem iyi tolere edilmiştir ve hasta memnuniyeti oranı% 92 bulunmuştur.

Sonuçlar: Serviksin multimodal hiperspektroskopi ile taranması, Pap smear + HPV testine benzer etkinlikte sonuç verebilir ve hatta düşük riskli gebelerde özgüllüğü daha da yüksek olabilir.

Performance of Multimodal Hyperspectroscopy for Scanning of Cervix in Pregnant Women: A Preliminary Study

Objective: This study was aimed to measure the performance of cervical multimodal hyper spectroscopy when compared to Pap smear and HPV testing in low-risk pregnant women followed up in a university clinical setting.

Materials and Methods: Each of 91 pregnant woman underwent Pap smear, HPV testing and during the first 20 weeks of pregnancy. In 84 subjects evaluable data were collected and analyzed.

Results: Average age of women was 30(+/-)5.2 years. The specificity of MHS performed in pregnant women seems to be significantly better ($p < 0.01$) than the data of non-pregnant women published earlier. The specificity of MHS in pregnant women with normal Pap smear result is estimated to be 92.9%. The procedure was also well tolerated with a patient satisfaction rate of 92%.

Conclusions: Scanning of cervix by multimodal hyper spectroscopy may perform similar to Pap smear + HPV testing and may have a higher specificity in low-risk pregnant women.

1-Servikovajinal Anomaliler ve Bunlardaki Sitoloji ve Histoloji

Son yüzyılda servikovajinal neoplaziye özel bir önem verilmeye başlanmıştır.Serviksin kolaylıkla muayene edilebilmesi,prealign lezyonların saptanması ve olguların çoğunda normal sağlıklı mukozadan invaziv kansere dönüşümün çok yavaş olması bu fazla ilginin sebepleri olmuştur.Vaginaya dökülmüş hücreler arasında anormal skuamöz ve glandüler hücrelerin görülmesi ve displastik ve malign durumların birlikteliği ise sitopatoloji uzmanlık alanının gelişmesini sağlamıştır.Bu anomalilerin sürekli izlenmesi ve yapılan araştırmalar sonucunda da başlıca neden olan İnsan Papilloma virüsü bulunmuştur.

1-a-Servikovajinal Anomalilerin Sitolojisi

İlk defa 1928 yılında Papanicalou;anormal vajinal kanaması olan kadınlarda,skuamöz kanseri gösteren atipik hücrelerin tanınabileceğini söylemiştir.(1).Bu ifade 1942 yılında Papanicalou ve Traut tarafından başka bir raporda yeniden belirtilmiş ve gözden geçirilmiştir.(2).Ardından Ayre tarafından hücre örnekleme spatülü geliştirilmiş ve servikal hücrelerin toplanması kolaylaştırılmıştır ve böylece asemptomatik kadınlarda preinvaziv lezyonların ve küçük kanserlerin saptanma olasılığı artmıştır.Daha sonra Amerika Birleşik Devletler'inde Papanicalou Smear (Paps) adıyla ortaya konan prototip teknik servikal displazi ve kanserin erken tanısı için geniş kabul görmüştür.

Pap test basit bir mekanizmaya dayanır.Skuamöz epitelden hücreler devamlı olarak dökülür,bu nedenle sitolojik olarak incelenen bu hücreler,yüzeyde bulunan normal veya anormal hücreleri temsil eder.Bu hücreler çok sayıda,bol sitoplazmalı ve küçük çekirdekleri olan ve glikojenize olgun skuamöz epitelin bulunduğu alan ile uyumlu hücrelerdir.Daha küçük,hafif artmış büyüklükte çekirdek içeren hücreler skuamöz metaplazi olan alandan örnekleme veya örneklemenin yüzeyel epitelin östrojenden yoksun parabazal hücrelerinden dökülmüş hücreler olduğunu göstermektedir.Hafif displazide,dökülen hücreleri, koilositik hücreler oluşturur;displazi arttıkça daha küçük,atipik hücreler yüzeye ulaşmaya ve dökülmeye başlarlar.Displazi kötüleştikçe küçük atipik bazaloid hücreler yüzeye erişir ve dökülmeye başlar.

1950'lerden 1988'lere kadar olan dönem içerisinde servikal displazilerle ilgili farklı sınıflama sistemleri tanımlanmıştır ve bunlar servikal displazilerin global olarak tanınması ve

yorumlanmasında karışıklık yaratmış olduğundan 1988 yılında Bethesda'da bir çalıştay yapılmış ve Pap testlerin standardize edilmesi için bir yaklaşıma gidilmiştir.1991 ve 2001 yılında yapılan toplantıların sonucunda servikovajinal anormalliklerin raporlanmasında Bethesda sistemi olarak bilinen raporlama sistemi oluşturulmuştur.(3-4-5).

Bethesda Sistem Klasifikasyonu (2001)

Örnek Tipi

- 1.Konvansiyonel
- 2.Likit bazlı ince yayma smear
- 3.Diğer

Örnek Yeterliliği

- 1.Yeterli.Değerlendirme için tatmin edici;(endoservikal/transfomasyon bölgesine ait ögelerin ve kısmi engel oluşturan kan,inflamasyon vb. diğer nitelik belirteçlerinin varlığını veya yokluğunu tanımlayın)
- 2.Yetersiz.Değerlendirme için tatmin edici olmayan;(açıkça neden belirtin)
- 3.Örnek kabul edilmedi/çalışılmadı;(açıkça neden belirtin)
- 4.Sınırlı.Örnek çalışıldı ve incelendi,fakat epitelyal anomali değerlendirmesi için tatmin edici değil;(açıkça neden belirtin)

Genel Kategorizasyon(isteğe bağlı)

- 1.İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif
- 2.Diğer:Yorum/Sonuç bölümüne bakın
- 3.Epitelyal hücre anomalisi:Yorum/Sonuç bölümüne bakın

Otomatik Makine ile Yeniden İnceleme

Eğer vaka otomatik cihazla incelenmişse,cihazı ve sonucu açıkça belirtin.

İkincil (Yardımcı) Test

Test metodlarının kısa bir tarifini verin ve sonucu rapor edin ki klinisyen bunu kolayca anlayabilsin.

Tanımlayıcı Yorumlar/Sonuçlar

1.İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif

2.Organizmalar

A.Trichomonas Vaginalis

B.Morfolojik olarak Candida spp ile uyumlu fungal orgnizmalar

C.Vaginal florada bakteriyel vajinozis düşündürülen değişim

D.Morfolojik olarak Actinomyces spp. İle uyumlu bakteriler

E.Herpes Simplex virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler

3.Diğer neoplastik olmayan bulgular(bildirmek isteğe bağlıdır,liste kapsamlı değildir):

A.Reaktif hücresel değişiklikler

İnflamasyonla ilişkili

Radyasyonla ilişkili

Intrauterin kontraseptif araçla ilişkili

B.Histerektomi sonrası iyi huylu görünen glandüler hücreler

C.Atrofi

4.Diğer

Endometriyal hücreler (40 yaş veya üstü kadın hastada,eğer 'skuamöz intraepitelyal neoplazi için negatif ise açıkça belirtin)

5.Epitelyal hücre anormallikleri

A.Skuamöz hücre

1.Atipik skuamöz hücreler

a.Önemi belirlenmemiş (ASCUS)

b.Yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ekarte edilemeyen (ASCH)

2.Düşük gradeli (low grade) skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)

Kapsamındaki HPV sitopatik etkisi/hafif displazi/servikal intraepitelyal neoplazi (CIN1)

3.Yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)

a.Kapsamındaki orta ve ağır displazi,CIN2,CIN3 ve CIS

b.İnvazyonu şüphelendiren özelliklerle olması

4.Skuamöz hücreli karsinom

B.Glandüler hücre

1.Atipik

- a.Endoservikal hücreler (başka türlü belirtilmeyen;NOS-not otherwise specified)
- b.Endometriyal hücreler (başka türlü belirtilmeyen;NOS)
- c.Glandüler hücreler (başka türlü belirtilmeyen;NOS)

2.Atipik

- a.Neoplaziyi destekleyen endoservikal hücreler
- b.Neoplaziyi destekleyen glandüler hücreler

3.Endoservikal adenokarsinoma in situ

4.Adenokarsinom

- a.Endoservikal
- b.Endometriyal
- c.Ekstrauterin
- d.Başka türlü belirtilmeyen (NOS)

C.Diğer Malign Neoplazmlar (açıkça belirtin)

1-b-Skuamöz Anomalilerin Histolojisi

Kolposkopistler tarafından histolojik incelemeye gönderilen spesmenler genellikle servikal biyopsi,leep konizasyon veya soğuk konizasyon ile elde edilmiş dokular ve endoservikal küretaj materyalidir.Her ne kadar küçük doku örnekleri olsa da bu materyaller çok değerli bilgiler verir.

1-b-1.Reaktif ve Tamirsel Değişiklikler

Skuamöz metaplazi alanlarında akut veya sıklıkla kronik enflamasyona bağlı bulgular görülür ve bunlar genellikle nonspesifiktir fakat birçok mikroorganizmaya bağlı olabilir.

1-b-2.İntraepitelyal Lezyonlar

Skvamöz intraepitelyal neoplastik anomaliler,diğer adıyla servikal displaziler, HPV varlığı ile ilişkilidir.Yüzeyel anormalliklerin derecesi immatür skuamöz hücre ile HPV etkileşiminin tipini gösterir.Hafif dereceli displazilerde HPV,hücreleri matürasyona ve ölüme götüren bir protein üretir ve bu protein ile hücreler dökülür ve parçalanır ve çok sayıda zarar görmemiş virüs parçaları ortama dağılır.Daha yüksek dereceli displazilerde virüs DNA'sı parçalanır ve konak hücre genomuna integre olur.Onkogenik proteinlerin bu şekilde düzensiz üretimi viral DNA integre olmuş immatür bazal ve parabazal hücrelerin transformasyonuna ve proliferasyonuna neden olur.Skuamöz displastik hücreler bu hücrelerin skuamöz orjinli olduğunu gösteren sitokeratin 10,11,13 ve 16'yı içerirler ve displazi ağırlaştıkça bu sitokeratinlerin dağılımı immatür metaplastik hücrelerinkine benzer.(6).

Dünya Sağlık Örgütü 2 genel sınıflandırma sistemini kabul eder:hafif,orta veya şiddetli olarak derecelendirilen servikal displazi ile CIS veya servikal intraepitelyal neoplazi(CIN1,2 ve 3)(7)

1-b-2-1.Servikal İntraepitelyal Neoplazi Grade 1

En önemli göstergesi;koilosittir.Bu hücre HPV partikülleri ile dolu çekirdeği olan matür skuamöz servikal hücrenin belirgin dejenerasyonunu yansıtır.Koilositler;skuamöz yüzeyin üst 2/3 bölümünde yerleşirler.Tabanda immatür bazal ve parabazal hücrelerin proliferasyonu görülür.Ancak proliferasyonun derecesi epitel yüzeyinin alt 1/3'ü ile sınırlıdır.Mitoz görülebilir fakat mitotik hücreler proliferasyonun görüldüğü yerde sınırlıdır.Anormal şekiller görülmez.(8).

1-b-2-2.Servikal İntraepitelyal Neoplazi Grade 2

Diğer adıyla orta dereceli displazide bazal ve parabazal hücrelerde görülen proliferasyon epitelyal yüzeyin üst 2/3 kısmına kadar uzanır.Çok sık olarak proliferasyon yüzeyel epitelin yarısını doldurur.Mitotik figürler epitelyal yüzeyin yarısına kadar olan bölgede görülür ve anormal mitoz şekilleri görülür.Yüzeyel epitelin üst kısmında koilositler görülür.(7).

1-b-2-3.Servikal İntraepitelyal Neoplazi Grade 3

Diğer adıyla şiddetli displazide prolifer olmuş immatür hücreler epitelin tüm kalınlığını kaplamıştır.Mitoz ve anormal mitotik figürler epitelyal yüzeyde veya yakınında görülmektedir.İn situ karsinom ile şiddetli displazi arasındaki ayrım yüzeydeki bir veya iki matür hücre tabakasının varlığı ile yapılmaktadır.

1-b-3.İnvaziv Karsinom

İnvazyon;yüzey epiteli ile altındaki stroma arasındaki bazal membranın bozulması ile karakterize bir durumdur.İnvazyon;malign hücrelerin bitişik epitelden stromaya doğru haraplanmış bazal membranın da katkıda bulunmasıyla parmak şeklinde uzanmasıyla ve düzensiz şekilli malign hücrelerin stromaya yayılmasıyla olmaktadır.Bu hücre grupları arasında genellikle fibrozis ve enflamasyon alanı görülür ve desmoplazi olarak adlandırılır.

1-c-Glandüler Anomalilerin Histolojisi

Glandüler lezyonlar;endoservikal kanal boyunca herhangi bir yerden kaynaklanırlar ancak büyük çoğunluğu transformasyon zonu bölgesinden kaynaklanır.Ancak transformasyon zonu dışında veya multifokal yerleşimli de olabilir.Eksizyonel spesimende Adenokarsinoma in situ rapor edilmişse anormal alanın iki boyutlu ölçümleri yapıp,Transformasyon zonuna göre yeri belirtilmeli ve cerrahi sınırdaki anormal gland varlığı rapor edilmelidir.Eğer invaziv adenokarsinom varsa patolojik hücre tipini,tümör gradini,lezyon büyüklüğünü,cerrahi sınırı ve lenfovasküler boşluk invazyonunun varlığını rapor etmelidir.

1-c-1.Reaktif Değişiklikler

Bu değişiklikler,skuamöz metaplazik hücrelerde saptananlara benzer değişikliklerdir.Mitotik aktivite genellikle görülmez.

1-c-2.İntraepitelyal Lezyonlar

Endoservikal Adenokarsinoma in situ yapısal ve yerleşme yeri olarak normal olan fakat sitolojik olarak anormal hücreler görülen endoservikal glandlarla karakterizedir.Bazal membran daima devamlılığını korur.Büyük bir kısmı transformasyon zonuna sınırlıdır fakat bir kısmı da multifokaldir.

1-c-3.İnvaziv Adenokarsinom

Bazal membran bütünlüğü bozulmuştur ve anormal glandüler hücreler alttaki stromayı infiltre etmektedirler.Desmoplastik stromal yanıt vardır ve bu yanıt bu glandları malign olarak tanımlamaya yardımcı olur.

2-Servikal Kanserin Epidemiyolojisi ve Histolojisi

Son üç dekatta, invaziv servikal kanserin epidemiyoloji ve patogenezi kavrayışımız özellikle de bu konuda yaptığı çalışmalar sayesinde 2008 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülüne layık görülen Dr. Zur Hausen'in çalışmaları ile dramatik bir şekilde değişmiştir.(9).1970'lerden beri bu konu üzerinde çalışan Dr. Hausen'in bu çalışmaları sonrasında da yapılan pek çok moleküler ve epidemiyolojik çalışma HPV'nin spesifik onkojenik tiplerinin insanlarda karsinojenik olarak rol adıklarını ve hemen hemen tüm invaziv servikal kanserlerden sorumlu olduğunu göstermiştir.(10).

