

T1310



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

SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLARIN TANISINDA KOLPOSKOPİ VE LEEP'İN KARŞILAŞTIRILMASI

T1310/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkut ÖZKUL

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphane

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Tayup ŞİMŞEK

"Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2000

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım da değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalı başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Bilal TRAK başta olmak üzere, hocalarım Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER, Sayın Doç. Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Doç. Dr. C. Gürkan ZORLU, tez danışmanım Sayın Yrd Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK'e ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızdaki tüm hemşire ve yardımcı personele teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erkut ÖZKUL

Antalya, 2000

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3 - 24
MATERYAL VE METOD	25
BULGULAR	26 - 31
TARTIŞMA	32 - 38
SONUÇ	39
ÖZET	40
KAYNAKLAR	41 - 45

GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri jinekolojik kanserler arasında gelişmiş olan ülkelerde over ve endometrium karsinomundan sonra üçüncü sırada yer almaktadır ve en sık postmenapozal dönemde görülmektedir (1). Serviks kanserini diğer jinekolojik karsinomlardan ayıran en önemli özelliği eksponansiel olarak gelişmekten ziyade kademe kademe ilerleyen karsinom olmasıdır. İnvaziv kanser evresine gelmeden önce serviksin prekanseröz lezyonları olarak uzun süre seyir göstermektedir.

Serviksin prekanseröz lezyonları uzun süre asemptomatik ya da semptomatik olarak seyir göstermektedir. Bu evrede yapılan klinik değerlendirme çoğunlukla normaldir. Ancak laboratuvar araştırma yöntemleri ile teşhis edilebilmektedirler. Bunlardan tarama yöntemi olarak kullanılan en önemlisi Pap smeardir. Ancak Pap smear yönteminin yanlış negatiflik oranı çok çeşitli faktörlere bağlı olarak % 15- 30 arasında değişiklik göstermektedir (2,3). Bu nedenle sensitivitesi düşük ancak yapılması kolay bir yöntemdir.

Günümüzde kolposkopi serviksin prekanseröz lezyonlarının değerlendirilmesinde klinikte kullanılan en önemli teşhis yöntemlerinden birisidir. Serviksin prekanseröz lezyonlarını taramada sensitivitesi % 80 - 95 arasında değişip, spesifitesi ise %30'un altındadır (4,5,6,7). Spesifitesinin düşük oluşu sebebiyle yetersiz bir tarama yöntemidir. Kolposkopinin daha çok referans hastanelerinde özel eğitim almış sınırlı sayıda klinisyen tarafından yapılabiliyor olması; aletin pahalı olması ve işlemin bütün hastalara yapılabilirliğinin zaman ve maliyet açısından zor oluşu rutin tarama yöntemi olarak kullanımını kısıtlamaktadır.

Kolposkopide biopsi serviks karsinomunun %80-85 geliştiği transformasyon bölgesindeki beklentisel alanlardan alınmaktadır. Ancak başta postmenapoze hastalar olmak üzere hormonal duruma göre transformasyon alanının yer değiştirmesi nedeniyle bu alanın kolposkopi sırasında gözlenemiyor olması da etkinliğini azaltan diğer bir dezavantajdır.

Bindokuzyüzseksenlerden itibaren serviksin premalign lezyonlarının teşhis ve tedavisinde soğuk konizasyonun yerine loop eksizyon prosedürü yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Genel anesteziye gerek kalmadan, lokal olarak ofis şartlarında yapılabilmesi, komplikasyonunun düşük olması, rekürrens az oluşu, kolay öğrenilebilir oluşu, ayrıca teşhis sonrası tekrardan hastaya ikinci bir tedavi gerektirmediği için sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde rutin uygulamada klinikte smear sonucu prekanseröz lezyon gelen hastalarda kolposkopi yapılmakta sonuca göre takip; soğuk konizasyon veya loop eksizyon yapılmaktadır.

Tüm yukarıdaki durumlar göz önünde bulundurulduğunda sınırlı sayıda klinisyen tarafından, sınırlı sayıda merkezde, ancak sınırlı sayıda hastaya yapılabilen, yanlış negatiflik oranı yüksek olan kolposkopiye alternatif olarak; kolay ve birçok kişi tarafından lokal olarak ofis şartlarında uygulanabilen, ikincil tedaviye gerek kalmayan, serviksteki transformasyon bölgesinin tamamen loop eksizyonla çıkarılması işleminin; serviksin prekanseröz lezyonlarının hem teşhisinde hem de tedavisinde kolposkopiye alternatiftir.

Bizde smear sonuçlarını referans kabul ederek, hastalarda kolposkopik biopsi ile direkt loop eksizyonu karşılaştırarak, ikisi arasındaki histopatolojik bulgular açısından korelasyonu değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

SERVİKSİN ANATOMİSİ

Uterus anatomik olarak corpus, istmus ve serviksten oluşmaktadır. Serviks uterusun vajenle komşu olan en alt kısmıdır. Anatomik konumu itibarı ile direkt çıplak gözle izlenmeye olanak verir. Serviks uterusun diğer kısımları ile birlikte müllerian kanaldan gelişir. Serviks yenidoğan döneminde 1-1.5 cm, yetişkin bir nulliparda ise 2.5-3 cm uzunluğa erişir. Portio vaginalis egzoserviks olarak da adlandırılır, anterior ve posterior vaginal fornikslere açılır.

Egzoserviks ise anterior ve posterior dudak şeklinde iki kısımdan meydana gelir. Anterior dudak posteriora nazaran daha kısadır. Egzoserviksin merkezini eksternal os oluşturur. Eksternal os uterusun istmusu ile servikal kanal (endoserviks) aracılığıyla bağlantılıdır. Serviksin fiksasyonu ise kardinal ligament ve sakrouterin ligamentle sağlanır. Arterial beslenmesini uterin arterin inen dallarından alır. Venöz drenajı arterial sisteme paraleldir. Lenfatik drenajı ise mukoza ve derin fibröz dokunun iki ayrı ancak birbirine paralel olarak eksternal iliak, hipogastrik, kommon iliak ve obturatuvar lenf nodlarına doğrudur. İnervasyonu ise pelvik otonom ve inferior hipogastrik pleksustandır.

SERVIKSİN HİSTOLOJİSİ

Serviks fibröz, muskuler ve elastik doku karışımından meydana gelir. Kolumnar ve squamöz epitel ile örtülür. Baskın olan doku tipi fibröz dokudur. Düz kas hücreleri serviksini % 15'ini oluşturur ve baskın olarak endoservikste bulunmaktadır.

A) Squamöz Epitel :

Egzoserviks ve vageni örten epiteldir. Ancak egzoserviksi döşeyen squamöz epitel vajendeki rete katlantılarından yoksundur. Görevi subepitelyal damar ve dokuları enfeksiyon ve travmaya karşı korumaktır. Üç tabakadan oluşur:

- a- Bazal(germinal) tabaka.
- b- Orta tabaka(stratum spinosum)
- c- Süperfisyal tabaka

Bazal tabaka: Bazal ve parabazal olmak üzere iki çeşit hücre tipi içerir. Bazal tabakanın majör fonksiyonu epitelyal rejenerasyondur. Bazal hücreler rezerv ya da kök hücre olarak görev görür. Parabazal hücreler ise aktif olarak replike olan hücrelerdir. Epitelyal doku büyüme faktör reseptörleri dominant olarak bu hücrelerde bulunur.

Stratum spinosum: Bu tabaka matür olan stoplazma volümü artmış intermediate hücrelerden oluşur.

Süperfisyal tabaka: Squamöz epitelin en fazla diferansiye olmuş kompartmanıdır. Daha yassı, volümü artmış ve membran keratinozomları ile bağlantılı hücrelerdir.

Reprodüktif periyotta squamöz epitelin yenilenmesi proliferasyon maturasyon ve desquamasyon şeklinde devam etmektedir. Epitelin yenilenmesi ise 4-5 gün süre almaktadır. Bu yenilenme süreci dışardan östrojen verilerek 3 güne kadar kısalabilmektedir.

Ösrojen reseptörleri bazal, parabazal ve intermediate hücre çekirdeklerinde bulunur ve endometriumunkine nazaran daha az siklik varyasyon gösterirler. Atrofik ve enflamasyonlu epitelde ösrojen reseptörleri azalır. Foliküler faz esnasında luteal faza oranla çok az oranda ösrojen reseptörü artarken progesteron reseptörleri foliküler fazda izlenmez ancak gebelikte ve luteal fazda parabazal hücrelerde progesteron reseptörleri izlenir.