Dünya genelinde, servikal kanser kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir.Mortalite ve insidansı dünya genelinde farklılık göstermektedir.%85'ten fazlası ,kadın kanserlerinin %13'ünün servikal kanser olduğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir.En yüksek risk bölgeleri yaşa bağımlı insidans oranlarının 100.000'de 30'un üzerinde olduğu Doğu ve Batı Afrika'dır.

Yaş bağımlı insidans oranlarının 100.000'de 20'nin üzerinde olduğu diğer yüksek risk bölgeleri arasında;Güney Afrika,Güney Amerika,Orta Amerika ve Karayipler yer almaktadır.Yaş bağımlı insidans oranlarının en düşük olduğu (100.000'de 6'nın altında) bölgeler;Kuzey Amerika,Batı Asya ve Avustralya/Yeni Zelanda'dır.

Sıklıkla 30 yaş üzerindeki kadınların hastalığıdır.Tüm ırklarda yaş bağımlı insidans oranları yaşla birlikte artış göstermekte iken 45-50 yaştan sonra pek çok ülkede plato çizmektedir.

Son yıllarda invaziv servikal kanser insidansında anlamlı bir azalma görülmüştür.Bunun temel sebebi;sitolojik taramaların yaygınlaşmasıdır.

SEER veritabanı;1973'ten beri ABD'deki invaziv servikal kanserin insidansını,mortalite ve yaş dağılımını inceleyen programdır.SEER-sürveyans-epidemiyoloji-end result olarak adlandırılan bu programa göre;2004'ten 2008'e kadar Amerika Birleşik Devletler'ndeki ortalama tanı yaşı 48 olarak gösterilmiştir.Yine aynı yıllarda yapılan araştırma sonucu vakaların sadece %0.2'si 20 yaş altında tanı almıştır.

Amerika Birleşik Devletler'inde 1949 yılında Papanicolaou sitoloji taramalarının uygulamaya konulmasından sonra servikal kanser insidansı %75, mortalitesi %74 azalmıştır. ABD'de 1975-2008 arasında invaziv servikal kanserin yaşa bağımlı insidansı %57 azalarak, 100.000 kadında 14.79'dan 6.43'e gerilemiştir. Servikal kanser bu süreçte siyah kadınlarda %75 ile daha da belirgin bir düşüş göstermiştir. Siyah kadınlarda 100.000 kadında 33.06'dan 8.41'e gerilemiştir. İnsidans oranları siyah kadınlarda daha yüksek kalmasına rağmen 2000'den itibaren hem beyaz hem de siyah kadınlarda düşmeye devam etmektedir. Serviksin invaziv skuamoz karsinomundaki son yıllardaki görülen azalmanın aksine, invaziv adenokarsinomunda yaşa bağımlı insidans oranlarında artış gözlenmektedir ve ABD'de 1976'dan 2000'e kadar adenokarsinomlarda yaşa bağımlı insidans oranları %29 artmıştır. 100.000 beyaz kadında 1.23'ten 1.76'ya yükselmiştir. (11). Bunu açıklamak için bazı teoriler üretilmiştir. Bunlardan biri; tarama programları ile adenokarsinoma in situ nun tanınmasındaki yetersizlik olduğudur. Çünkü; erken glandüler lezyonlardaki anormal hücreler skuamoz lezyonlar gibi sitolojide kolaylıkla saptanamaz. Diğer görüşler ise; bu artışın tarama programlarına mal edilmemesi gerektiği ve adenokarsinom vakalarının oral kontraseptif kullanımı ya da HPV 16/18 enfeksiyonlarının kolumnar epital üzerindeki etkileri sebebiyle arttığını söylemektedir. (12).

İnvaziv Servikal Kanser Risk Faktörleri

- *Hastanın yaşı
- *Sahra altı Afrika gibi belirli bölgelerde yaşamak
- *Düşük sosyoekonomik statü
- *Sitolojik taramanın yokluğu
- *Erken yaşta cinsel ilişki
- *Birden fazla cinsel partner
- *Partnerin birden fazla cinsel partnerinin olması
- *Özellikle genital siğil, HSV, C. Trachomatis olmak üzere cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü
- *Yüksek parite
- *Sigara kullanımı
- *Oral kontraseptif kullanımı
- *HIV de dahil olmak üzere herhangi bir nedenle immünsuprese olmak

*Beslenme durumu

*Genetik altyapı

*En önemli risk faktörü ise;onkojenik HPV'nin persistan anogenital enfeksiyonudur.



3-İnsan Papilloma Virüs Enfeksiyonunun Biyolojisi ve Önemi

3-1.Human Papillomavirüsün Tanımı ve Doğası

Papillomavirüsler;küçük,çift sarmallı DNA virüsleridir,epitel hücrelerini enfekte eder ve insan ve diğer türlerde benign ve malign tümörleri tetikleyebilir.Virüs ikozahedral protein kapsid ile kaplıdır.Genom genellikle sirküler şekilde ve sadece tek iplik transkripsiyona aktif olacak şekilde bulunur.Genom birbirinden farklı işlevler üstlenmiş üç ayrı bölgeye ayrılır;erken bölge(E),geç bölge(L) ve Üst bölge düzenleyici(URR).

URR;kodlamanın olmadığı,viral replikasyon düzenlenmesi ve erken bölgede aşağı dizilerinin transkripsiyonundan sıralanmasından sorumlu bölge iken;erken ve geç bölgelerde fonksiyonel papillomavirüs genleri bulunmaktadır ve açık okuma alanları(ORFs) olarak ifade edilmektedirler.Her ORF,RNA polimerazın spesifik bölümleri tarafından okunur.Erken bölge;viral replikasyonda önemli olan proteinleri kodlarken,geç bölgede kapsid yapımı için gerekli yapısal proteinler kodlanır.(13).

HPV'nin erken bölgesinde proteinlerin 8 farklı ORFs de kodlandığı tespit edilmiştir,bunlar E1'den E8'e kadar düzenlenmiştir.(14).

HPV Gen Fonksiyonları

Gen Dizaynı

E1---viral DNA replikasyonunu başlatma

E2---DNA replikasyonunda yardımcı

E3---net olmamakla birlikte Ubikitin ligaz onkogenezisini başlatabilir

E4---sitokeratinleri bozar

E5---transformasyon(sadece hayvanlarda)

E6---transformasyon;p53 tümör supresor proteininin yıkımını hedefler

E7---transformasyon;pRb'ye bağlanma

E8---E2 ile birlikte viral transkripsiyon ve replikasyon

L1---major kapsid protein

L2---major kapsid protein

HPV türlerinin değişen kanser yapıcı tür ve tipleri, esas olarak iki onkogen olan E6 ve E7 aktivitesi ile ilişkilidir. Bu iki gen ürünleri rutin fonksiyonları yanında tümör supresor genler p53 ve pRb ile etkileşirler ve en önemli antionkojenlerin inaktive olması ile ortaya çıkan spontan mutasyonlar zamanla birikir ve hücrenin ölümsüzleşmesine neden olur.(14).

HPV genomunun geç bölgesinde bulunan L1 ve L2 'de kapsid yapısına katılan proteinler kodlanır. Genellikle çevresinde kapsid olmayan HPV DNA enfektif değildir bu yüzden de üst epitel katmanlarındaki hücrelerdeki kapsid üretimi HPV'nin konaktan konağa geçmesinde önemlidir.(14).

3-1-a. Düşük Riskli Virüs Tipleri

HPV 6 ve 11; düşük riskli olduğu bilinen major iki HPV tipidir ve dış genitalya, vagina ve serviks ekzofitik kondilomların yaklaşık %90'ndan, tekrarlayan solunum papillomatozisin çoğundan, servikal transformasyon zonunun düşük dereceli lezyonlarının <%15'dan sorumludur. Nadiren Buschke-Lowenstein tümöründe ve anüs-vulva-penis kanserlerinin %2.5-5 civarında sebep olabilirler. HPV 42,43,44,53,61,70,71 de HPV 6 ve 11 gibi düşük risklidirler ve düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon ile ilişkilidirler.(13,14)

3-1-b. Yüksek Riskli Virüs Tipleri

Yüksek riskli HPV tiplerinin onkojenik riski, insan tümörleriyle olan yakın ilişkileri ve normal hücreleri ölümsüzleştirme yetenekleri ile tarif edilmiştir. Yüksek risk olarak sınıflandırılan 15 tane olmasına rağmen servikal kansere neden olan başlıca 8 tip bulunur. Bunlar sıklık sırasına göre; HPV tip 16,18,45,31,33,52,58 ve 35'tir.(13)

Bu tiplerden en çok bahsedilmesi gereken iki tip HPV tip 16 ve tip 18'dir.

HPV tip 16; özgül biçimde persiste etme ve persiste ettiğinde de neoplazi gelişimine neden olmaktadır. Bu da HPV tip 16'yı güçlü bir insan karsinojeni haline getirir. Servikal kanserlerin %50-60'nda, CIN3 tespit edilen kadınlarda en sık olarak, adenokarsinomların 1/3'nde, ayrıca HPV ilişkili vulva-vagina-anüs-penis ve baş-boyun intraepitelyal neoplazilerinin %40-90'nda saptanmaktadır. Tip 16 yüksek riskli viral tip olsa da ayrıca vulva-penis düşük dereceli lezyonların %40'nda, düşük dereceli servikal lezyonların %30'nda, dış genital siğillerin %10'nda

ve normal sitolojili kadınların %7'sinde tespit edilir.

HPV tip18 ise CIN'lerde beklenenden daha nadir görülmektedir.İnvaziv karsinomlarda ise ikinci en sık görülen viral tiptir (%25).Ayrıca genç kadınlardaki adenokarsinomlar da genellikle tip 18 ile ilişkilidir.(13)

Düşük riskli HPV tiplerinin aksine yüksek riskli tiplerin E6,E7 ve yardımcı olarak da E5 proteinleri fizyolojik olarak gerçekleşen hücre döngüsü inhibisyonunu inhibe edip hücre döngüsü stimülasyonuna neden olurlar ve bu da hücrenin ölümsüzleşmesine ve kanserleşmesine neden olur.Bunu sırasıyla p53 ve pRb moleküllerine bağlanarak gerçekleştirirler.(14).

3-2.Genital HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri-Bulaş

En önemli bulaş şekli seksüel bulaştır,başka bulaş mekanizmaları da bulunmasına rağmen,cinsel yola kıyasla çok daha düşük oranda enfeksiyona neden olurlar.Bunlar;horizontal bulaş-enfekte ellerle çocuk taşımak,banyo,havlu vb ile bulaş- ve vertikal bulaş-daha nadir ve en sık doğum sırasında anneden bebeğe olacak şekilde bulaş- olmak üzere başlıca iki çeşittir.

3-3.HPV'nin Yaşam Döngüsü

HPV ile enfekte kadınların çok küçük bir kısmında persistan enfeksiyon veya kanser gelişir.Sitolojisi negatif ve yeni HPV pozitifliği tanısı almış kadınların 5 yıl boyunca Papsmearleri incelendiğinde sadece %15'nde anormallik olduğu görülmüştür.(15).Bu enfeksiyonların çoğu geçicidir;virüsün yenilmesinde konak immün yanıtı ve çevresel faktörlerin yer aldığı karmaşık bir etkileşim vardır.Ancak nadir bir kesim için bu etkileşim farklı sonuçlanır ve persiste eden enfeksiyon immün kontrolden kaçır ve birçok olasılığa yol açabilir.Virüsün etkisini göstermesi için ilk yapacağı adım;entegrasyondur.Ardından replike olarak prodüktif enfeksiyon oluşturmaya çalışır ve buna karşı konak immünizasyonu devreye girmeye başlar ve onunla savaşı;bu savaşı kimin kazanacağı bilinmez ve pek çok karmaşık süreçle ilişkilidir.

3-4.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Oluşumu ve Seyri

3-4-1.Düşük Dereceli Hastalığın Gelişimi ve Persistan HPV Enfeksiyonlarının Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Neoplaziye Progresyonu

HPV bazal epitel hücrelerini enfekte ettikten sonra sürelerinin uzunluğuna bağlı olarak birtakım morfolojik değişiklikler başlar.Sitolojik değişiklikler (LSIL,koilositik atipi) HPV ekspresyonunu gösterirken bazı durumlarda bunları yorumlamak zor olabilmektedir(ASCUS).Histolojide ise;atipiden,HPV'yi düşündüren ancak kesin tanı koydurmayan bulgulara ve CIN 1'e kadar çok çeşitli morfolojik değişiklikler görülebilmektedir.HPV'nin immün sistem tarafından hatırlanması ile bu minör hastalıkların çoğu zamanla spontan geriler.Küçük bir kısmında ise yüksek dereceli lezyon gelişir ki bunun da olası sebebi;önceki düşük dereceli lezyonun içinde veya ondan bağımsız gelişen monoklonal değişikliklerdir.Yüksek dereceli lezyon oluşması konağın immün cevabını engellemez ancak spontan rezolüsyon oranını anlamlı olarak azaltmaktadır.Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplaziden invaziv hastalığa geçiş için gerekli tek bir faktör yoktur,birden çok faktör rol oynar ancak hala net olarak anlaşılamamıştır ancak yüksek dereceli HPV tipi,genetik altyapı,beslenme durumu vb faktörler bunlar arasında en önemlileridir.Genomik instabilite de tümör supresör genlerin inaktivasyonuna ve konak DNA'sına viral giriş yani entegrasyon ile sonuçlanır.

Regresyon,persistans ve progresyon üzerine 1950'lerden itibaren yayımlanmış çalışmalardan toplanmış birbiri ile uyumlu datalar 1993 yılında Ostor tarafından yayınlanmış ve aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmıştır(16).