Östrojen epitel proliferasyonu ve maturasyonunu artırırken progesteron inhibe eder. Yeni doğan döneminde egzoserviksin squamöz epiteli tamamen matür iken anneden gelen östrojenin ani olarak çekilmesi ile birlikte maturasyon durmaktadır. Menarşa gelindiğinde ise overlerden salınan östrojenin etkisi ile tekrardan maturasyon başlamaktadır.

B) Kolumnar Epitel:

Endoservikal kanalın gerek yüzeyi gerek müsin salgılayan glandüler yapıların içi tek katlı kolumnar epitel ile örtülür. Altında müsin salgılayan endoservikal gland yapılarına sahiptir.

Lenfoid Derive Hücreler: Serviksin egzo ve endoservikal epitel stromalarında mukozayı viral ve bakteriyal ajanlara karşı koruyan lokal immüniteden sorumlu T- lenfositleri ve makrofajlar bulunur.

TRANSFORMASYON ALANI

Stratifiye squamöz epitel ile endoserviksin kolumnar epiteli arasındaki sınıra squamokolumnar bileşke adı verilir. Morfogenetik olarak iki farklı squamokolumnar bileşke vardır.

a- Orijinal squamokolumnar bileşke

b-Fizyolojik squamokolumnar bileşke

Orijinal Squamokolumnar Bileşke: Yenidoğan döneminde egzoserviksi döşeyen squamöz epitel ile endoservikal kolumnar epitel arasındaki sınırdır. Doğumda bazı dişi fetuslarda serviksin yüzeyinde bir miktar müsin salgılayan kolumnar epitel mevcuttur ve bu da servikal ektopi görünümüne sebep olur.

Bir yaşından itibaren ise, serviks uzamaya ve büyümeye başladığında orijinal bileşke egzoservikse doğru kayar. Bu dönemde anneden geçen östrojenler de çekildiği için squamöz epiteldeki proliferasyon süreci de durur. Menarşa gelindiğinde uterusun ve serviksin artmış boyutuna bağlı olarak endoservikal kolumnar epitle beraber squamokolumnar bileşkenin de eversiyonu meydana gelir. Reprodüktif yaşamları boyunca çoğu kadında servikal ektopi bulunur ve ön dudakta daha fazla olmak üzere gebelikte iki kat daha artar. Servikal ektopi durumu progesterinli oral kontraseptif kullananlarda daha da artabilir.

Klinikte servikal ektopi birçok hekim tarafından çıplak gözle bakıldığında endoservikal gland yapısının pembe görüntüsünden dolayı epitel kaybı olan servikal erezyonla karıştırılır.

Menapoza kadar olan dönem boyunca östrojenin sebep olduğu vagen asidik ortamına bağlı olarak gelişen squamöz metaplazi sonucunda meydana gelen yeni squamokolumnar bileşkeye fonksiyonel (fizyolojik) bileşke adı verilir.

İşte neonatal orijinal squamokolumnar bileşke ile postpubertal fonksiyonel squamokolumnar bileşke arasındaki alana transformasyon bölgesi adı verilir. Serviksin transformasyon bölgesinin fizyolojisinin anlaşılması çok önemlidir. Çünkü serviksin prekanseröz lezyonlarının %80-85'i bu metaplazik transformasyon bölgesinden gelişir.

SQUAMÖZ METAPLAZİ

Metaplazi matür bir dokunun başka bir matür doku tarafından yer değiştirmesidir. Servikte squamöz metaplazi ise müsin salgılayan kolumnar epitelin yerini stratifiye squamöz epitelin almasıdır. Bu iki farklı mekanizma ile olmaktadır.

A) Squamöz Epitelizasyon: Yassı epitelin direkt olarak kolumnar epitel sınırını geçerek kolumnar epitel üzerinde gelişmesidir. Travma, enfeksiyon, kronik irritasyon, onarımı stimule ederek squamöz epitelizasyonda rol oynamaktadırlar. Kolumnar glandların squamöz epitelce üzerinin örtülmesi sonucu tıkanan gland yapılarında Nabothi kisti denen oluşumlar meydana gelir. Bu süreç elektrokoter ve krioterapi gibi tedavi yöntemleri ile hızlandırılabilir.

B) Squamöz Proplazi: Transformasyon alanının esas fonksiyonunu sağlayan kolumnar epitelin squamöz epitel tarafından yer değiştirmesi ile meydana gelir. Kolumnar rezerv hücrelerinin immatür squamöz epitele diferansiasiyonu ile oluşur. Daha sonra bu hücreler matür yassı epitele dönüşürler. Diferansiasyonun çeşitli faktörlerce etkilenmesi ile serviksin neoplastik lezyonları oluşur.

SERVİKSİN PREKANSERÖZ LEZYONLARI

Terminoloji ve Tarihçesi

Bindokuzyüztüzdä ilk olarak Broders'in servikte karsinoma insitu terimini kullanmasından günümüze değin serviksin prekanseröz lezyonları ile ilgili terminoloji özellikle son kırk yılda oldukça değişmiştir. Serviksin invaziv kanserinin preinvaziv olarak insitu karsinom evresinden geliştiğinin gösterilmesinden sonra birçok klinik ve histopatolojik çalışma yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda normal squamöz epitel ile karsinoma insitu yelpazesi arasında birtakım epitelyal değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bu epitelyal değişiklikler epitelin katlarının tutulum derecesine göre hafif displazi, orta derecede displazi ve ağır derecede displazi olarak sınıflandırılmış ve bu lezyonlara yaklaşım bir süre bu şekilde devam etmiştir.

Ancak pratikte birçok klinisyen displazilerin reversible olduğunu düşünerek bu lezyonları hafife almış lezyonları takip etmişlerdir. İlave klinik faktörler olduğunda tedavi etmişlerdir. Karsinoma insitu saptandığında ise daha ciddiye alınmış ve histerektomi gibi daha agresif tedavilerle sonuçlandırmışlardır. Pratikte bir çok patolog ağır derecede displazi ile insitu karsinomun ayırımını tam olarak yapamamıştır. Bundan sonraki çalışmalarda biyolojik olarak gerek displazilerin gerekse insitu karsinomun benzer şekilde epitelde anormal nükleer içerikli aneuploid DNA proliferasyonu olduğunun gösterilmesinden sonra displazi teriminin yerini neoplazi terimi almıştır. Bunun ardından hafif displazi CIN (Servikal İntraepitelyal Neoplazi) 1, orta derecede displazi CIN 2, ağır derecede displazi ve karsinoma insitu ise CIN 3 olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır.

Son yirmi yılda serviksin prekanseröz lezyonlarının etiolojisinin yavaş yavaş ortaya çıkması ile birlikte HPV' nin sebep olduğu koilositotik atipi, yassı kondilom gibi terimler de kullanılmaya başlanmıştır. Bu da kavram kargaşasına yol açmıştır. Erken evre CIN lezyonlarının koilositotik atipi ile benzer olduğunun anlaşılması, erken evre CIN lezyonlarının benzer HPV (Human Papillom Virüs) tipleri ile, invaziv karsinom ve ileri evre CIN lezyonlarının farklı HPV tiplerince oluşturulduğunun gösterilmesinden sonra ise en son Bethesda sistemine göre CIN 1 ve HPV'ye bağlı koilositotik değişiklikler L-SIL; CIN 2 ve CIN 3 ise H-SIL olarak sınıflandırılmışlardır (Tablo 1).

Tablo 1: Displazi, CIN ve SIL kavramlarının karşılıklı dağılımları.

Hafif Displazi	CIN I	L-SIL
Orta Derecede Displazi	CIN II	H-SIL
Şiddetli Displazi / Karsinoma İn situ	CIN III	H-SIL

H-SIL (Yüksek Grade Squamöz İntraepitelyal Lezyon) sıklıkla aneuploidik olan gerçek intraepitelyal neoplazilerdir ve tedavi edilmezlerse invaziv karsinoma ilerleme potansiyelleri yüksektir. H-SIL lezyonları nükleus stoplazma oranları artmış bazal hücre proliferasyonudur. L-SIL'in tersine heterojen tipte HPV'ye bağlı olmayıp Tip 16, 18, 45 ve 56 gibi onkojenik tipte HPV virüsü ile ilişkilidirler.

L-SIL (Düşük Grade Suquamöz İntraepitelyal Lezyon) ise heterojen olarak anogenital sistemde kondilomatöz lezyonlar yapan 22 farklı tipte HPV ile ilişkili olan; prodüktif seyreden; diploid veya poliploidik DNA içerikli; stoplazmada kavitasyon yapabilen lezyonlardır. Gerek L-SIL gerekse H-SIL lezyonlarında HPV prevalansı %90'dır. L-SIL'de lezyonlar

prodüktif olup HPV DNA'sı konak DNA'sına entegre değildir. H-SIL'de ise HPV DNA'sı konakçının DNA'sına entegredir, epizomal değildir.

PREVALANS

Günümüzde ilk cinsel ilişki tecrübesinin dünya genelinde erken yaşta başlaması ile birlikte SIL lezyonlarının görülme yaşı ve yaş gruplarına göre dağılımı da değişmektedir.

Bindokuzyüzseksenlerde smear sonuçlarına göre %2-3 oranında görülen SIL lezyonları günümüzde %5-6 oranlarına ulaşmıştır (8,9). L-SIL lezyonları 1980'lerde 25-30 yaşlarında sık görülürken ilk cinsel tecrübenin 16-17'li yaş grubuna inmesi ile L-SIL lezyonları 19-30 yaş grubunda sık görülmeye başlamıştır. Kırkbeş-elli yaş grubunda sık görülen H-SIL lezyonları da 35-50 yaşlarında sık görülmeye başlamıştır (10). Görülme sıklığı taranan popülasyonun etnik farklılığı, kültür farklılığı ve tarama yöntemine göre değişmektedir.

ETİYOLOJİ

Servikal prekanseröz lezyonların etiyolojik risk faktörleri serviksın invaziv karsinomu ile aynı hastalık grubunun farklı spektrumları olduğu için benzerlik gösterir. SIL lezyonlarında etiyolojik ajan olarak suçlanan faktörler çok sayıda seksüel partner, erken yaşta ilk cinsel ilişki, ileri parite, erken yaşta ilk gebelik, sigara, oral kontraseptifler, HPV ve HSV (Herpes Simpleks Virüs) enfeksiyonları, immün yetmezlik ve nütrisyonel faktörler sayılabilir.

HPV ENFEKSİYONU

Bindokuzyüzseksenlerde ilk olarak HPV ile invaziv servikal karsinomlar arasında ilişki olabileceğinin gösterilmesinden sonra biyolojik, histopatolojik ve epidemiyolojik olarak HPV ile servikal karsinomlar ve prekanseröz lezyonları arasındaki ilişki ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (11,12,13,14). Papilloma virüs papova virüs ailesinden 72 kapsomerden oluşan ikozohedral bir kapsül içinde çift sarmal bir DNA virüsüdür. Enfekte ettikleri konağa göre isimlendirilirler. Epitelyotropik virüslerdir ve epitel ile müköz membranları tutma eğilimindedirler. Enfekte ettikleri epitelde papilloma olarak adlandırılan karakteristik benign epitel proliferasyonuna neden olurlar. Bu epitelyal proliferasyonlar bazı şartlar altında malign dönüşüm potansiyeline sahiptirler. HPV viral genomu başlıca üç bölgeye ayrılır.

- 1) **Late region:** Enfeksiyöz viral partiküllerin montajında kullanılan yapısal proteinlerin sentezi ile ilgilidir.
- 2) **Early region:** Viral replikasyon ve onkojenlerle ilgili proteinleri kodlarlar.
- 3) **URR (Upstream Regulatory Region):** Virüsün yaşamında regülatör fonksiyonları yürütür.

Günümüzde Southern Blood, Polimeraz Zincir Reaksiyonu gibi yöntemler ile HPV'nin kapsül antijeni olan L1 ve L2'ye karşı antikolar kullanılarak HPV tiplmesi yapılabilmektedir. HPV'nin E6 ve E7 proteinleri ise malign transformasyondan sorumludurlar.

Toplam olarak yetmiş yakın HPV tipi mevcuttur. Bunlardan yirmi iki tanesi anogenital sistemde HPV enfeksiyonu yaparlar. Anogenital sistemde yaptıkları enfeksiyon tiplerine göre üç farklı onkojenik risk grubuna ayrılırlar.

1. **Düşük riskli grup:** HPV 6,11,42,43,44' ü içerir. Anogenital sistemde kondiloma akimünata lezyonlarına sebep olurlar. Bazen L-SIL'le ve nadiren de H-SIL ile ilişkilidirler. Ancak hiçbir zaman invaziv karsinomla ilişkili değildir(15).
2. **Orta derecede riskli grup:** HPV tip 31, 33, 35, 51, 52, 58, 66'yı içerir. Bu grup bütün SIL lezyonları ile ilişkilidir, bazen de invaziv karsinomla ilişkilidirler (15).
3. **Yüksek riskli grup:** Tip 16, 18, 45, 56'yı içerir. En çok invaziv serviks karsinomu ile ilişkilidirler (15).

Günümüzde SIL lezyonlarında HPV tiplmesi sensivitesi farklı birçok yöntem tarafından ve farklı popülasyonlarda yapıldığı için birbirinden farklı yüzdeler çıkabilmektedir. Genel olarak L-SIL lezyonlarında HPV heterojen olup her üç grup ile de ilişkili bulunurken H-SIL ve invaziv karsinom grubu ise daha çok yüksek riskli HPV grubu ile ilişkili bulunmuştur.

H-SIL ve invaziv servikal karsinomlarda en sık görülen tip ; HPV 16 iken squamöz hücreli karsinomda %35-55, adenokanserlerde %30-35 oranında görülürler. HPV 16 ayrıca düşük gradeli ve benign servikal lezyonlarda %30 oranında görülebilmektedir. HPV 18 ise HPV 16'nın tersine SIL lezyonlarının %5'inde, invaziv karsinomda %20-25 oranında izlenmektedir (15). Adenokanserlerde ise tip 16'ya göre daha sık izlenmektedir. HPV tip 18'in SIL lezyonlarında az görülmesi, invaziv olgularda sık görülmesi bu tipin çok virülan olup, bu tipte enfekte prekanseröz lezyonların hızlı ilerlediğini düşündürmektedir. Nitekim yapılan klinik çalışmalarda invaziv karsinomlu HPV tip 18'li olguların yaşlarının genele göre 10-12 yaş daha genç olduğu saptanmıştır (16). HPV Tip 18 SIL lezyonlarında tedavi sonrası nüks daha sık izlenmektedir.

Sitolojisi negatif olup bir yılın sonunda invaziv karsinom gelişen kadınlarda HPV 18'e tip 16'dan üç kat daha fazla rastlanmaktadır (15).

HPV ENFEKSİYONUNUN AŞAMALARI

Latent enfeksiyon: Virüs ilk olarak cinsel ilişki ile oluşan mikrotravmalar ile epitelin bazal hücrelerini enfekte eder. Bazal hücre DNA'sına entegre olmadan epizomal olarak virion üretmeden canlı kalır. Bu evrede hücrelerde sitopatik etki yapmadığı için sitolojik ve histopatolojik olarak saptanamaz sadece PCR gibi DNA görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir.

Prodüktif dönem: Virüs DNA'sı konağın DNA'sına entegre olmadan replikasyona başlar ve virionlar üretmeye başlar. Bazal hücre hiperplazisi ile birlikte hücrelerde yaptığı sitopatik etki vertikal olarak intermedier ve yüzeyel hücrelerde de görülür. Bu hücrelerde yaptığı etkiler ise akantosis, stoplazmik vakualizasyon, nükleer atipi ve multinükleasyondur.

HPV DNA'sı konağın epitel DNA'sına entegre olduğunda ise virüs genomunun E6 ve E7 proteinleri sayesinde tümör supressör genlerin otonom kontrolü kaybolmakta ve malign transformasyon başlamaktadır. Virüs DNA'sının konağın DNA'sına hangi faktörlerce ve nasıl entegre olduğu günümüzde tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Onkojenik tip 16 ve tip 18 SIL lezyonlarının neden bazı kadınlarda stabil seyrederken bazılarında malign transformasyona uğradığı henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Diğer Etiyolojik Faktörler :

a) **Erken yaşta cinsel ilişki:** Özellikle menarşa yakın dönemde cinsel ilişkiye başlayan grupta riskin yüksek olduğunu savunan

çalışmaların yanında arasında herhangi bir ilişki saptayamayan epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur(17,18).

b) **Seksüel partner sayısı:** SIL lezyonları ile fazla seksüel partner sayısı arasında yapılan çalışmalarda kullanılan biyolojik testler her ne kadar farklı tipte testler olsa da on'dan fazla sayıda seksüel partneri olanlarda SIL riskinin; persiste SIL riskinin ve malign transformasyon riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (19,20). Yapılan bir çalışmada ise çok sayıda cinsel partnerden ziyade erkek partnerin daha önceki partnerlerinin sayısının riski daha da arttırdığı saptanmıştır (17).

c) **Sigara:** Beş yıldan fazla sigara içen kadınlarda SIL lezyonları iki kat daha fazla izlenmektedir. Sigaranın içindeki kimyasal maddelerin epiteldeki immüniteden sorumlu Langerhans hücrelerinin fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir.

d) **Oral kontraseptifler:** Altı yıl ya da daha fazla süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda SIL lezyonları iki kat daha fazla izlenmektedir. Bu etkisi de şu şekilde açıklanmaktadır. Oral kontraseptiflerin kolumnar epitelin eversiyonu hızlandırarak immatür metaplazik epitelin karsinojenlere maruz kaldığı süreyi arttırdığı düşünülmektedir. Oral kontraseptiflerin içindeki bazı hormonların özellikle beta östradiolün HPV E6 ve E7 proteinlerinin transkripsiyonunu artırdığı gösterilmiştir (21). Yine oral kontraseptiflerin sebep olduğu folat eksikliğine bağlı olarak epitelde megaloblastik değişiklikler olduğu gözlenmiştir (15).

e) **Parite:** Altı ya da daha fazla doğum yapanlarda serviks karsinomu üç kat daha fazla izlenmektedir. Artan paritenin gebelikteki nütrisyonel etkisi sebebiyle; ayrıca progesteronun serviks ve HPV replikasyonu üzerine olan etkileri nedeniyle malign transformasyona sebep olduğu düşünülmektedir.