	REGR ESYO N	PERS İSTA NS	PROGRESYO N---CIN3	PROGRESYON--- KANSER
CIN1	%60	%30	%10	%1
CIN2	%40	%40	%20	%5

CIN3 %33 >%56 >%12

3-4-2.İnvazyona İlerleyiş

CIN3 lezyonlar yavaşça büyür ve invazyon oluşturmadan DNA hasarı giderek artar.Erken invazyon genç kadınlarda nadiren görülür.Uzun zamandır CIN3'ün yeterli süre persiste olduktan sonra invazyona ilerlediği düşünülmektedir.CIN3 nadiren regrese olurken CIN2 genellikle regrese olur.Mikroinvaziv skuamöz hücreli kanserler genellikle CIN3'ten gelişmektedir ve fazlaca atipik skuamöz epitelden gelişen tekli veya çoklu çıkıntılarının bazal lamina üzerinden servikal stromaya 3 mm'den daha fazla olmayan invazyonu ile karakterizedir.İnvaziv kanser de aynı histolojik görüntüdedir ancak servikal stromal invazyon 3 mm'den fazladır.(14)

Kanserleşme;hücre büyümesindeki kontrolün kaybı sonucu ortaya çıkar.Normal doku bütünlüğü,yaşlanan hücrelerin ölmesi ve yerine yeni hücrelerin gelmesi ile sağlanır ve bu işlemler belirli bir sıra içinde gerçekleşir.Bu sıra içerisinde DNA mutasyonu veya genotoksik stres nedenli bir hata meydana gelirse programlı hücre ölümü denilen apoptozis gerçekleşir.Apoptozis;hücrelerin malign transformasyona ve karsinogeneze karşı verdiği cevaptır.Tümör supresor genler olan p53 ve pRb,hücrede DNA hasarı olması durumunda üretilirler ve apoptozise yol açarlar.Servikal kanser gelişiminde etkin olan birçok moleküler olay aydınlanmayı beklemektedir.Bunlardan en iyi iki bilineni E6 ve E7 proteinlerinin sırasıyla p53 ve pRb moleküllerine bağlanıp onları işlevsiz hale getirip apoptozis yapıcı etkilerini yapamamasına neden olmaktadır.Bu çok iyi aydınlatılmış ve bilinmekte iken yüksek riskli HPV tiplerinin hedef aldığı c-myc,ras ve htert(human telomeraz reverse transkriptaz) gibi diğer genlerin etkinliği henüz netleştirilememiştir.(14).Ayrıca,HPV enfekte ettiği konak hücrelerde hipermetilasyon yaratarak tümör supresör genlerin susturulmasında da görev almaktadır.(14).

HPV'ye ilk maruziyetten sonra invazyona geçiş için çok uzun yıllar gereklidir,bu süre zarfında entegrasyon ve hücresel transformasyon için gerekli kompleks olaylar meydana gelir.Progresyon çoğu zaman monklondır ve HPV DNA konak genomuna entegre olur ancak bazen özellikle de en sık görülen HPV 16 DNA'sı konak genomuna entegre olmaz ve epizomal formlarda bulunur ve invaze olur.(14).

4-Gebelikte Alt Genital Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler

4-1.Fizyolojik Değişiklikler

Serviks çok sayıda fonksiyonu olan ve kadın hayatının değişik evrelerinde değişik fizyolojiye uğrayarak bu fonksiyonlarını gerçekleştiren bir yapıdır.En büyük değişim ise gebelikte olmaktadır.Hem fertilizasyondan kısa bir süre sonra gebeliği korumak için hem de doğumdan hemen önce doğumu kolaylaştırmak için bir takım değişikliklere uğrar.

Fetal gelişimin desteklenmesi amacıyla artan uterusun kan akımının sayesinde artan servikal vaskülarite mavi renk değişikliğine neden olur;Chadwick's bulgusu.

Serviksin vaginal bölümünde efasman dönemine kadar bir yumuşama görülür;Goodell's bulgusu.

Endoservikal epitel proliferasyonu ve bu proliferasyonun verdiği fazlaca salgılanan mukus;istenmeyen patojenlerin geçmesini önleyen mukus tıkacı oluşturur.

En önemli değişiklikler ise;servikal epitel östrojene hassas olduğundan erken gebelik döneminde olmaktadır ve artan östrojen nedeniyle servikal hacimdeki fibrovasküler stromada artmış olmaktadır.Çapı artan servikte endoservikal epitel ektoservikse evertte olmaktadır.Ayrıca eksternal os bir miktar dilate olmaktadır.Eversiyon gebeliğin erken dönemlerinde başlar ancak erken ikinci trimestrda belirginleşir.Gebeliğin erken dönemlerinde kolposkopide skuamokolumnar bileşke net olarak izlenemeyebilir bu yüzden kolposkopik inceleme yetersiz olabilir ancak ilerleyen dönemlerde ortaya çıkan bu fizyolojik dilatasyon sayesinde skuamokolumnar bileşke net olarak görülebilir ve kolposkopik incelemeye olanak sağlar.Eversiyon ve dilatasyon gibi fizyolojik değişiklikler sonucu,kolumnar epitel laktobasillerin ürettiği vagen asidine maruz kalır ve asidik ortam sonucu metaplastik değişim başlar ve matür skuamöz epitel oluşur.Bu özellikle de primiparlarda çok belirgindir ve tüm gebelik süresince devam eder.Puerperyumda metaplazi bölgesi kısmen veya tamamen kanal içerisine geri döner.Diğer gebeliklerde,bu oluşan metaplazi alanı yine evertte olur.Ancak daha sık olarak dilatasyon eversiyonun önüne geçer ve özellikle üçüncü trimestrda daha belirgin olur.Sonuç olarak multipar kadınlarda matür skuamöz epitel dönüşümü ve gelişimi,geç gebelik dönemlerinde olmaktadır ancak tabii ki hastadan hastaya değişebilmektedir.Bu bulgular sebebiyle kolposkopi; yapılan gestasyonel döneme göre etkilenmektedir.Dolayısıyla ilk ve

üçüncü trimestrdan ziyade ikinci trimestr başları kolposkopi için en iyi zamanmış gibi durmaktadır.

4-2.Sitolojik Değişiklikler

Servikal sitolojik inceleme servikste bu değişikliklerden etkilenmez.Servikal neoplazi oranları,gebe ve gebe olmayanlarda aynı olduğundan Pap test,bu populasyon için önemli bir tarama aracıdır.Birçok kadın için,gebelik ilk smear testi için önemli bir fırsattır.Yıllarca Pap test,Ayre spatulası ve nemli pamuk uçlu aplikatörlerle alınmıştır ancak yapılan çalışmalarda pamuk üzerinde önemli derecede servikal hücreler kalmakta ve lama yayılan hücre sayısında azalma olmaktadır.Günümüzde daha çok sıvı bazlı pap test uygulaması yapıldığından,pamuk uçluların kullanımı uygun değildir.İlk çalışmalarda cytobrush gebelikte tehlikeli bulunmuşken daha sonra yapılan birçok çalışmada güvenli bulunmuştur.Gebelik papsmear yapılması için kadının en uygun dönemi sayılabilir çünkü servikal eversiyon nedeniyle yeterli endoservikal hücre toplanmış olur.Yeterli papsmear sonuçları gebe olanlarda olmayanlardan daha fazladır.Gebelikteki smearler gebe olmayanlardan çok da farklılık göstermez ancak bazı noktalara dikkat etmek gerekir;geniş skuamoz metaplazi alanları,immatür metaplazi alanları ve inflamatuvar hücreler,naviküler ve desidual hücreler görülebilir ve bunlar neoplazi ile karıştırılabilmektedir.Bunun aşılmasının en kolay yolu patoloğa örneği gönderirken hastanın gebe olduğu bilgisinin verilmesidir.(17)

4-3.Histolojik Değişiklikler

Gebe ve gebe olmayanlarda birkaç durum dışında alt genital sistemin histolojisi aynıdır.Bazal ve kolumnar epitelde hiperplazi görülebilir ve bazal tabakada daha yüksek oranda mitotik şekiller saptanır.Submukozal inflamatuvar gelişimle beraber immatür metaplazi alanları görülür.Stromal ödem ve artmış vaskülarite izlenir.Ancak bunların hiçbiri gebeliğe özgü değildir ve diğer bazı durumlarda da rastlanabilir.Ancak histolojik örneklerde desidual hücreler saptanırsa bu gebeliğe özgüdür.

5-Human Papillomavirüs ve Gebelik

5-1.Gebelikte Human Papillomavirüs Epidemiyolojisi

HPV ve servikal neoplazinin doğal seyri gebelik döneminde immünite ve hormonal değişikliklere paralel olarak değişim gösterir.Gebelik döneminde hücrel immünitede geçici bir zayıflama olmakta,buna bağlı olarak,hem yeni kazanılmış enfeksiyonlarda ekspresyon hem de uzun dönem önce kazanılmış ve latent olarak kalmış HPV enfeksiyonlarında aktivasyon görülebilmektedir.Bu nedenle gebelik döneminde hem servikal sitolojik değişiklikler hem de HPV lezyonları daha sık olmaktadır.Gebe ve gebe olmayan kadınlarda yapılan çeşitli olgu-kontrol çalışmaları bu ifadeyi desteklemektedir.Gebe kadınlarda HPV insidansı gebe olmayanlarla karşılaştırıldığında %48-72 oranında daha fazla bulunmuştur.(18).Benzer biçimde yüksek riskli HPV tipleri de gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre %52-100 oranında daha fazla bulunmuştur.(18).Bu çalışmalarda ilk trimestrda yüksek saptanan HPV'nin üçüncü trimestrda da yüksek olarak devam ettiği ancak postpartum 4-12 hafta içerisinde normal değerlere düştüğü gözlenmiştir.(18).Buradan anlıyoruz ki,HPV gebelikte görülen fizyolojik değişikliklere ve/veya azalmış immüniteye bağlı olarak daha sık servikse yerleşmektedir ve kadınların bu döneminde servikte daha fazla yerleşik olarak bulunmaktadır.

Gebelikte ortalama HPV enfeksiyonu prevalansı %25 olup,değişik çalışmalarda %6.5 ile %50 arasında değişmektedir.Gebelikte HPV oranlarında artış var gibi gözükmesine rağmen,HPV ilişkili sitolojik anormalliklerde artış gözlenmemektedir.(19).

5-2.Gebelikte Human Papillomavirüs Enfeksiyonunun Seyri

Bununla ilgili çok az sayıda çalışma vardır.Fetus,kalıtsal olarak anneye antijenik olmakla beraber,T hücre düzenlenmesi ve CD4+ T hücrelerinin anne immün cevabını kısmi blokajı nedeniyle,rejeksiyon görülmemektedir.Bu mekanizmanın,fetusa maternal tolerasyonu sağlamakla beraber HPV'ye de bir immün yetmezlik sağlayıp sağlamadığı net değildir.Gebe kadınlarda T lenfosit sayısı daha azdır,özellikle de CD4+ T lenfosit sayısı ve yine özellikle

üçüncü trimesterde düşüktür. İmmün sistemdeki bu değişimler gebelikte HPV enfeksiyonuna bir yatkınlık olduğunu göstermektedir.(19).

HPV enfeksiyonlarının gebelikte daha çok olduğu düşüncesi birçok klinisyen tarafından kendi tecrübelerine dayanarak belirtilmekte olup, özellikle eksternal genital siğillerin daha çok olduğu gözlemi dikkat çekicidir. Zaman zaman çok aşırı büyüyen dev lezyonlar olarak karşımıza çıksalar da nadiren doğum yolunu kapatırlar. Birçok subklinik ve klinik HPV lezyonu, postpartum dönemde immünitinin düzelmesiyle kendiliğinden regrese olmakla beraber, bir kısmı kalıcı olabilmektedir.(19).

5-3. Gebelikte HPV Enfeksiyonlarına Bağlı Komplikasyonlar

Birçok gebe kadında HPV enfeksiyonlarının varlığı anlaşılammaktadır. Bazen latent olmakta ve eksprese olamamakta, bazen de, hasta veya doktoru tarafından subklinik olduğu için fark edilememektedir. Gebelikte yapılacak Pap test ile sitolojik olarak varlığı gösterilebilir, ancak sadece bir önceki pap test ile yeterli zaman aralığı olmuşsa yapılmalıdır yani gebelikte smear alınması zorunlu bir işlem değil ancak zamanı geldi ise yani rehberler göre alınması gereken zaman ise gebelik olduğu için ertelenmemeli ve test yapılmalıdır. Gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi subklinik ve birçok klinik enfeksiyon durumlarında yan etki görülmemektedir. Gebelikte serviks, vagina, vulva ve perianal bölgede görülen küçük siğillerin tedavisine gerek olmamaktadır. Hatta, serviks, vagina ve vulvanın HPV ilişkili yüksek dereceli lezyonları, gebelik sonuçlarını nadiren etkilemektedir. Sadece HPV ilişkili alt genital sistem kanserleri gebe hastalar için ciddi bir risk oluşturmaktadır.(19).

Siğiller nadiren de olsa doğum kanalını obstrükte ederler ve birçok komplikasyona neden olabilmektedir. Kontraksiyonlar siğilleri parçalayıp büyük boyuttakilerde kanamaya sebep olabilmektedir. Perine ve orta hatta yer alan siğiller epizyotomi gerektiğinde önemli olmakta ve bazen de doğuma bağlı yırtılıp kanayabilirler. Doku frajilitesi nedeniyle yara yeri yeterli kapatılamaz ve yara yeri dehisansı görülebilir. Siğillere bağlı distosi çok nadiren olsa da kanama riski nedeniyle büyük siğillerin varlığında sezaryen ile doğum tercih edilmelidir. Obstrüksiyon yoksa az sayıda genital sistem siğil nedeniyle sezaryen ile doğuma gerek yoktur. Yenidoğan için çok nadir de olsa gösterilmiş en büyük risk HPV 6 ve 11 pozitif annelerden doğum sonrası ortaya çıkan üst solunum yolu siğilleridir.(20). Bu durum 'Jüvenil dönem respiratuar papillomatozis' olarak adlandırılır.(20). Bu tablo çok nadiren, vertikal bulaşla

ve direkt kontakt ve aspirasyon ile olabilmektedir.Ancak bu çok nadir durum gelişmemesi için sezaryen endikasyonu verilmemelidir,endiye değildir.(20).

6-Servikal İntraepitelyal Neoplazi ve Gebelik

6-1.Gebelikte Servikal İntraepitelyal Neoplazi Epidemiyolojisi

Kadınlar gebe olduklarında genellikle doktora başvururlar ancak bu onların ilk kadın doğum doktoruna başvuruları olabilir ve de bu yüzden bu durum servikal kanser taraması için değerlendirilmelidir.Servikal sitolojik inceleme önceden beri ilk trimestr rutinleri arasında yer almakta iken güncel rehberler,smear testi hasta için gebe olmadığı zaman bir endikasyon varsa -gebelik olsun olmasın- önermektedirler.

Genel olarak gebelikte anormal servikal sitoloji oranı aynı yaştaki gebe olmayan kadınlarda eşittir.Gebelikte CIN insidansı gebe olmayanlardan fazla değildir ve %3.4 ile %10 arasında değişmektedir.Genellikle CIN görülen gebe kadınların büyük çoğunluğunda CIN1 veya diğer HPV enfeksiyonları saptanmaktadır;CIN3 nadir olmakta ve gebe olmayan kadınlarıki kadardır.