Herpes Simpleks Virüs:

HSV ile serviks karsinomu ve prekanseröz lezyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda biopsi ve smear incelemeleri sonucunda virüse ait partiküller doku hücrelerinde izlenememiş sadece HSV virüsüne karşı oluşan antikor titreleri tespit edilmiştir (22,23). 1980'lerde HSV ve servikal karsinom ilişkisi için yapılan yoğun çalışmalar sonucu pekanseröz lezyonlu kadınların %40-60'ında; servikal invaziv karsinomluların %35-50'sinde HSV tip 2'ye karşı antikorlar yüksek bulunmuştur (24). Ancak günümüzde HSV ile serviks karsinomu arasında direkt ilişki saptanamamıştır. Günümüzde HSV'nin patogeneizde sadece bir kofaktör olabileceği düşünülmektedir (25).

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

SIL lezyonları anormal hücre proliferasyonu, maturasyonu ve sitolojik atipi ile karakterizedirler. Sitolojik anormallikler ise hiperkromatik nükleus, anormal kromatin dağılımı, nükleer pleomorfizm ve artmış nükleus stoplazma oranıdır. SIL lezyonlarında esas olan belirleyici nükleer atipidir.

L-SIL koilositotik atipi ve CIN I lezyonlarından oluşur. Hipoöstrojenimiye bağlı atrofik değişiklikler ve G.vaginalis ve T.vaginalis gibi enfeksiyöz ajanlarla enfeksiyon sonucu smear veya biopsilerde stoplazmik vakualizasyon görülebilir. Bu da L-SIL ile karıştırılabilir. Ancak bunlarda L-SIL'den farklı olarak nükleer atipi yoktur.

H-SIL lezyonları da immatür metaplazi ve atrofiye bağlı değişikliklerle karışabilmektedirler. İmmatür metaplazide de epitelin bütün katları nükleus stoplazma oranı artmış parabazal hücrelerle kaplanmıştır. Ancak H-SIL'den farklı olarak anormal mitotik figürler içermemektedirler.

Servikse SIL veya farklı sebeplerle yapılan lazer, LEEP gibi işlemler sonrası onarıma bağlı hücresel değişiklikler de SIL lezyonları ile karışabilmektedirler. Onarım sürecindeki epitelde de epitelin alt kısmını tutan atipik bazal hücreler gözlenebilir ancak bunlarda nükleer atipi bulunmaz.

H-SIL lezyonları ile karışabilen diğer bir durum ise atrofiye bağlı epitel değişiklikleridir. Atrofi sonucunda nükleus stoplazma oranı artmış bazal ve parabazal hücreler izlenebilirler. Fakat nükleer pleomorfizm ve polarite kaybı gözlenmez.

L-SIL İLE H-SIL'İN AYIRICI ÖZELLİKLERİ

Özellik	L-SIL	H-SIL
HPV Tipi	Herhangi bir anogenital HPV	Sıklıkla tip 16,18,46,56
Koilositoz	Sıklıkla mevcut	Nadiren mevcut
Ploidi	Sıklıkla diploid veya poliploid	Aneuploidik
Anormal Mitotik Figür	Yok	Sıklıkla var
Mitotik Hücre Dağılımı	Alt 1/3	Üst 2/3

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

SIL lezyonları ön dudakta arka dudaktan iki kat daha fazla sıklıkla görülürler. Yan dudaklarda ise nadiren gözlenirler. SIL lezyonları transformasyon bölgesinde squamokolunar birleşim yerinden başlarlar %80-85 oranında bu bölgeden kaynaklanırlar. Nadiren de egzoservikten

başlangıç gösterirler. SIL'lerin %10-15'i squamokolumnar bileşkeyi kapsamadan sadece endoservikte yerleşim gösterirler (26,27). Genelde sadece egzoservikte bulunan SIL lezyonları L-SIL'dir ve multifokaldirler. Endoservikal kanala doğru ilerleme gösteren SIL lezyonları ise genelde H-SIL lezyonlarıdır.

Servikal prekanseröz lezyonların birbirine dönüşümleri ve ilerleme potansiyelleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. L-SIL lezyonlarının %43 - 62 oranında gerilediği, %22 - 67 oranında persiste ettiği, %9 - 16 oranında ise ilerlediğini; %1 - 2 oranında ise inaziv karsinoma dönüştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (28,29,30,31). İleri evre SIL lezyonlarına geçişin daha çok 30 ile 35'li yaşlarda olduğu; bunun da daha çok onkojenik tip HPV virüslerinde sık olduğu bildirilmektedir (32). H-SIL lezyonlarında ilerleme ve persiste etme oranları daha yüksektir. Yine CIN 3'de gerileme oranı %15-30; invazyona geçiş %12-40 arasında değişmektedir. İlerleme süreleri ise CIN 1'den CIN 3'e geçişte ortalama ellisekiz ay; CIN 2'den CIN 3'e geçişte ortalama 2 yıldır. İnsitu karsinomdan invaziv karsinoma ortalama geçiş süresi ise 10 yıldır (15,29).

SERVİKAL PREKANSERÖZ LEZYONLARIN TEŞHİSİ

SİTOLOJİ

Sitoloji tarama programlarında serviks ve alt genital traktüs ile ilgili anormallikleri saptamada klinisyene ipucu veren bir yöntemdir. Smear; spatulası ve fırçası ile transformasyon bölgesinden, posterior forniksten ve endoservikal kanaldan alınır. Alkol ile fiksasyonu takiben preparat sitolog ve sitopatolog tarafından incelenir. Smear testinin yanlış negatiflik oranı birçok seride %15-30 arasında

değişmektedir. Sitolojik sınıflama en son Bethesda sistemine göre yapılmaktadır. Buna göre üç tip bulgu saptanmaktadır.

a- Normal sınırlarda smear

b- Önemi belirsiz atipik yassı epitel hücreleri

c- 1- Düşük derecede squamöz intraepitelyal lezyonu
düşündüren hücresel değişiklikler

2- İleri derecede squamöz intraepitelyal lezyonu
düşündüren hücresel değişiklikler.

Sitolojinin amacı serviks karsinomlarının teşhisi olmayıp serviksin premalign lezyonlarının erken teşhisidir. Yani smear kanser için değil prekürsörleri için bir tarama yöntemidir.

KOLPOSKOPİ

Serviksi 6 ile 40 kat büyüterek direkt gözlemeye yarayan çift gözlü bir mikroskoptur. Kolposkopi smearin tersine bir labaratuvar yöntemi olmayıp, klinik bir yöntemdir. Dokudaki metabolik ve biyokimyasal değişiklikleri yansıtan terminal vasküler ağdaki değişimleri değerlendirir.

Hasta litotomi pozisyonunda önce vulva ve vagen girişi değerlendirildikten sonra serum fizyolojik ile serviks silinir ve önce lökoplaki alanları değerlendirilir. Daha sonra %3'lük veya % 5'lik asetik asit servikse uygulanır. Asetik asitin uygulanmasının nedeni; Asetik asitin nükleus ve stoplazmadaki proteinleri koagüle etmesidir. Anormal epitelde yüksek nükleer dansite ve yüksek konsantrasyonda protein vardır. Işık koagüle olmuş epitelten geçemez ve normalde pembe renkte gözükmesi gereken epitel beyaz renkte izlenir. Kolposkopik gözlem sırasında serviks iyotla da boyanabilir. Normal serviks epiteli iyotla boyanmayı takiben

içindeki glikojenden dolayı kahverengi-siyah izlenir. Anormal epitelde tüketim fazlalığından dolayı glikojen azalacağı için iyotla boyandığında beyaz izlenir. Schiller testi de denilen bu testin yanlış negatiflik oranı yüksek olduğu için günümüzde sık kullanılmamaktadır.

Genel olarak kolposkopik görünüm normal, anormal ve başarısız olarak değerlendirilir. Kolposkopide üç alan incelenmelidir; orijinal squamöz epitel, kolumnar epitel ve ikisi arasındaki birleşim yeri. Kolposkopide squamöz epitel pembe renkli görülür, mukus salgılayan epitel gland ağızları ve nabothi kistleri içermez. Kolumnar epitel ise tek sıralı mukus salgılayan epiteldir, endoservikse doğru uzanır, yüzeyi irregülerdir. Uzun stromal yarıklar ve papillalar içerir. Glikojen içermez ve asetik asit sonrası üzüm salkımı şeklinde izlenir. Squamokolumnar birleşim yeri ise ikisi arasındaki bileşkedir ve servikal karsinomların başlangıç yeri olması sebebiyle önem kazanır.

Anormal Kolposkopi Bulguları

Lökoplaki: Asetik asit uygulanmadan önce beyaz renkte izlenen alanlardır yüzeyden kabarık hiperkeratoz alanlarıdır. Transformasyon alanı dışında da izlenebilir.

Aseto -white epitel: Asetik asit uygulanmasını takiben nükleer dansite sebebiyle anormal epitelin beyaz renkte izlenmesidir.

Punktasyon: Damarlanması artmış epitelde damar kapillerlerinin vertikal kesitlerinin peteşi tarzında görülmesidir.

Mozaisim: Epitelde kapiller kıvrımların artmasına bağlı olarak karşıdan bakıldığında damar kesitlerinin karo taşı gibi görünmesidir.

Atipik damarlanma: Damarlanması artmış ve anormal damarlanma yapısı olan tümöral epitelde virgül vb. şekilde atipik damarlanma

gözlenmesidir ve ileri evre SIL hatta invaziv karsinom lehinedir. Başarısız kolposkopi ise transformasyon alanının tam olarak gözlenemediği durumlar için kullanılır. Özellikle postmenapozal kadınlarda daha fazla olmak üzere transformasyon alanı servikal kanalın içine doğru yükseldiği için %10 ile %15 oranında izlenemeyebilir. Bu durumda endoservikal küretaj hatta konizasyon gibi daha agresif yöntemler kullanmak gerekebilir. Kolposkopi eğitilmiş personelce özel aletlerle yapılan pahalı bir tarama yöntemidir. Spesifitesi %30'un altındadır. Yani tarama için hem kötü hem de pahalı bir yöntemdir. Asetik asit uygulanmasını takiben pek çok benign durumda da neoplastik olamayan aseto-white alanlar izlenebilir. Endoservikal kanal her zaman gözlenemediği için yanlış negatiflik oranı da artabilir.

SERVİKOĞRAFI

Serviks herhangi bir sağlık personeli tarafından asetik asit ile temizlendikten sonra 35 mm'lik bir kamera ile serviksin fotoğrafı çekilir ve bir kolposkopi merkezine gönderilerek transformasyon alanı değerlendirilir. Biopsi alınamaz sensitivitesi %82-90 arasında değişmektedir (33)

ENDOSERVİKAL KÜRETAJ

Endoservikal kanalda yeni squamokolumnar bileşkenin üstündeki olası bir anormalliğin saptanması için yapılır. En önemli kusuru doku parçalarının elde edilmesinin zorluğudur. Epitelin stroma ile ilişkisini saptamak zordur. Diğer olumsuz bir faktör ise ağırlı bir işlem oluşudur.

MİKROKOLPOHİSTEROSKOPI

Endoservikal epitelin daha iyi izlenmesi için kullanılan bir yöntemdir. Doku waterman mürekkebi ile boyandıktan sonra mikro kolpohisteroskopi ile gözlenir. Ayrıca histeroskopi için de kullanılır.

LEEP

Son on yılda popüler olmaya başlayan daha önce tedavi amacı ile kullanılıp günümüzde hem tedavi hem de teşhis amacı ile kullanılan transformasyon bölgesinin loop diatermi kullanılarak çıkartılması işlemidir. Yapılan bir çok seride smear sonucuna göre LEEP eksizyonun sensitivitesi %60 - 95 (34,35) arasında değişmektedir. Lokal olarak uygulanır olması eğitiminin kolay olması, pratisyen hekimlerce de uygulanabilir olması doku derinlik ve genişliğinin uygulayan tarafından kolayca değiştirilebilir olması avantajlarıdır.

SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLARIN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Günümüzde SIL lezyonlarının hangisinin gerileyeceği hangisinin persiste edeceği ya da hangisinin ilerleme göstereceğini belirleyen objektif bir test yoktur. Bazı klinisyenler lezyonun derecesine bakmaksızın bütün prekanseröz lezyonların tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Günümüzde SIL lezyonlarının patogenezinin daha da açığa kavuşması ile birlikte L-SIL lezyonlarının düşük riskli HPV virüslerince oluşturulduğu ve ilerleme potansiyellerinin az olması sebebiyle sadece takip edilmesi yönünde eğilim daha ağır basmaktadır.

H-SIL lezyonları ise daha çok onkojenik tipte HPV virüslerince oluşturulduğu için ve ilerleme potansiyelleri daha fazla olduğu için loop eksizyon, laser konizasyon veya kriyoterapi gibi yöntemlerle tedavi edilmeleri görüşü yaygındır.

Kriyoterapi

Servikse uygulanabilen çeşitli boylarda özel problarla karbondioksit veya azot dioksit gazları kullanılarak egzoserviksin ani ve hızlı bir şekilde düşük ısı derecelerinde dondurulması işlemidir. Ani ısı kaybına bağlı olarak hücreler organelleri ile beraber kristalize olur ve ortaya çıkan lizozomal enzimler dokuda yıkıcı etkiye sebep olurlar. Doku iyileşmesi on ile on iki hafta kadar sürer. İşlem sonrası vajinal akıntı oluşur. İşlemin rekürrens ve başarısızlık oranı %8-25 arası değişmektedir (36).

Laser ile Vaporizasyon

Karbondioksit lazer kullanılarak laser ile buharlaşma yapılarak doku harabiyeti sağlanır. Lazer kullanıldığı için doku derinliği ve genişliği daha kolay sağlanır. Ancak ağırlı ve pahalı bir yöntemdir. Komplikasyon oranı da kriyoterapiye nazaran daha fazladır. SIL lezyonlarının tedavisinde % 90 - 95 oranında kür oranı mevcuttur. (33)

Konizasyon

Konizasyon bistüri, elektro koter ya da karbondioksit lazer ile yapılabilir. Uzun yıllar CIN tedavisinde standart tedavi konizasyon olmuştur. Kolposkopinin yaygın olarak kullanılmaya başlaması ile birlikte görerek yapılan tedavi yöntemleri kullanıma girmiştir. Endoservikal kanala uzanım gösteren ancak biopsi ya da kolposkopi ile yeterince değerlendirilemeyen lezyonlarda; kolposkopisi negatif ancak sitolojisi

devamlı SIL gelen olgularda; sitoloji kolposkopi ya da biopsisi invaziv lezyon lehine olan olgularda; endoeservikal küretajın prekanseröz ya da kanseröz lezyon belirtmesi durumunda; sitoloji veya kolposkopide anormal glandüler lezyon bulunan olgularda konizasyon yapmak gerekmektedir. İşlem sırasında derinlik 5 mm alınan olguların %95 - 98'inin tedavi edildiği gözlenmiştir (33).

Soğuk konizasyon ile lazer konizasyon ve loop konizasyon işlemini karşılaştıran bir çok klinik çalışma mevcuttur. Soğuk konizasyonda intraoperatif ve geç kanama komplikasyonu; Servikal stenoz ve enfeksion oranları LEEP konizasyona göre daha fazladır. Servikal yetmezlik oranı da soğuk konizasyonda daha fazladır. İşlem sonrası nüks oranları ise farklılık göstermemektedirler.

Elektrokoagülasyon Diatermi:

Egzoserviksteki lezyonların elektrokoter ile yakılmasıdır. Ağrılı bir işlem olduğu için bazen genel anesteziye ihtiyaç duyulabilir. Tedavi oranları %80 - 95 arasında değişmektedir (33). Günümüzde kullanımı azalmıştır.

Loop Elektrocerrahi Eksizyon İşlemi (LEEP)

1980'lerden itibaren popüler olmaya başlayan bir işlemdir. Egzoserviksteki lezyonun çelik elektrodlar kullanılarak loop diatermi ile çıkarılmasıdır. Hastaya ilk vizitte teşhis hem de tedavi yöntemidir. Komplikasyon oranı soğuk ve lazer konizasyona göre daha azdır. Tedavi etkinliği %60 - 95 (34,35) arasında değişmektedir. Loop uygulamasının şaşırtıcı tarafı ise mikroinvaziv karsinom sayısının bu işlemle artmasıdır.