6-2.Gebelikte Servikal İntraepitelyal Neoplazi'lerin Seyri

Anormal servikal sitolojisi olup antenatal kolposkopi yapılan gebelerdeki en geniş retrospektif çalışmada,biyopsi ile kanıtlanmış servikal intraepitelyal neoplazinin intrapartum ve postpartum dönemde progresyon oranları düşük bulunmuştur ve spontan rezolusyon oranları da yüksek bulunmuştur.Ayrıca postpartum takipte de %61 'nde normale dönüş ve kansere progresyon olmadığı görülmüştür.Önceden beri küçük klinik çalışmaların sonuçlarına göre söylenen 'gebelikte CIN3 kansere ilerlemez' ifadesi de bu geniş derleme ile bir nevi doğrulanmıştır.(21).Bu derlemede ayrıca,gebelik ve postpartum dönemde,yüksek dereceli lezyonlarda yüksek oranda düşük dereceli lezyonlara regresyon olduğu ve yine düşük dereceli lezyonlarda normale dönüş olduğu görülmektedir.(21). Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal neoplazi olarak takip edilen hastaların %53'ü normale dönmekte,%16'si daha düşük derecelere dönmekte ve ancak %31'i yüksek dereceli displazi olarak persiste etmektedir.(21).Bu bulgular,gebelikteki dokuz aylık dönemde,gebe olmayanlar gibi daha ileri lezyonlara veya

kansere hızlı bir progresyon olmadığını göstermektedir.(21).Diğer birçok çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş olduğundan genel olarak servikal intraepitelyal neoplazi gebelikte genellikle regrese olmakta ya da stabil kalmakta ve çok nadiren kötü sonuçlar doğurmaktadır.

6-3.Gebelikte Servikal İntraepitelyal Neoplaziye Bağlı Komplikasyonlar

Servikal intraepitelyal neoplazi tedavi edilmediğinde gebelikte bir komplikasyona yol açmaz.Ancak servikal intraepitelyal neoplazi varlığı psikolojik bir stres kaynağıdır.Bu şekilde bir stres altında olan bir gebe kadına;gebelikte smear anormalliklerinin ve buna bağlı lezyonların çok nadir olduğu ve bunların özellikle de fetusa etkilerinin neredeyse hiç olmadığı konusunda bilgi verilmelidir.Takip edileceği bilgisi endişe yaratmayacak biçimde ayrıntılı olarak anlatılmalıdır.Servikal intraepitelyal neoplazinin kanser olmadığı belirtilmeli ve postpartum dönemdeki takip anlatılmalıdır.

Gebelikte servikal intraepitelyal neoplazi saptandığında,kolposkopi ve biyopsi yapılabilir,konizasyon yapılan olgularda görülebilecek olan komplikasyonlar neredeyse hiç görülmemektedir.Gebelikte cerrahi eksizyon için tek endikasyon;invaziv kanser varlığıdır.(22).Gebelikte bazı CIN3 olgularında kolposkopik görünüm mevcut olduğundan daha ileri bir lezyonu işaret edebilir ve daha ileri işlemler gerektirebilir çünkü geniş CIN3 lezyonları içerisinde kolay saptanamayan küçük mikroinvaziv kanser odakları olabilir.Gebelikte servikal intraepitelyal neoplazi varlığı,sezaryen için bir endikasyon oluşturmaz.(22).

7-Servikal Kanser ve Gebelik

7-1.Gebelikte Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi

Serviks kanseri;gebelikteki en sık kanser olmakla beraber gerçekte nadirdir ve 1/1200 ve 1/10.000 gebelikte görülmektedir.(23).Gebe olmayan populasyonda olduğu gibi %80 skuamoz hücreli kanser,geri kalan adenokanserdir.Gebeliklerin çoğu genç yaşlarda olduğundan dolayı gebe olmayan kadınlarda görülen ortalama yaştan yaklaşık 15 yıl daha genç yaşta görülürler,ortalama tanı yaşı;33'tür.Serviks kanseri gebelikte nadir olmasına rağmen,gebelikte yapılan kolposkopinin amacı mikroinvaziv veya invaziv hastalığı saptamaktır.Servikal neoplazinin tanısı gebeliğin klinik seyrini etkilemez,hatta evre 1 olgularda bile sağkalım gebelikten etkilenmemektedir.Gebelikte mikroinvaziv veya invaziv serviks kanseri saptanan olgular jinekolog onkolog tarafından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.Gebelikte servikal kanserin en sık bulgusu,ağrısız vaginal kanamadır ve yaklaşık %50 olguda görülmektedir.Bu kanama lekelenme,postkoital kanama veya aşırı kanama şeklinde olabilir.Tüm hekimler gebelikte vaginal kanama olması halinde gebeliğe bağlı problemlerden çok daha nadir de olsa serviks kanserini de akılda tutmalıdırlar.Ancak genellikle asemptomatik olmaktadır.

7-2.Gebelikte Serviks Kanserinin Seyri

Gebelikte servikal kanserle ilgili çalışmalar sınırlı olsa da,gebe olup serviks kanseri olan hastaların sağkalım oranları,gebe olmayan ve serviks kanseri olan kadınların sağkalım oranları ile yakındır ve bu bilgi tedavi planında önemlidir.

Onaltı hafta sonrasında tanı konulan olgularda,tedavinin fetal pulmoner matürite sonrasında ertelenmesinin prognozu kötüleştirmediği bilinmektedir.(23).Rekürrens oranları gebe olmayanlarla benzerdir.Fetal prognoz,tedavi yapılırsa uygulanan tedavinin tipinden etkilenmektedir,çünkü morbidite ve mortalite direk olarak prematürite ile

orantılıdır.(23).Serviks kanseri olan annelerin yenidoğanlarında,doğum ağırlığı daha az olmakta,doğumda ölüm riski daha çok olmakta,ancak gestasyonel dönem biraz uzatıldığında sağkalım çok daha iyi olmaktadır.Fetal prognoz,intrauterin dönemde kemoterapi ve radyoterapiye maruziyetle de değişmektedir.Gebe bir hastada invaziv serviks kanseri tanısı konulduğunda multidisipliner konsey yapılmalı ve jinekolog onkolog,maternal fetal grup,neonatalog,sosyal sağlık uzmanları,medikal onkolog ve radyasyon onkoloğu bulunmalıdır.Tedavinin hemen başlanması veya ertelenmesi dinsel,etik ve kültürel farklılıklardan etkilenmekte olup tüm bu değişkenler,dikkatle irdelenmelidir.

7-3.Gebelikte Serviks Kanserine Bağlı Komplikasyonlar

Gebelikte serviks kanseri saptanması gebelik planını doğal olarak etkileyecektir.Artmış sezaryen oranları dışında maternal morbidite oranları gebe olmayanlarla benzerdir.Gebelikte saptanan kanserlerin çoğunluğu erken evre olduğundan gebelikte serviks kanserine bağlı maternal ölüm nadirdir.Yan etkiler genellikle tanısız veya tedavi için yapısal girişimsel işlemlere bağlıdır.Kolposkopi ve biyopsi nadiren komplikasyon ile sonuçlansa da konizasyon işlemine bağlı kanama gibi maternal komplikasyonlar ile spontan abortus,preterm doğum,prematür eylem gibi fetal komplikasyonlar ortaya çıkabilir.(23):İlk iki trimestrda serviks kanseri tedavisinin kaçınılmaz sonucu fetal kayıptır.(23).Erken üçüncü trimestrda doğuma bağlı prematürite ve ona bağlı sorunlar olabilmektedir.Bu komplikasyonlar nedeniyle tanı konar konmaz,jinekolog onkolog tarafından değerlendirilmeli ve tedavi şeması oluşturulmalıdır.

8-Anormal Sitoloji Yönetimi(Gebelik ve gebelik dışı)

Burada anormal sitoloji sonuçlarının gebelik dışında ve gebelikte nasıl yönetilmesi gerektiği ASCCP(American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) kılavuzlarına göre(2013 yılında yayınlanmış olan son kılavuz) tablolarla anlatılacaktır.(24)

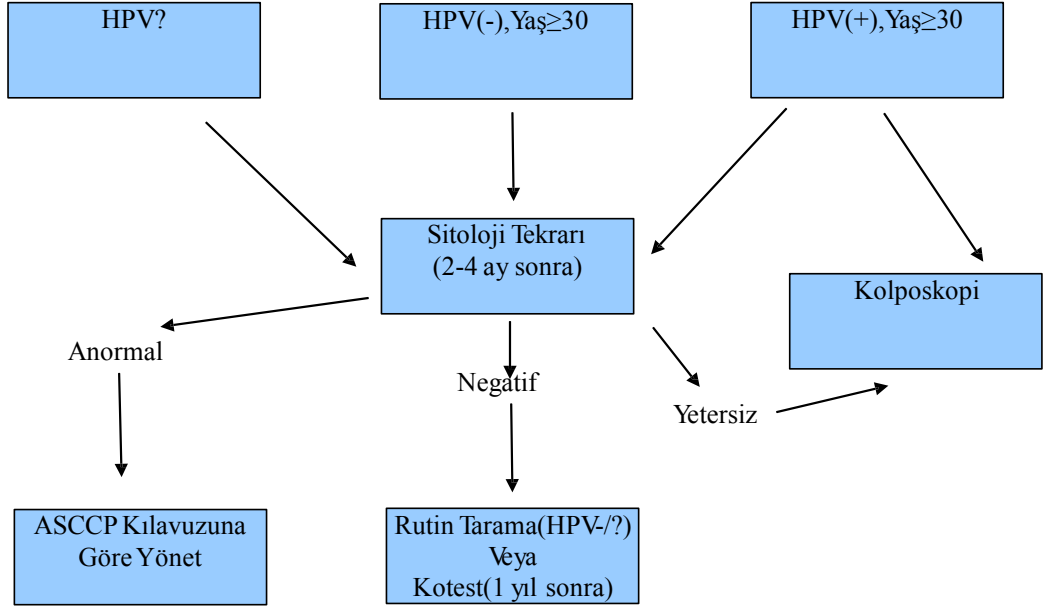
ASCCP kılavuzlarına göre anormal sitoloji yönetimi ile ilgili özet tablo

Populasyon	Önerilen tarama yöntemi	Tarama sonuçlarının yönetimi	Yorumlar
21 yaş altı	Tarama yok		Bu yaş grubunda ASC-US taraması ve yönetimi için HPV testi kullanılmamalıdır.
21-29 yaş	Her 3 yılda bir tek başına sitoloji	HPV pozitif ASC-US veya LSIL sitoloji veya daha şiddetli:ASCCP kılavuzlarına bakın Sitoloji negatif veya HPV negatif ASC-US:3 yıl içinde sitoloji ile yeniden tarayın.	Bu yaş grubunda tarama için HPV testi kullanılmamalıdır.
30-65 yaş	Her 5 yılda HPV ve sitoloji-kotest-tercih edilen test	HPV pozitif ASC-US veya LSIL sitoloji veya daha şiddetli:ASCCP kılavuzlarına bakın HPV pozitif,sitoloji negatif:seçenek 1-eş zamanlı test ile 12 aylık takip/seçenek 2-HPV 16 veya HPV 16/18 pozitif ise:kolposkopiye sevk;HPV 16 ve HPV 16/18 negatif ise:eş zamanlı test ile 12 aylık takip	Tek başına HPV testi ile tarama birçok klinik durumda önerilmez.

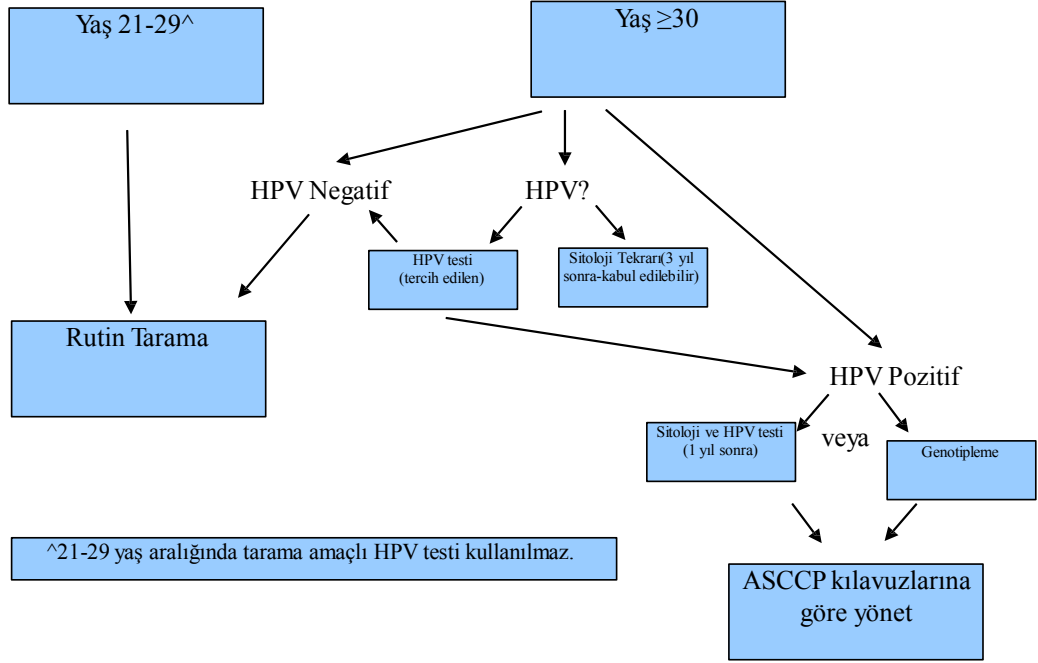
		Kotest negatif veya HPV negatif ASC-US:5 yıl içinde kotest ile yeniden tarama
	Her 3 yılda tek başına sitoloji-kabul edilebilir	HPV pozitif ASC-US veya LSIL sitoloji veya daha şiddetli:ASCCP kılavuzlarına bakın
		Sitoloji negatif veya HPV negatif ASC-US:3 yıl içinde sitoloji ile yeniden tarama
65 yaş üzeri	Daha önceki taramalara ait yeterli negatif sonuçtan sonra tarama yok	CIN2 veya daha şiddetli bir itan geçmişine sahip kadınlar rutin taramaya en az 20 yıl devam edilmelidir.
Histerektomiden sonra	Tarama yok	Serviks olmayan ve son 20 yıl içinde serviks kanseri ile ilgili olarak CIN2 veya daha şiddetli bir tanı geçmişine sahip olmayan kadınlar için geçerlidir.
HPV aşısı yapılmış	Yaşa özgü önerileri uygulayın(aşılanmamış kadınlarla aynı)	