Histerektomi

H-SIL lezyonlarının tedavisinde sıklıkla başvuru olan bir metoddur. Ancak konvansiyonel olarak endikasyonu sınırlıdır. Rekürrens oranı %1 kadardır. Nüksler genelde vaginal SIL lezyonlarında izlenir. Diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha agresif bir tedavi yöntemidir. Ayrıca komplikasyon oranı da diğer tedavi yöntemlerine göre oldukça fazla ve daha ciddidir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak 2000 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine çeşitli sebeplerle başvurmuş rutin kontrolleri sırasında tarama amacıyla servikal smear alınıp sitolojisi L-SIL ya da H-SIL gelen 60 hasta dahil edildi. Ardışık olarak tek rakamlı hastalara kolposkopik biopsi + Endoservikal küretaj; çift rakamlılara direkt loop eksizyon + Endoservikal küretaj uygulandı. Kolposkopi Zeiss marka kolposkopa, hastalar Litotomy pozisyonunda spekulum takıldıktan sonra önce 10'luk büyütmede direkt gözlemin ardından, servikse % 3'lük asetik asit uygulanmasını takiben yapıldı. Ardından yeşil röfle ile gözlemi takiben patolojik alanlardan Kevorkian biopsi pensi ile biopsi yapıldı. Daha sonra sıfır numara küretle endoservikal küretaj uygulandı. LEEP (elektrocerrahi eksizyon işlemi) için spekulum uygulamasını takiben servikse saat 3, 6, 9, 12 hizasından %2'lik prilokain (Citanest; Astra Zeneca) enjeksiyonu yapıldı. Daha sonra servikse %3 asetik asit uygulandı. Transformasyon hattının büyüklüğüne göre loop elektrodlar kullanılarak 35-50 watt arasında diatermi kullanılarak LEEP uygulandı. Asetik asit sonrası transformasyon hattı tamamen ya da iç sınırı gözlenemeyen hastalarda endoservikal kanal seviyesinde derinlik daha da artırılarak işlem derinliği 0.7 mm ile 10 mm arasında uygulandı. Hastalara daha sonra sıfır numara küretle endoservikal küretaj uygulandı. Kanama kontrolü için 25 watt'lık diatermi ile 5 mm'lik ball elektrod kullanılarak lezyon tabanı koterize edildikten sonra, lezyona monsel solüsyonu uygulandı. LEEP vakaları ayrıca işlemden 15 gün sonra kontrole çağrıldı. Her iki grubun patoloji sonuçları elde edildi. Sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırmak için bağımsız örneklerde iki yüzde arasındaki farkın anlamlılık testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta katıldı. Smear sonucu L-SIL ya da H-SIL gelen otuz hastaya kolposkopi eşliğinde biopsi + endoservikal küretaj uygulandı. Smear sonucu L-SIL ya da H-SIL gelen otuz hastaya da LEEP + endoservikal küretaj uygulandı. Çalışma kapsamına alınan 60 hastanın ortalama yaşı 36 (range 26-54); en sık geliş şikayeti ise %45 oranında vaginal akıntı idi.

Kolposkopi grubunda ortalama yaş 38.2 (range 26-54); hastaların 8'i (%27) postmenapoze, 22'si (%73) ise premenapoze idi. Ortalama gebelik sayısı ise 3.1 (range 1-6) idi. İçlerinde 4'ü (% 13) 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullanmışlardı. Günde bir paket sigara içenlerin sayısı ise 15 (%50) idi (Tablo 3).

LEEP grubunda ise ortalama yaş 34.1 (range 28-52); menapoz durumuna göre ise 23'ü (%76) premenapoze, 7'si (%24) postmenapoze idi. Ortalama gebelik sayısı 2.9 (range 1-6); içlerinde 10 hasta (%33) 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullanmıştı. Günde 1 paket sigara içenlerin sayısı ise 15 (%50) idi (Tablo 4).

Kolposkopi grubunda smear sonucu L-SIL gelenlerin sayısı 28 (%93) iken H-SIL gelenlerin sayısı ise 2 (%7) idi. Bu hastalardan Smear sonucu L-SIL olan olguların da 22'si (%78.3) premenapoze; 6'sı (%21.7) postmenapoze dönemeydi. Smear sonucu H-SIL gelenlerinde 2'si (%100) postmenapoze idi. Smear sonucu L-SIL olanların içinde sigara içen hasta sayısı 13 (%46) iken içmeyen hasta sayısı ise 15 (%54) idi. Smear sonucu L-SIL olanlarda parite ortalaması ise 2.9 (range 1-4) bulundu. Oral

kontraseptif kullananların oranı ise L-SIL’de 4 (%14.2) iken H-SIL’de sıfır idi. Smear sonucu L-SIL gelenlerde ortalama yaş ise 30 (range 26–44); Smear sonucu H-SIL gelen kolposkopi grubunda ise ortalama yaş 50 (range 48-52) idi (Tablo 3).

Tablo 3 : Kolposkopi grubunun demografik özellikleri.

Hasta Özellikleri	Smear L-SIL	Smear H-SIL
Sayı	28 (% 93)	2 (% 7)
Yaş	30 (Range 26–44)	50 (Range 48-52)
Postmenapoze	6 (% 21,7)	2 (% 100)
Premenapoze	22 (% 78,3)	0
OKS Kullananlar	4 (% 14.2)	0
Sigara İçenler	13 (% 46)	2 (% 100)
Parite	2.9 (Range 1-4)	2.5 (Range 2-3)

LEEP grubunda smear sonucu L-SIL gelenlerin sayısı 27 (%90) olup smear sonucu H-SIL gelenler ise 3 (%10) idi. Smear sonucu L-SIL gelenlerin 22’si (%80) premenapoze iken 5’i (%20) postmenapozal dönemdeydi. Smear sonucu H-SIL gelen hastalarında 2’si (%66) postmenapoze 1’i (%33) premenapozal periyotdaydı. Smear sonucu L-SIL gelenlerde yaş 32 (range 24-52) bulundu. HSIL gelenlerde ise yaş ortalaması 49 (range 48-50) idi. Smear sonucu L-SIL gelenlerde 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullananların sayısı 9 (% 33) H-SIL grubunda ise 1 (%33) bulundu. L-SIL grubunda günde bir paketten fazla sigara içenlerin

sayısı 11 (%40) iken H-SIL grubunda 2 (%66) idi. Smear sonucu L-SIL gelenlerde parite 3.1 (range 1-4) iken H-SIL grubunda oran 2.3 (range 2-3) saptandı (Tablo 4).

Tablo 4 : LEEP grubunun demografik özellikleri

Hasta Özellikleri	Smear L-SIL	Smear H-SIL
Sayı	27 (% 90)	3 (% 10)
Yaş	32 (Range 24 – 52)	49 (Range 48-50)
Postmenapoze	5 (% 20)	2 (% 66,6)
Premenapoze	22 (% 80)	1 (% 33,3)
OKS Kullananlar	9 (% 33)	1 (% 33)
Sigara İçenler	11 (% 40)	2 (% 66)
Parite	3.1 (Range 1-4)	2.3 (Range 2-3)

Kolposkopi sırasında en sık izlenen bulgu 13 vakada (%43.3) aseto-white epitel idi. Bunu 3 hastada anormal damarlanma (%13.3); 3 hastada (%10) mozaisim; 3 hastada (%10) punktasyon; 2 hastada (%6.6) lökoplaki izlenmekteydi (Tablo 5). Kolposkopisi normal olan 2 olguda ise histolojî bulguları karşılaştırıldığı için transformasyon alanından biopsi alındı. Transformasyon alanı izlenmeyen 3 hastadan ikisinde, egzoserviksteki aseto-white epitelden birinde ise punktasyon alanından biopsi alındı.

Tablo 5 : Kolposkopi bulguları.

Kolposkopi Bulguları	Smear L-SIL 'de Oranları	Smear H-SIL 'de Oranları
Lökoplaki	2 (% 6,6)	0
Asetowhite Epitel	13 (% 43,3)	0
Mozaizm	3 (%10)	1 (% 50)
Punktasyon	3 (%10)	0
Anormal Damarlanma	4 (% 13,3)	2 (% 100)
Normal Kolposkopi	2 (% 6,6)	0
Başarısız Kolposkopi	3 (% 10)	0

LEEP işlemi sırasında 2 hastada aşırı kanama izlendi. Koterizasyon ve monsel solüsyonu tatbikini takiben kanama kontrol altına alındı. İşlem sonrası hiçbir hastada geç kanama komplikasyonu izlenmedi. Bir hastanın numunesinde koter yanığına bağlı termal artefakt izlendi. Ancak patolojik değerlendirme için yeterliydi. Cerrahi sınırdaki SIL olup olmadığı raporda belirtilmemişti. İşlem sırasında ağrı lokal anesteziye rağmen bir hastada gözlemlendi. O hastada transformasyon alanı endoserviks kaydı için işlem derinliği fazla tutulan bir hastaydı. İşlem sonrasında hiçbir hastada enfeksiyon gözlenmedi (Tablo 6). İşlem sırasında transformasyon alanının büyüklüğüne göre farklı boylarda loop elektrodlar kullanıldı.