HPV taraması için önerilen algoritma

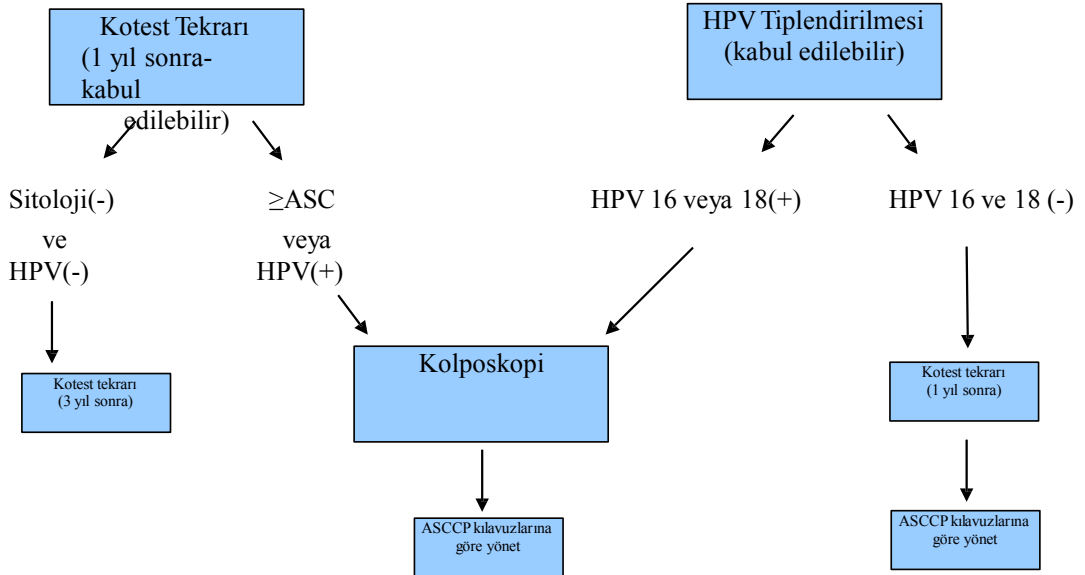


***Yetersiz Sitoloji**

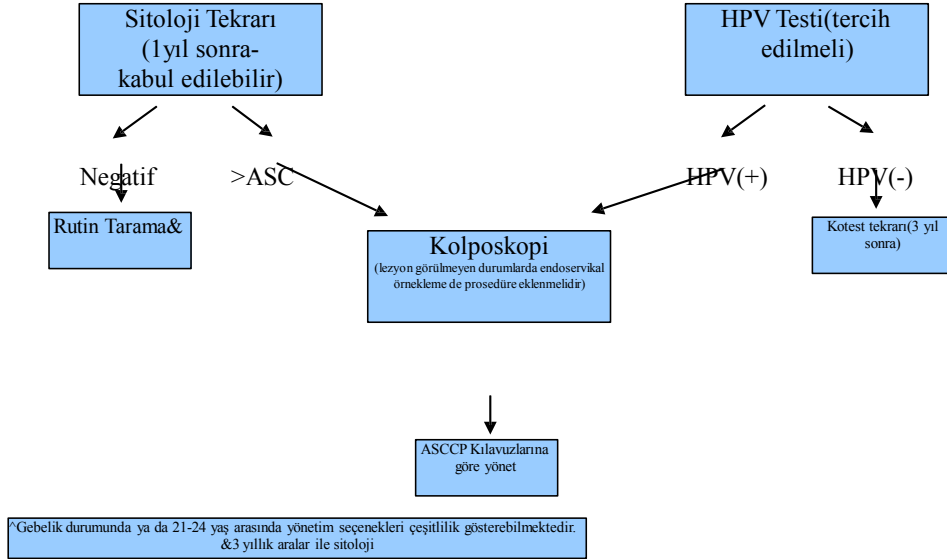
***Sitoloji Negatif ancak Endoserviks/Transformasyon zonu Yetersiz**



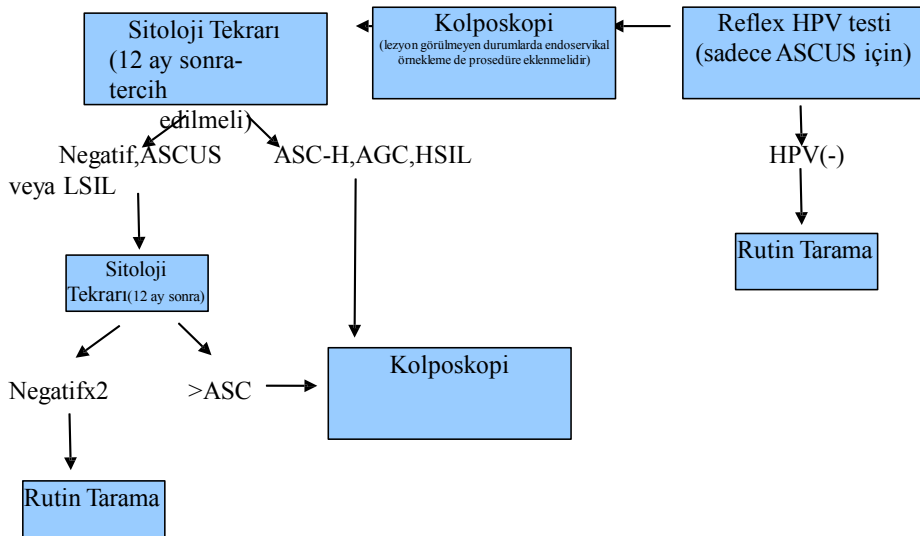
***Yaş ≥30, Sitoloji Negatif ancak HPV pozitif Kadınların Yönetimi**



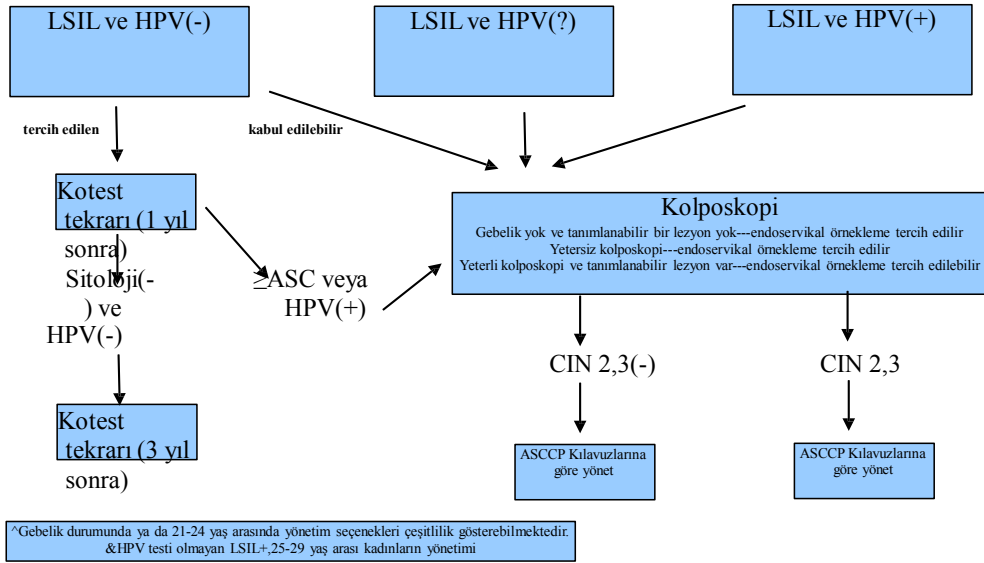
***ASCUS^(Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)-Önemi belirsiz atipik skuamoz hücrelerin varlığı-Yönetimi**



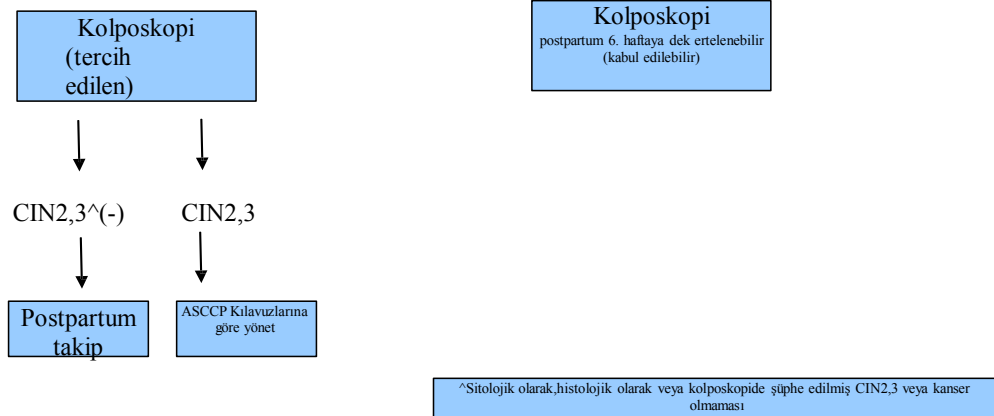
***21-24 Yaş aralığındaki kadınlarda ASCUS/LSIL yönetimi**



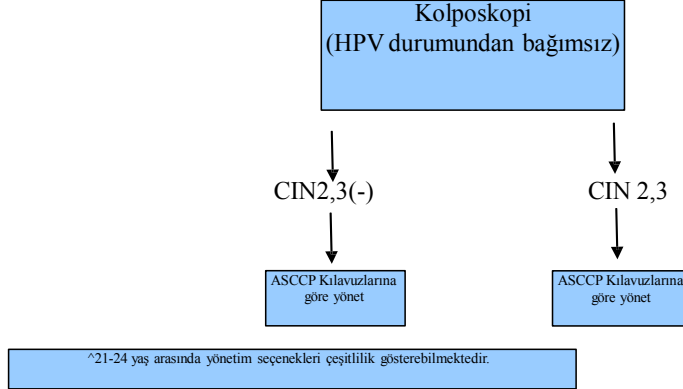
*LSIL[^] & (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions)-Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon- Yönetimi



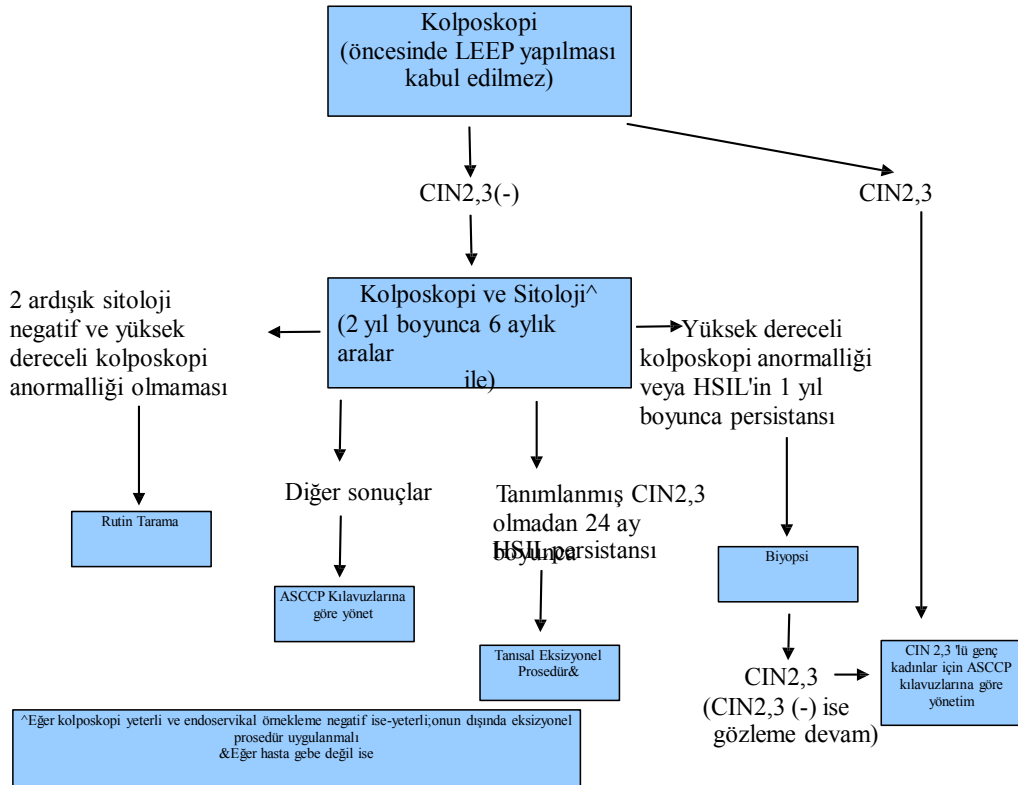
*LSIL+ Gebe Kadınların Yönetimi



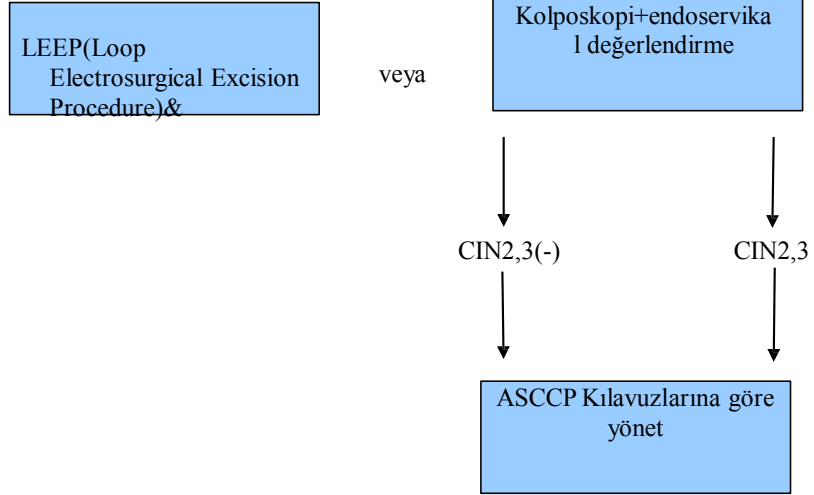
***HSIL ekarte edilemeyen Atipik Skuamoz Hücreli Kadınların Yönetimi-ASC-H[^]**



***ASC-H ve HSIL 'in dışlanamadığı Atipik Skuamoz Hücreli 21-24 yaş arası Kadınların Yönetimi**

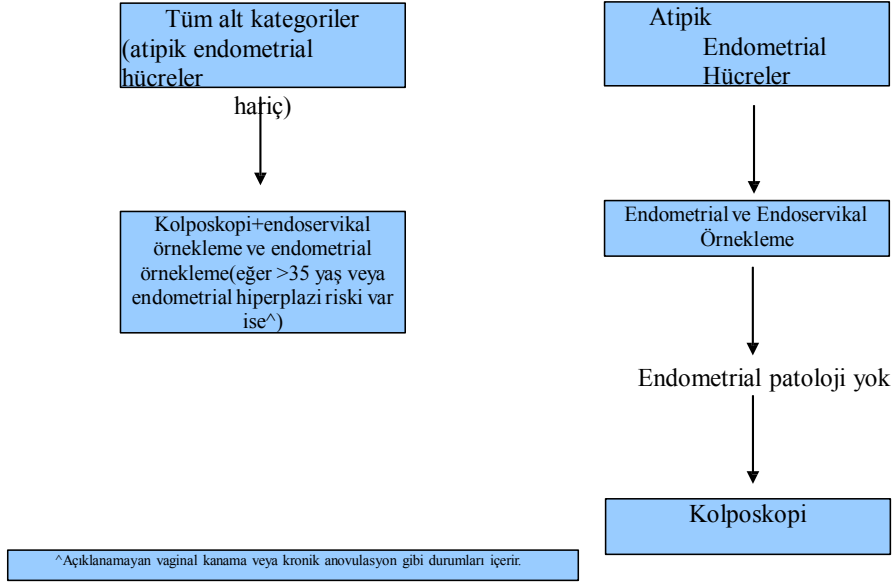


***HSIL^(High-grade Squamous Intraepithelial Lesions)-Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon- Yönetimi**

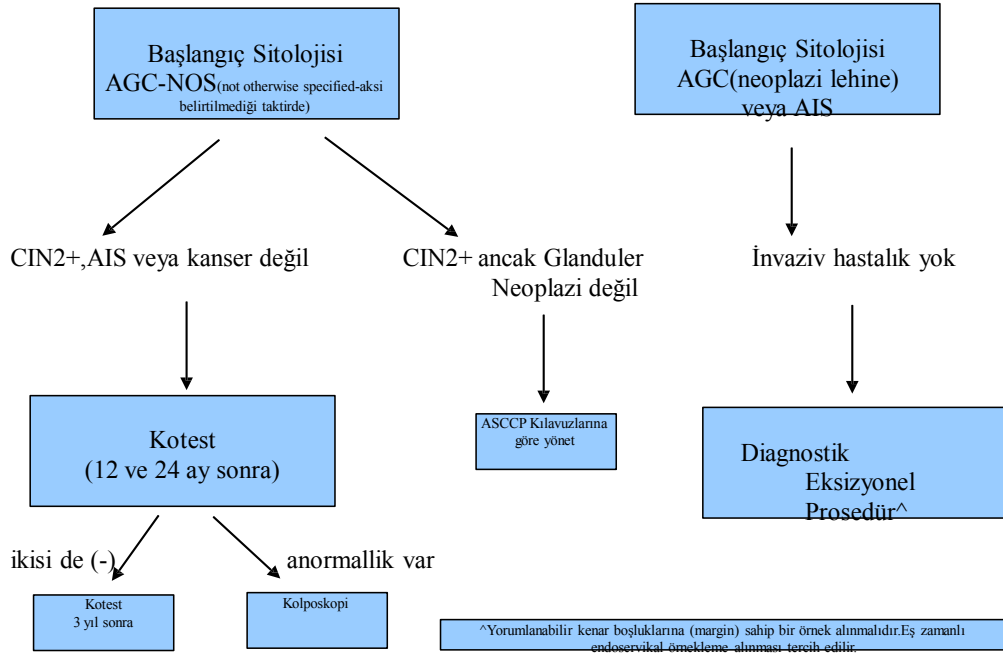


^Gebelik durumunda,21-24 yaş arasında ya da postmenopozal dönemde yönetim seçenekleri çeşitlilik gösterebilmektedir.
&Eğer hasta gebe değil veya 21-24 yaş arasında değil ise

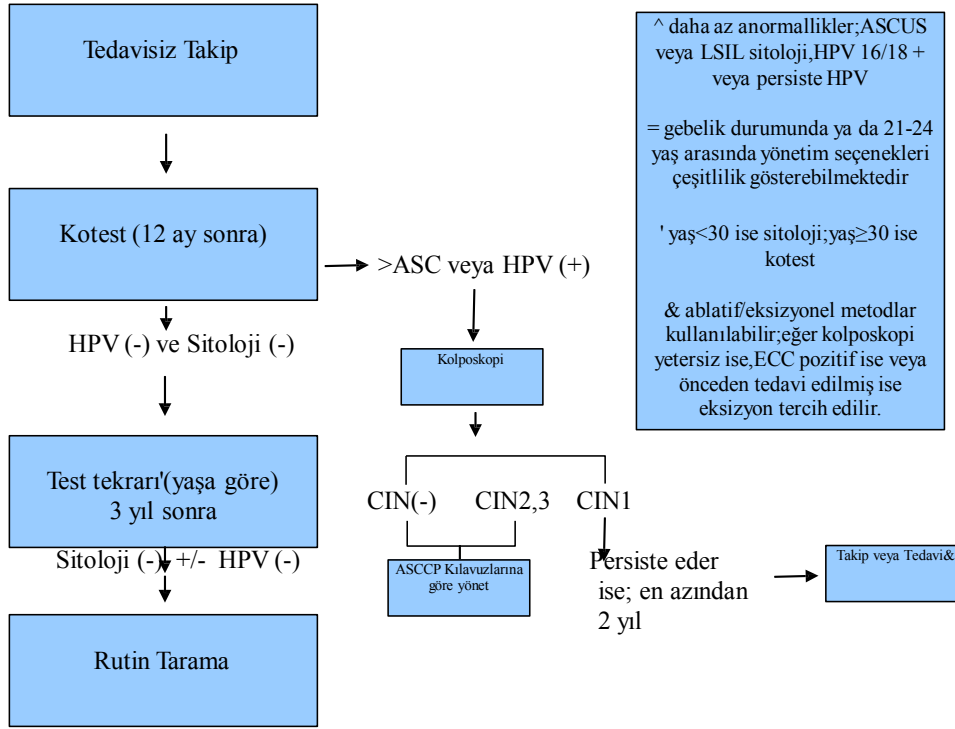
*Atipik Glanduler Hücreli (AGC) Kadınların Yönetimi



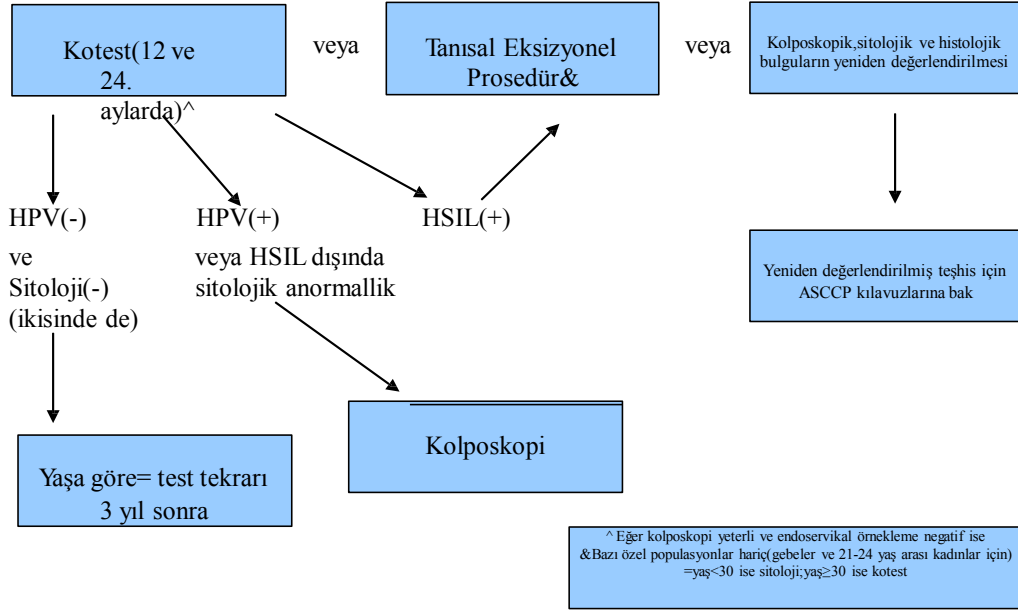
*Atipik Glanduler Hücreli Kadınların Başlangıç Basamağından Sonraki Yönetimi



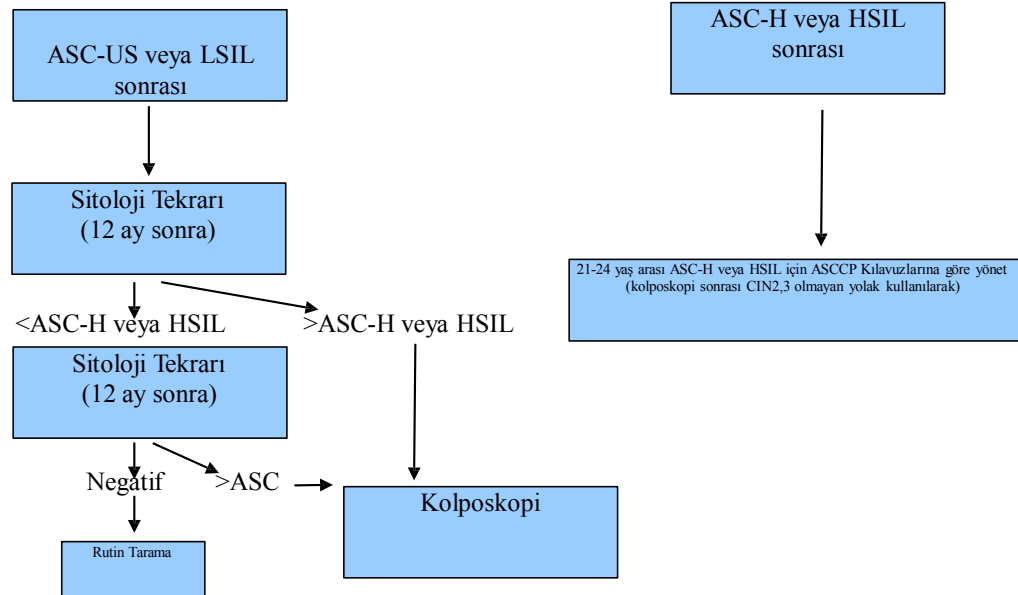
***Gözle görülür servikal lezyonu olmayan ve daha az anormalliklerin[^] ardından gelişen biyopsi ile konfirme edilmiş CIN1 (Servikal İntraepitelyal Neoplazi) Yönetimi=**



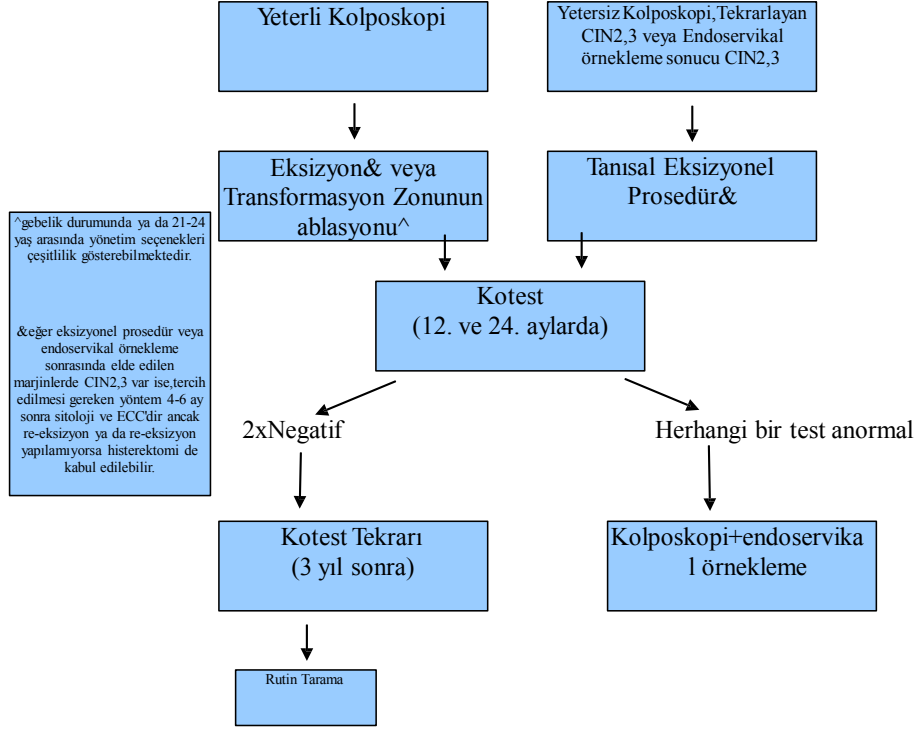
***Gözle görülür servikal lezyonu olmayan ve HSIL/ASC-H'in ardından gelişen biyopsi ile konfirme edilmiş CIN1 (Servikal İntraepitelyal Neoplazi) Yönetimi**



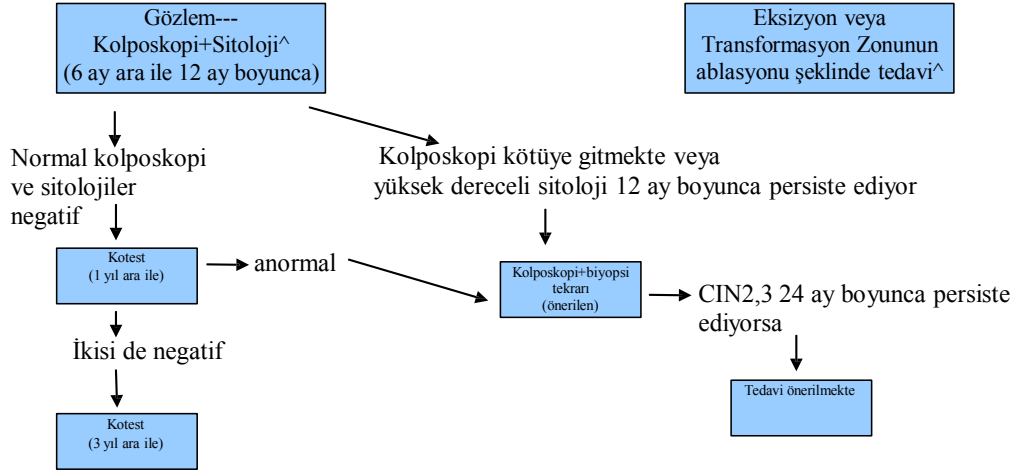
***21-24 Yaş arasındaki CIN1'li Kadınların Yönetimi (Gözle görülür lezyon olmadan)**



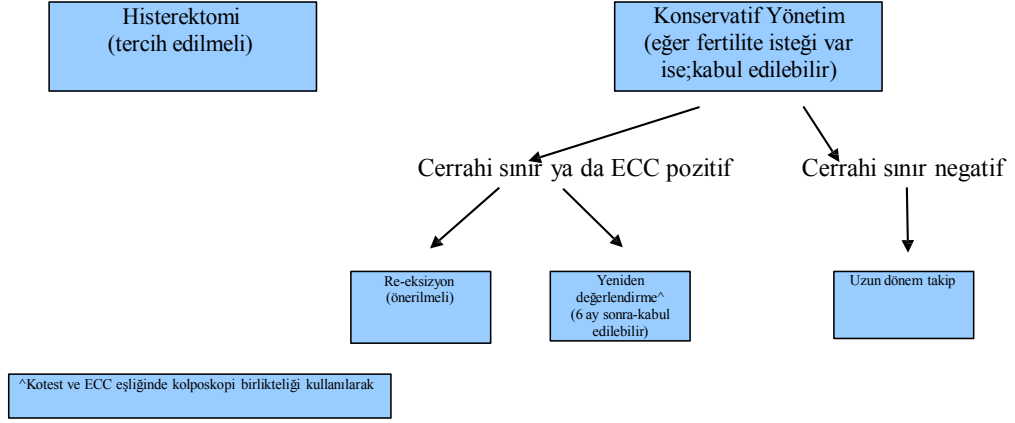
*CIN 2,3 Yönetimi^



*Özel Durumlarda Genç Kadınlardaki CIN2,3 Yönetimi^



^Kolposkopi yeterli ise tedavi ya da gözlem kabul edilebilir. Eğer CIN2 ise; gözlem yeterli olacak iken; CIN3 veya yetersiz kolposkopi durumunda tedavi seçeneği önerilecektir.