Tablo 6 : LEEP yapılan olgulardaki komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	Oran
Kanama	2 (% 6,6)
Koagulasyon	1 (% 3,3)
Ağrı	1 (% 3,3)
Enfeksiyon	0

Otuz hastadan oluşan kolposkopi grubunda smear sonucu L-SIL olan 28 hastadan biopsi sonucu L-SIL gelen hasta sayısı 24 (%85.7); smeari L-SIL iken biopsi sonucu H-SIL gelen hasta sayısı 1 (% 3.5) idi Smear sonucu L-SIL iken kolposkopik biopsi sonucu normal histoloji gelen hasta sayısı 3 (%10.7) bulundu. Kolposkopi grubunda smear sonucu H-SIL gelen 2 hastanın kolposkopik biopsisinde ikisinin de histolojisi H-SIL (%100) olarak değerlendirildi. H-SIL grubunda hiçbir hastada histoloji L-SIL veya normal histoloji olarak sonuçlanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Kolposkopi grubunda squamöz intraepitelyal lezyonların dağılımı

Smear Sonucu	Biopsi Sonucu L-SIL	Biopsi Sonucu H-SIL	Normal Histoloji	ECC +	ECC -	ECC Yetersiz
L-SIL	24 (% 85,7)	1 (% 3,5)	3 (% 10,7)	0	6 (% 21,5)	22 (% 78,5)
H-SIL	0	2 (% 100)	0	0	0	2 (% 100)

LEEP grubunda smeari L-SIL gelenlerin sayısı 27; H-SIL gelenlerin sayısı ise 3 idi. Smeari L-SIL olup da leep sonucu histolojisi L-SIL gelenlerin sayısı 24 (%88,8) bulundu. Smeari L-SIL iken histolojisi H-SIL gelen hasta sayısı 1 (%3,7); Smeari L-SIL iken histolojisi normal olarak değerlendirilen hasta sayısı 2 (%7,4) idi. Smear sonucu H-SIL iken histoloji sonucu da H-SIL gelen hasta sayısı 3 (%100); Smeari H-SIL iken histolojisi normal veya L-SIL gelen hiçbir hasta saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8 : LEEP yapılan olgularda premalign lezyonların dağılımı.

Smear Sonucu	LEEP Sonucu L-SIL	LEEP Sonucu H-SIL	Normal Histoloji	ECC +	ECC -	ECC Yetersiz
L-SIL	24 (% 88,8)	1 (% 3,7)	2 (% 7,4)	0	2 (% 7,4)	25 (% 92,6)
H-SIL	0	3 (% 100)	0	0	0	3 (% 100)

Kolposkopik biopsi ile LEEP grubunu patolojik sonuçlar açısından karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak fark gözlenmemektedir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Serviks kanseri diğer birçok kanserin tersine serviksin intraepitelyal neoplazisi şeklinde uzun süre devam ettikten sonra invaziv karsinom evresine geçmektedir. Bu prekanseröz lezyonların erken teşhisi serviks kanserinin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde servikal prekanseröz lezyonların taranmasında en kolay ve pratik olarak servikal smear örnekleme kullanılmaktadır. Pap smear testinin yanlış negatiflik oranı testi değerlendiren patoloğun tecrübesine ve smearin hangi yöntemle test edildiğine göre değişmektedir. Champion ve arkadaşları (36) 6035 hastada smear sonucu SIL olan vakalarda tekrar smear değerlendirmesi yaptıklarında L-SIL'lerin %28.4'nü; H-SIL'lerin ise %25.9'nu tekrar tanımlayabilmişlerdir. Yanlış pozitiflik oranı ise hastadaki servikal enfeksiyon ve atrofiye bağlı olarak artmaktadır. Carta G. ve arkadaşları (38) yaptıkları bir çalışmada smear sonucu SIL olan hastalarda sonucu kolposkopi ve histoloji ile karşılaştırdıklarında ise Pap smearin SIL lezyonları için %50; invaziv kanser için ise %53 diagnostik bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada sitolojinin yanlış negatiflik oranı %33; yanlış pozitiflik oranı ise %4 olarak bulunmuştur. Sadece sitolojinin tekrarlanması SIL lezyonlarının %26-83'ünün gözardı edilmesine sebep olacaktır (37).

Günümüzde SIL lezyonlarının teşhis ve takibinde standart yöntem smearin yönlendirmesi eşliğinde hastaya gerekirse kolposkopi yapılması, kolposkopide transformasyon alanı gözlenir ise yani kolposkopi tatminkar

ise kolposkopi esnasında patolojik görünümdeki alanlardan biopsi alarak sitolojik teşhisin histolojik olarak da doğrulanması şeklindedir. Ancak kolposkopide anormal alan olarak değerlendirilen ve sıkça rastlanan aseto-white alanlar normalde benign durumlarda da saptanabilmektedir. Ayrıca transformasyon alanındaki metaplazik olaylar sıkça anormal olarak teşhis edilebilmektedirler.

Kolposkopinin sensitivitesi %80 ile %95 arasında değişmektedir. Kolposkopinin spesifitesi ise %15-30 arasında değişmektedir (39). Yani yanlış pozitiflik oranı % 30'un altında olup bir tarama testi için uygun olmayan bir yöntemdir.

Transformasyon alanı özellikle postmenapoze hastalarda %8-12 oranında gözlenemediği için yanlış negatiflik oranı da buna göre artabilmektedir. Kolposkopi yetersiz olgularda ise soğuk konizasyon ya da endoservikal küretaj yapılarak endoservikal kanala doğru yükselmiş olan alandan histolojik inceleme için numune alınmaktadır. Pickel H. ve arkadaşlarının (40) yaptığı bir çalışmada SIL'lerin % 15-20 oranında endoservikal yerleşimli oldukları saptamıştır.

Soğuk konizasyon teşhis oranı % 90 ile % 98 oranında değişen işlem morbitidesi daha yüksek olan agresif bir yöntemdir.

Endoservikal küretaj ise oldukça ağırlı, doku elde edebilme oranı az olan bir teşhis yöntemidir. Nauman RW. ve arkadaşları (41) yaptıkları çalışmada kolposkopisi yeterli olan vakalarda ECC'si SIL gelen olguların oranını %1.4 olarak bulmuşlardır. Bunun tersine Moniak CW. ve arkadaşları (42) ise kolposkopi ile birlikte ECC yapılan 2126 hastada ECC %87'sinde negatif bulunurken kolposkopisi yetersiz olan vakaların % 33'ünde ECC displastik iken; kolposkopisi yeterli olan vakaların %10'unda displazi tespit etmişlerdir.

Günümüzde smeari patolojik olan olgularda kolposkopi eşliğinde LEEP ya da kolposkopi sonucuna göre gerekirse Loop eksizyon yaygın olarak kullanılmaktadır. Loop eksizyon aktif transformasyon alanının çıkarılması şeklinde veya aktif transformasyon alanının geniş olarak çıkarılması veya LEEP konizasyon şeklinde olmaktadır.

Son yıllarda smeari patolojik olan olgularda kolposkopik doğrulama yapılmadan eş zamanlı olarak hem teşhis hemde tedavi amacıyla LEEP yaparak histolojik örnekleme yapılmayan yazarlar vardır.(43).

Nitekim birçok çalışmada kolposkopik biopsi ile LEEP histolojisi arasında %27 ile %50 oranında uygunsuzluk bulan çalışmalar mevcuttur (44,45). Lee KE. ve arkadaşları (46) yaptıkları çalışmada smeari patolojik olan hastalara önce kolposkopi ardından LEEP işlemi yaptıklarında %50 oranında kolposkopik biopsi ile LEEP histolojisi aynı bulunmuş, LEEP histolojilerinin %28'i alt grade; % 22 üst grade bulunmuştur. Bennet BB. ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışmada ise kolposkopik biopsi sonrası derin LEEP eksizyon yapılan olguların %30'da histolojik sonuçlar arasında uygunsuzluk saptamışlardır. Bu farklılığın LEEP işleminin derin yapılmasına bağlı olarak %10 ile %20 oranında endoservikal izlenebilen SIL lezyonlarını teşhis etmesine bağlamışlardır. Ayrıca kolposkopik biopsinin lezyonları dokudan uzaklaştırarak LEEP histolojisinin kolposkopiden farklı çıkmasına sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Buxton ve arkadaşlarının (48) 243 olguda yaptığı bir çalışmada ise kolposkopik punch biopsi ile LEEP histolojisi arasında % 54 uygunluk bulunurken %46'da LEEP de daha ciddi bir lezyona rastlanmıştır.