***Diagnostik Eksizyonel Prosedür Sonucu AIS olan Kadınların Yönetimi**

9-Multimodal Hiperspektroskopi Teknolojisi Nedir?

Daha sonra detaylı olarak kullanılış biçimini ve amacını anlatacağım Luviva isimli servikal tarama cihazı,biyofotonik bilimi kullanılarak tasarlanmıştır.

Biyofotonik bilimi,tıpta,kan ve dokulardaki mikro ve makro ölçekteki hastalıkların non-invaziv olarak tanınması ve tedavisinde kullanılmaktadır.Çalışmamızda da kullandığımız bu cihaz 18 teknoloji paternine sahip olup,Amerika Birleşik Devletleri'nde Guided Therapeutics firması tarafından geliştirilmiştir ve sahip olduğu bu teknoloji ile reflektan ve floresan spektroskopilerini birleştirerek bir arada kullanır ve dokudan yansıyan ışığı derinlemesine araştırır.Biyofotonik biliminin bu şekilde kullanımına Multimodal Hiperspektroskopi teknolojisi denmektedir.

Bu teknolojinin amacı;geleneksel servikal displazi ve kanser tarama yöntemi olan Papsmear'in dezavantajlarını (yalancı negatiflik ve pozitiflik oranlarının yüksek oluşu,gereksiz kolposkopi-biyopsi uygulamalarına sebep olması,gereksiz cerrahi müdahalelere sebep olması vb.) ortadan kaldırarak hastalara daha non-invaziv,daha hızlı bir tarama yöntemi sunmaktır.

Luviva isimli servikal tarama cihazı,floresan ve reflektan spektroskopisi ile dokularda oluşan,hücresele seviyedeki morfolojik ve biyokimyasal değişiklikleri tespit edebilmektedir.Bu sayede bazı çalışmalarda bulunmuştur ki yüksek dereceli servikal displazileri (CIN2 ve üstü) smear testine göre %87 oranında daha yüksek doğrulukla belirleyebilmektedir.Ayrıca çalışma gözlemleri gösteriyorki bu cihaz sahip olduğu MHS teknolojisinin yüksek sensitivitesi sayesinde,en derin bazal katmanda oluşmaya başlamış erken hücresele değişimleri smear testinden 2 yıla kadar varan daha erken evrelerde saptayabilmektedir.(25)

Spektroskopi,fizyoloji,kimya ve astronomide duyarlı ve doğru ölçümler yapmak için uzun yıllardır kullanılan güvenilir bir yöntemdir.Farklı çeşitleri vardır ancak hepsinin temel prensibi aynıdır.Bu prensip,ışığın maddeyle etkileşiminin bir spektrometre ile ölçülmesidir.(28).MHS teknolojisinde iki farklı spektroskopik yöntem kullanılarak fazla miktarda spektral veri elde edilmekte ve analiz edilmektedir.Böyle bir analiz yapmak için saf beyaz Xenon ışık kaynağı kullanılarak gerekli özel dalga boylarında ışık elde edilir.(27).Dokuya gönderilen ışığın büyük bir bölümü emilirken bir bölümü de dokudan spektrometreye yansır.Bu yansımayı Reflektan spektroskopisi analiz ederken,daha uzun dalga boylarında yayılması ise Floresan

spektrometresi ile analiz edilmektedir.Emilen veya yansıyan ışığın şiddeti ve miktarı,dokudaki hücrelerin morfolojisine ve biyokimyasal yapısına göre değişmektedir.(27,28)

Multimodal Hiperspektroskopi teknolojisi reflektan ve floresan spektroskopi tekniklerinin ortak çalışması ile oluşur ve bu teknolojiye sahip servikal tarama cihazı olan Luviva'nın temel çalışma prensibi bu iki spektroskopi tekniğine dayanır.

Reflektan Spektroskopi

Dokudan geri yansıyan ışığın rengi ve yoğunluğunu ölçer.Eğer epitel kalınlığında artış,vaskülarizasyon artışı gibi değişiklikler meydana geldiyse bu değişimler ışığın rengini ve yoğunluğunu etkileyecektir.Bu yöntem ile servikal displaziler analiz edilebilmektedir.(27)

Floresan Spektroskopi

Doku tarafından emilen ve tekrar yayılan ışığın dalga boylarını ölçüp,mevcut dokudaki prekanseröz biyokimyasal değişikliklerin olup olmadığını belirlemek için kullanılır.Luviva ile NAD/NADH,tryptofan,flavin ve kollajen gibi floresan göstergelerin varlıkları ve yoğunlukları analiz edilerek erken evre belirtisi olarak ortaya konulur.(27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA odaklı yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre;MHS teknolojisini kullanan bu cihaz ile CIN2 ve üstü lezyonlar %87 doğruluk oranı ile tespit edildi.Endoservikal kanalda gelişen CIN2 ve üstü lezyonlar %100 doğruluk oranı ile tespit edildi.Bu çalışmada 669 hasta 2 yıl boyunca takip edildi ve bu süre içinde Pap smear,HPV testi ve biyopsiden oluşan geleneksel ve kılavuzlarda yer alan onaylı yöntemler 18 hastada CIN2 tespit etti.Çalışmanın yapıldığı gün geleneksel yöntemler ile bu hastaların ancak %17'si tespit edilebilirken,Luviva klinik çalışmanın yapıldığı gün bu hastaların %89'unu tespit etti,gereksiz kolposkopi/biyopsi işlemlerini %40 oranında azalttı,mevcut geleneksel yöntemlere göre %36.4 oranında daha fazla CIN2 ve üstü lezyon olgusu belirledi.Bu çalışmanın sonucuna göre Luviva sonucuna göre düşük risk tanımlanmış bir hastada CIN2 ve üstü lezyon bulunma ihtimali %4,CIN3 ve üstü bir lezyon bulunma ihtimali ise sadece %1 olarak belirtilmiştir.(26).

10-ÇALIŞMANIN İÇERİĞİ

GİRİŞ

Servikal hastalığın önlenmesi için yeni yönetim stratejilerinin geliştirilmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bunlara örnek olarak; HPV aşılı ve Papsmear ve HPV test birlikteliği (kotest) dir. Ancak bunların tekrarlayan dozlarda ve şekillerde uygulanması artmış maliyetten dolayı ulusal sağlık sisteminin herkese uyguladığı rutin politikası haline gelememektedir. Buna ek olarak, yoğun çaba gösterilmesine rağmen, bazı kadınlar rutin muayeneye gelmedikleri için taramaya tabii tutulamamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, gebelik, rutin jinekolojik muayenelerine katılmayan kadınların bile genellikle doktora başvuracakları bir dönem olduğu için tarama amaçlı kaçırılmaması gereken dönemdir. Bu dönem, klinisyene servikal preinvaziv hastalığı taramak için bir fırsat sunmaktadır. Biz bu çalışmada, gebeliğin ilk yarısında multimodal hiperspektroskopinin (MHS) tarama amaçlı kullanılmasının potansiyelini değerlendirmek için yaptığımız bir ön klinik çalışmanın sonuçlarını sunuyoruz. MHS, spesifik dalga boylarındaki ışıkların servikte odaklandığı çoklu türdeki doku spektroskopisinin eşzamanlı kullanımıdır ve yansıyan ışıkta tezahür ettiği gibi hücrelerin ve hücresel yapıların tepkisi spektral olarak çözünür ve yüksek çözünürlüklü bir sensöre görüntülenir (29).

Bu çalışmanın birincil amacı, HPV veya servikal preinvaziv hastalık öyküsü olmayan düşük riskli gebelerde MHS sonuçları ile Pap smear ve HPV test taramasını karşılaştırmaktır. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, gebe kadın nüfusu üzerinde yapılan MHS'nin ilk çalışmasıdır.

MATERYAL-METOD

Serviksde meydana gelen pre-invaziv değişiklikleri saptamak ve değerlendirmek için son yıllarda Multihiperspektroskopi tekniği fazlaca kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, floresan ve reflektan spektroskopilerini birleştiren, kolaylıkla işletilen ve uygun maliyetli bir cihaz kullanılmıştır. Spektroskopik modların kombinasyonunun avantajı, floresan spektroskopisinin neoplazi ile ilişkili metabolik değişiklikleri tanımlarken reflektan spektroskopisinin neoplaziyi gösteren bir doku içinde yapısal değişikliklerin varlığına işaret etmesidir (30-36). Cihaz yalnızca tıp eğitimi almış personel tarafından kullanılmaktadır ve iki

veya üç vakalık öğrenme süresinin ardından kolaylıkla gerçekleştirilmektedir.Çalışma üniversitenin etik kurul onayı alındıktan sonra üniversite Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde gerçekleştirilmiştir.Çalışma grubu, gestasyonun 5-20. Haftaları arasında servikal preinvaziv hastalık riski düşük olan gebelerden oluşmaktadır.HPV enfeksiyonu öyküsü veya anormal Papsmear öyküsü olan kadınlar ve serviksten herhangi bir cerrahi girişim geçirmiş kadınlar,çalışmanın dışında bırakılmıştır.Kayıt yaptıran tüm gebelerin düşük riskli gebelikleri olduğu görülmüştür ve dikkatle seçilmiştir.Herhangi bir kronik veya immünsüpresif hastalığı olan veya herhangi bir şekilde lekelenme / dışı vaginal kanaması olan gebe kadınlar da çalışma dışı bırakılmıştır.İşlemin detayları ayrıntılı bir şekilde açıkladıktan ve bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra uygulamaya tabi tutulacak hastalar standart pelvik muayene için hazırlanmıştır.Aşırı mukus veya akıntının serum fizyolojik ile temizlenmesinin ardından kalibre edilmiş MHS cihazının uygulama tüpü vajinal spekulum içerisine sokulmuştur.Servikal os düzgün şekilde görünür hale getirildikten ve odaklandıktan sonra spektrofotometrik ölçümler yapılmıştır (29).Yaklaşık 1 dakika süren muayenenin ardından uygulama tüpü çıkarılmıştır.Ardından MHS uygulaması yapılan her gebe kadından Papsmear alınmıştır ve HPV tiplmesi için örnek alınmıştır.Papsmearler üniversitenin iki deneyimli jinekolo-patoloğuna gönderilmiş ve iki patoloğun da çalışma için bilgi sahibi olmamasına dikkat edilmiştir.Her ikisi de aynı sonucu veriyor ise, bu altın standart patolojik tanı olarak kabul edilmiştir.Patologlar arasında bir anlaşmazlık olursa, numuneler ek bir jineko-patolog tarafından değerlendirilmiştir.Tüm HPV genotiplendirme örnekleri değerlendirilmek üzere aynı özel akredite edilmiş laboratuara gönderilmiştir.HR-HPV veya MHS taraması pozitif olan kadınlara kolposkopi önerilmesine rağmen hiçbiri bu prosedüre razı olmamıştır.Bütün prosedürlerin tamamlanmasından sonra, kayıt yaptıran tüm gebeler deneyimleri hakkında bir anket doldurmuştur.Bu ön çalışma,gebeler ve düşük riskli gebe olmayan kadınlarda servikal hastalık için fizibilite değerlendirmeyi ve MHS taramasının sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamıştır.MHS ile ilgili daha önce yayınlanmış veriler karşılaştırma için kullanılmıştır.Kayıtlar ve veri toplama Haziran ile Eylül 2015 arasında gerçekleştirilmiştir.Verilerin karşılaştırılması için McNemar ve z-testleri, tüm istatistiksel analizler için SigmaStat 3.5 yazılımı kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Üniversitenin perinatoloji polikliniğine başvuran dahil etme / dışlama ölçütlerini yerine getiren toplam 91 gebe çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Tüm katılımcıların gebelik haftaları 5 ile 20 arasında olduğu görülmüştür. 7 hastada, PAP smear testi sonuçları, değerlendirme için hücrelerin yetersizliğini gösterdiğinden, bu nedenle bu hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Toplam 84 kişide değerlendirilebilir veriler toplanmış ve analiz edilmiştir. Kadınların yaş ortalaması 30(+/-)5.2 olarak hesaplanmıştır. Tablo-1'de hastaların özellikleri özetlenmiştir. Tüm gebelerde, PAP smear sonuçlarının riski düşüktür; Buna karşılık MHS taraması 6 hastada (% 7.1) yüksek risk oluşturmuştur. Bu MHS tarama sonucu Tablo-2'deki özgüllük açısından DeSantis ve arkadaşları tarafından 2006'da yayınlanan verilerle karşılaştırılmıştır (37). Gebe kadınlarda MHS'nin özgüllüğü, daha önce yayınlanan gebe olmayan kadınların verilerine göre anlamlı derecede daha iyi ($p < 0.01$) gibi gözükmektedir. Normal PAP smear sonucuna sahip gebe kadınlarda MHS'nin özgüllüğünün % 92.9 olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmaya katılan kadınlar yaş gruplarına ayrıldığında ve sonuçlar 2013'te Twiggs tarafından yayınlanan gebe olmayan kadın verileriyle karşılaştırıldığında, her iki yaş grubundaki çalışmamızda mevcut MHS özgüllüğünün belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür (Tablo-3) (29). MHS'nin spesifitesi 21-30 yaş grubunda sırasıyla % 97.4 ve % 88.4, 31 yaş ve üst grubunda % 88.4 olarak hesaplanmıştır. Yayınlanan verilerle doğru bir şekilde uyum sağlamak ve karşılaştırmak için, 19 ve 20 yaşlarındaki 2 hasta <30 yaş grubundan çıkarıldı ve bu belirli gruptaki kadınların sayısını 39'a düşürmüştür. Gebe çalışma grubumuzda yüksek riskli HPV (HR-HPV) pozitifliği oranı, Werner ve arkadaşlarının (38) elde ettiği normal PAP smear sonuçlarına sahip gebe olmayan kadınlarda mevcut HR-HPV verileri ile karşılaştırılmıştır. HR-HPV pozitifliğinin oranı çalışma grubumuzda sadece % 7.1 idi ve bu, Tablo-4'te ana hatları verilen Werner verilerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmamızda HR-HPV ve MHS taramaları sonuçları arasındaki ilişki de Tablo-5'de detaylandırılmıştır. MHS taraması; HR-HPV negatif 6 vakada yüksek riskli bulunmuşken, MHS taraması negatif olan 6 vakada ise HR-HPV testi pozitif çıkmıştır. Genel olarak kadınların % 92'si çoğunlukla prosedürden memnun kalmıştır. Buna neden olarak testin sonucunun hemen verilmesi olarak gösterilmiştir. Memnun kalmayan kadınların nedenleri ise; kanamaya sebep olma korkusu, düşüğe neden olma korkusu ve uygulama tüpünün nispeten büyük boyutlarının rahatsızlığa neden olması olarak belirtilmiştir. Anketin sonuçları Tablo-6'da özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, 20. gebelik haftasından önceki düşük riskli gebelerde servikal tarama amaçlı MHS teknolojisinin kullanımının etkinliğini araştırmıştır. Bu çalışmada bu teknolojinin, yüksek dereceli displazi tespiti için triyaj testi olarak kullanılması gibi bir başka olası kullanımı değerlendirilmemiştir (38). Bu çalışmada, gebelerdeki MHS taramasının sonuçları, yayınlanmış ilgili gebe olmayan kadın verileriyle karşılaştırılmıştır. Düşük riskli ve normal Pap smear sonuç grubu seçildiğinden, özgüllükler karşılaştırılmıştır. MHS, gebe kadınlarda özgüllük bakımından, gebe olmayanlara benzer sonuçlar veya daha iyi sonuçlar göstermiştir. Hiçbir yan etki bildirilmemiştir ve işlem iyi tolere edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu, hamile kadınlarda MHS teknolojisinin kullanımını değerlendiren ilk çalışmadır. Gebelerde serviks gebe olmayanlarla aynı değildir. Serviks büyür, yüzey kontürü yeniden şekillenir, vaskülarite artar ve endoservikal mukozası dışa döner (39).

Olgunlaşmamış metaplazi, bazal hücre hiperplazisi, desidualizasyon ve Arias-Stella reaksiyonu smearların yorumlanmasını zorlaştırmasına rağmen, hamilelerde morfolojik olarak servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), gebe olmayanlardakiler ile aynıdır (40). Dolayısıyla, bu çalışma ile riski düşük olan, kondilom öyküsü ve / veya CIN öyküsü olmayan ve normal Papanicolaou smear sonuçlarına sahip olan gebelerde MHS'nin ilk çalışması yapılmıştır. Gebe nüfusumuzdaki MHS özgüllüğü % 92.9 civarında saptanmış olup; hem DeSantis hem de Twiggs çalışmasında % 34-57 arasında (29,37) daha düşük bulunmuştur. Bu fark farklı yaş gruplarındaki özgüllüklerde dahi saptanmıştır. Transformasyon zonunun daha iyi görselleştirilmesi nedeniyle, MHS, gerçek negatif sonuçların saptanmasında daha iyi performans gösterebilmektedir ve bu da özgüllüğü arttırmaktadır. Servikal displazinin daha iyi tanınması ve belirgin görünmesi nedeniyle CIN'in saptanması için duyarlılığın da artabileceği söylenebilmektedir. Bu sonuçlar ile, gebelikte MHS teknolojisinin kullanımı ile gebe kadınlar gereksiz kolposkopiden korunmuş olabileceklerdir.

Çalışmamızdaki HPV prevalansı % 7.1 civarında bulunmuştur ve Twiggs tarafından yayınlanan veriler (prevalans % 40) ve Werner (prevalans % 33) verileri ile karşılaştırıldığında çok daha düşük bulunmuştur. (29,38)

Bu çok düşük HR-HPV pozitifliği, yüksek özgüllüğün göstergesi olabilir.

İyi görüntülenen ve HPV den etkilenmemiş bir serviksin MHS ile taranması, MHS teknolojisinin gerçek normali normal şekilde rapor etme olasılığını arttırmaktadır bu da çalışmamızdaki özgüllüğü arttırmaktadır.

Spesifitedeki bu fark, Werner ve arkadaşlarının (38) belirttiği gibi, neoplazi olmayan kadınların

alt genital bölgelerinde HPV enfeksiyonunun mevcut olabileceği ile açıklanabilmektedir. Ayrıca, MHS taramasında pozitif olan olguların, gebe çalışma grubumuzda HR-HPV pozitifliği olan olgularla aynı olmadığını gösterilmesi de ilginç olarak görülmüştür. Çalışmamızın hamileliğin ilk yarısında MHS için kabul edilebilirlik ve memnuniyet oranlarının oldukça yüksek (% 92) ve daha önce yayınlanan sonuçlarla uyumlu olduğu bulunmuştur. Ferris ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, kadınlar Pap smear yerine spektroskopi kullanımını % 81 desteklemiş; ancak sadece % 30.9'u spektroskopinin Pap smear'dan daha rahat olduğunu kabul etmiştir (31). Çalışmamızda memnuniyetsizliğin başlıca nedeni uygulama tüpünün büyük boyutlarıdır (olguların % 85'inde). İkinci ve üçüncü nedeni ise; kanama korkusu ve düşük yapma korkusudur. Öte yandan, kadınlar özellikle prosedürü takiben sonuçların hemen elde edilmesinden memnun olduklarını belirtmişlerdir. Kolposkopi HR-HPV pozitif ve MHS tarama pozitif vakalar için planlanmış olsa da, gebe kadınlardan hiçbiri prosedürü yerine getirme konusunda onay vermemiştir. Bu nedenle, çalışmada, özgüllük hesaplanırken altın standart olarak Pap smear sonuçlarına güvenilmek zorunda kalmıştır. HR-HPV insidansı düşük olan CIN için çok düşük riskli bir popülasyon seçmek, istatistikleri gerçekleştirirken hataların azaltılmasında yardımcı olabilir, ancak sonuçlarımız küçük örneklem sayısı ile sınırlanmıştır ve bizi genellemelerden çıkarmıştır. Sonuç olarak, MHS, düşük riskli hamile kadınlarda tarama amaçlı kullanılan, yeni, noninvaziv, hızlı, uygulanması kolay ve anında sonuç veren objektif bir testtir. Bu çalışma, gebe olmayan kadınlarda MHS'nin kullanılabilmesine ek olarak gebe kadınlardaki serviks taramasında MHS'nin fizibilitesini gösteren önceki raporları genişletmektedir. Bu grupta MHS'nin potansiyel rolü daha fazla incelenebilir, zira özellikle düşük gelirli ortamlarda servikal intraepitelyal neoplaziyi taramaya ve teşhis etmeye yardımcı olabilir.

TABLOLAR**TABLO-1:HASTA YAŞI VE GESTASYONEL YAŞ**

		SAYI	YÜZDE(%)
YAŞ	ORTALAMA	31 YAŞ	-
	ARALIK	19-45 YAŞ	-
	<30 YAŞ	41	%48.8
	31 YAŞ VE ÜSTÜ	43	%51.2
GESTASYONEL YAŞ	<10 HAFTA	12	%14.3
	>10 HAFTA	72	%85.7

TABLO-2:GEBE OLMAYAN KADINLARIN YAYINLANMIŞ DATALARI İLE GEBE KADINLARIN ÖZGÜLLÜKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

	DeSantis ve ark.- Özgüllük	Çalışma- Özgüllük	p
KİŞİ SAYISI	226	84	
GEÇERLİ PAPSMEAR	128	78	
YÜZDE	%56.6	%92.9	<0.001

TABLO-3:GEBE VE GEBE OLMAYAN KADINLARDAKİ YAŞA BAĞLI MHS ÖZGÜLLÜĞÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI

YAŞ	Twiggs ve ark.- Özgüllük- Normal(%)	Çalışma- Özgüllük- Normal(%)	p
21-30	%33.9(76/224)	%97.4(38/39)	<0.001
31 VE ÜSTÜ	%45.8(119/260)	%88.4(38/43)	<0.001

TABLO-4:MHS UYGULANAN VE NORMAL PAPSMEAR SONUCU OLAN HR-HPV POZİTİVİTESİ OLAN KADINLARIN YÜZDESİ

	Werner ve ark.	Çalışma	p
HR-HPV+(%)	11/33(%33.3)	6/84(%7.1)	<0.001

TABLO-5:GEBE KADINLARDA HR-HPV VE MHS TARAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

HR-HPV SONUCU	MHS SONUCU		
	NEGATİF	POZİTİF	
POZİTİF	6	0	6
NEGATİF	72	6	78
TOTAL	78	6	84

TABLO-6:GEBELERİN MHS TARAMASI HAKKINDAKİ MEMNUNİYET ANKETİNE VERDİKLERİ CEVAPLAR

	MEMNUN	MEMNUN DEĞİL	EMİN DEĞİL
YÜZDE(%)	92	6	2
ANA SEBEPLER(%)	*SONUÇLARIN HEMEN ELDE EDİLMESİ(%90) *PROSEDÜRÜN ÖNÜMÜZDEKİ İKİ YIL BOYUNCA ORTAYA ÇIKABİLECEK	*UYGULAMA ALETİNİN BÜYÜKLÜĞÜ VE RAHATSIZ EDİCİLİĞİ(%85) *KANAMA VE/VEYA DÜŞÜK KORKUSU(%60)	*GEBELİKTE SERVİKAL TARAMANIN GEREKLİ OLUP OLMADIĞI

DEĞİŞİKLİKLE	*İŞLEMİN
Rİ GÖSTERME	GERÇEKÇİLİĞİ
AVANTAJINA	HAKKINDA
SAHİP	ENDİŞELERİN
OLABİLMESİ(OLMASI(%2
%65)	

11-Kaynaklar

1-Vilos GA. The history of the papanicolaou smear and the odyssey of George and Andormache Papanicolaou. Obstet Gynecol 1998;91:479-83.

2-Papanicolau GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear, New York: The Commonwealth Fund, 1943:19-45.

3-The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A, December 12-13, 1988. Acta Cytol 1989;33:567-74

4-The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. Acta Cytol 1992;36:273-6

5-Kurman RJ, Soloman D. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. New York: Springer-Verlag, 1994;99:1-81.

6-Voorjis PG. Benign proliferative reactions, intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the

cervix. In: Bibbo M, ed. *Comprehensive Cytopathology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1997:161-230.

7-Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag, 1994:229-32

8-Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, ed. *New York: Springer-Verlag, 1994:245-9.*

9-zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 2009;48:5798-808

10-Human Papillomaviruses. Lyon, France: IARC, 2005

11-Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035-44

12-Castellague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-15

13-Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):177-85

14-Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS* 2010;118(6-7):422-49.

15-Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002;95:2145-51

- 16-Ostor AG. Natural history of CIN:a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92
- 17-Davey D,Cox JT,Austin M,Birdsong G,Colgan T,Howell L,Darragh T. Cervical cytology specimen adequacy:patient management guidelines and optimizing specimen collection. *J Low Gen Tract Dis* 2008;12(2):71-81.
- 18-Aydin Y,Atis A,Tutuman T,Goker N. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women.*Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(1):72-4.
- 19-Mc Intyre-Seltman K,Lesnock JL. Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35(4):645-58.
- 20-Syrjanen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 2010;118(6-7):494-509.
- 21-Fader AN,Alward EK,Niederhauser A,et al.Cervical dysplasia in pregnancy:multi-institutional evaluation.*Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2):113.
- 22-ACOG Practice Bulletin No.99:Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008;112:1419-44.
- 23-Van Calsteren K,Vergote I,Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy:diagnosis,management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(4):611-30
- 24-American Society for Colposcopy and Cervical Pathology,2013 Guidelines-Algorithms
- 25- Leo B. Twiggs,Nahida Chakhtoura,Edward J. Wilkinson,et al.Multimodal hyperspectroscopy as a triage test for cervical neoplasia:pivotal clinical trial results.*J Low Genit. Tract Dis.* 2010;14(3):256-63
- 26-Werner C. et al.Comparison of human papilloma virus testing and spectroscopy combined

with cervical cytology for the detection of high-grade cervical neoplasia. *J Low Genit. Tract Dis.* 2007;11(2):273-9

27-Daron G. Ferris et al. Women's responses to cervical interrogation by fluorescent and reflective spectroscopy. *J Low Genit. Tract Dis.* 2003;7(4):299-303

28-DeSantis T. et al. Spectroscopic imaging as a triage test for cervical disease: a prospective multicenter clinical trial. *J Low Genit. Tract Dis.* 2007;11(1):18-24

29-Twiggs LB, Chakhtoura NA, Ferris LC, Flowers LC, Winter ML, Sternfeld DR, et al. Multimodal hyperspectroscopy as a triage test for cervical neoplasia: Pivotal clinical trial results. *Gynecol Oncol* 2013;130:147–151

30-Alvarez RD, Wright TC, Optical Detection Group. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):281–9.

31-Ferris D, Lawhead R, Dickman E, Holtzapple N, Miller JA, Grogan S, et al. Multi-modal hyperspectral imaging for the noninvasive diagnosis of cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2001;5(2):65–72.

32-Agrawal A, Harrell T, Bambot S, Faupel M, Ferris D. Multimodal multispectral imaging of the cervix in vivo for the detection of neoplasia. In: Bearman GH, Bornhop DJ, Levenson RM, editors. *Biomarkers and biological spectral imaging*, 4259. , Proc SPIE; 2001. p. 68–74.

33-Mahadevan A, Mitchell MF, Silva E, Thomsen S, Richards-Kortum RR. Study of the fluorescence properties of normal and neoplastic human cervical tissue. *Lasers Surg Med* 1993;13(6):647–55.

34-Ramanujam N, Mitchell MF, Mahadevan A, Warren S, Thomsen S, Silva E, et al. In vivo diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using 337-nm-excited laser-induced fluorescence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(21):10193–7.

35-Ramanujam N, Mitchell MF, Mahadevan-Jansen A, Thomsen SL, Staerckel G, Malpica A, et

- al. Cervical precancer detection using a multivariate statistical algorithm based on laser-induced fluorescence spectra at multiple excitation wavelengths. *J Photochem Photobiol* 1996;64(4):720–35.
- 36-Nordstrom RJ, Burke L, Niloff JM, Myrtle JF. Identification of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) using UV-excited fluorescence and diffuse-reflectance tissue spectroscopy. *Lasers Surg Med* 2001;29(2):118–27.
- 37-DeSantis T, Chakhtoura N, Twiggs L, Ferris D, Lashgari M, Flowers L, et al. Spectroscopic imaging as a triage test for cervical disease: a prospective multicenter clinical trial. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11(1):18–24.
- 38-Werner CL, Griffith III WF, Ashfaq R, Gossett D, Wilkinson E, Raab S, et al. Comparison of human papilloma virus testing and spectroscopy combined with cervical cytology for the detection of high-grade cervical neoplasia. *Low Genit Tract Dis* 2007;11(2):73–9.
- 39-Fleury AC, Birsner ML, Fader AN. Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidence based review. *Minerva Ginekol* 2012;64(2):137-48.
- 40-Weismiller DG. Triage of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy. In *Colposcopy Principles and Practice: An integrated textbook and atlas* Ed's:Apgar, Brotzman, Spitzer. WB Saunders 2002, Philadelphia, USA p:391-411.