Bennet BB. ve arkadaşları (47) ise histerektomi öncesi endoservikal değerlendirme amacı ile yaptıkları derin LEEP vakalarında LEEP'in sensitivitesini %93, spesifitesini %86, pozitif prediktif değerini %88, negatif

prediktif değerini ise %75 olarak bulmuşlardır. Keisser KG. ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada ise makroskopik veya kolposkopik olarak invaziv karsinom şüphesi olmayan 424 olguda yaptıkları çalışmada LEEP'in teşhis oranını %99; sitoloji ile LEEP histolojisinin uygunluğunu %73 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu oran L-SIL olgularında %88 olarak bulunmuştur. Literatürde birçok çalışma smeari patolojik olan olgularda kolposkopik biopsi ile ispatlanmış olgularda LEEP eksizyon ile soğuk konizasyonun ve lazer konizasyonun karşılaştırılması ile ilgilidir.

Bizim çalışmamızda her iki grupta etiyolojik faktörler ve yaş olarak benzer gruplardır. Aynı grupta çalışma yapmamamızın sebebi kolposkopik biopsinin dokudaki lezyonları uzaklaştırabileceği; LEEP'in kolposkopiye alternatif olarak aynı seansta hem teşhis hem de tedavi sağlayacağı; ayrıca yetersiz kolposkopiye alternatif olarak LEEP sırasında asetik asit uygulamasını takiben iç sınırı net izlenmeyen transformasyon alanına sahip olgularda derinlemesine LEEP yaparak endoservikal kanala yükselmiş transformasyon alanı olan olguları da yakalayabilmek savı ile iki farklı grup alındı.

Denny LA. ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada yukarıdaki çalışmaların tersine bir gruba kolposkopi eşliğinde punch biopsi, bir gruba da sadece kolposkopik gözlem yaptıklarında smear SIL olan 184 olgudan 123'ünde kolposkopik biopsi SIL iken bunların %82'sinde LEEP histolojisi aynı sonuçlanmış; kolposkopik biopsi alınmadan patolojik kabul edilen kolposkopilerin ise %85'inde LEEP histolojisi SIL ile sonuçlanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada kolposkopi grubunda smeari L-SIL olan olgularda kolposkopik biopsi ile uygunluk %85.7 saptanırken bir olguda (%3.5 oranında) yüksek grade; 3 olguda ise (%10.7 oranında) normal histoloji saptanmıştır (Tablo 7). Normal histoloji gelen olguların ikisinde endoservikal küretajda patolojik inceleme için yetersiz materyal

gelirken bir vakada ise ECC negatif saptanmıştır. ECC smear L-SIL gelen grupta 28 vakadan 22'sinde (%78.5) yetersiz materyal gelirken 6'sında (%21.5) ECC negatif saptanmıştır. Smear L-SIL biopsi H-SIL gelen bir olguda ECC negatif saptanmıştır. Smear H-SIL kolposkopik biopsisi yine H-SIL saptanan 2 olguda ECC'de yeterli materyal gelmemiştir. Smear H-SIL olgularında %100 oranında kolposkopi ile teşhis konmuştur. Kolposkopisi normal bulunan ancak histolojik karşılaştırma yapıldığı için transformasyon alanından biopsi alınan 2 vakanın ikisinde de biopsi sonucu normal olarak değerlendirilmiştir. Kolposkopisi transformasyon alanının iç sınırı net olarak izlenemeyen ve yetersiz kabul edilen ancak egzoserviksteki patolojik alanlardan ve transformasyon alanının dış kısmındaki patolojik alanlardan biopsi alınan 3 olgudan birinde histoloji normal olarak değerlendirilmiş 2 olgunun biopsi sonucu ise smear ile uyumlu bulunmuştur. Kolposkopisi yetersiz olan üç olgunun birinde ECC negatif ikisinde ise yetersiz materyal olarak değerlendirilmiştir.

Endoservikal küretaj materyal değerlendirmesinin yüksek oranda yetersiz gelmesinin sebebi ise alınan materyalin yanlış şekilde patolojiye iletilmesi sebebiyledir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde %10 oranında başarısız kolposkopi saptanmıştır. Bu oran literatürde %8-12 arasında değişmektedir.

LEEP grubunda ise smear sonucu L-SIL gelen olguların %88.8'inde LEEP sonrası histoloji smear ile uyumlu bulunmuştur. Bir olguda %3.7 oranında yüksek grade saptanırken 2 olguda %7.4 oranında normal histoloji saptanmıştır.

H-SIL olgularında ise smear ile LEEP histolojisi arasında %100 oranında uyum saptanmıştır. Asetik asit uygulamasını takiben yapılan işlem sırasında iç sınırı net izlenemeyen transformasyon alanı olan 3 postmenapoze hastada işlem derinliği bir cm alınarak işlem

gerçekleştirilmiş ve histolojisinde SIL lezyonu endoservikal kanal sınırında tespit edilmiştir. LEEP grubunda smeari L-SIL olan olguların ECC'de 27 olgudan 25'inde (%92.6) yetersiz materyal elde edilirken 2 olguda ECC negatif saptanmıştır. ECC'si negatif olan 2 olgunun histolojisi de normal olarak değerlendirilmiştir. Smear H-SIL gelen olguların 3'ünde (%100) ECC'de yetersiz materyal saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda kolposkopi grubunda literatürle benzer olarak L-SIL olgularında %85.7 oranında teşhis oranı bulunurken, H-SIL olgularında ise %100 oranında teşhis oranı saptanmıştır.

LEEP grubunda ise smear referans alınarak L-SIL olgularında %88.8 oranında, H-SIL olgularında ise %100 oranında teşhis yüzdesi bulundu. Bizim çalışmamızda ayrıca olumlu olarak transformasyon alanı endoservikse doğru yükselmiş vakalarda LEEP sırasında işlem derinliği daha fazla tutulduğunda SIL lezyonlarını saptama oranının da artmasıdır.

Ancak serviksin intraepitelial lezyonlarında referans smear yerine kitle taramaları için her ne kadar tam olarak ucuz ve pratik olmasa da kolposkopi eşliğine biopsi en uygun yöntem olarak gözükmektedir. Kolposkopi yerine serviksi asetik asit ile işleme tabi tuttuktan sonra direkt olarak aseto-white pozitif vakalara LEEP uygulayan Megeunda E. ve arkadaşlarının (51) 2426 vakada yaptıkları çalışmada H-SIL'lerin sadece %50'sini yakalayabilmişlerdir.

Diğer bir husus da kolposkopi sırasında alınan biopsi ile patolojik lezyonun dokudan uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığını saptamanın en uygun yolu kolposkopik biopsiyi takiben Loop işlemini gerçekleştirerek kolposkopi sırasında biopsi alınan yeri koterle veya doku mürekkebi ile işaretleyerek Loop işlemi için kalan dokuyu belirlemek daha doğru gözükmektedir.

LEEP ucuz, kolay öğrenilebilir, ofis şartlarında dahi lokal anestezi ile uygulanabilir bir yöntemdir. Komplikasyon oranında oldukça düşüktür. Ancak servikal smear'in referans olarak alınıp konvansiyonel yöntem olarak kolposkopi yapılmadan hastalara Loop eksizyon yapılması gereksiz yere bir çok hastaya işlem yapılmasına sebep olacak gözükmektedir.

Kolposkopi geniş hasta popülasyonuna uygun olmayan, pratik bir yöntem olmamasına rağmen servikal prekanseröz lezyonların yönetim ve takibinde klinisyenin en önemli yardımcısıdır.

SONUÇLAR

Serviksin prekanseröz lezyonlarının teşhisinde kolposkopi tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak sınırlı sayıda merkezde ve özel eğitim almış klinisyenler tarafından yapılabilmektedir. Kolposkopinin olumsuz yönleri özellikle postmenapoze olgularda transformasyon bölgesinin gözlenememesi sebebiyle %8-12 oranında yetersiz olmasıdır. Bizim çalışmamızda bu oran %10 olarak bulundu. Diğer bir olumsuz yönü ise kolposkopide anormal olarak değerlendirilen aseto-white alanların normalde de gözlenebileceği ve transformasyon alanındaki bazı metaplazik alanların kolposkopide anormal alanlar olarak değerlendirilmesidir. Bizim çalışmamızda kolposkopinin teşhis oranı literatürle benzer şekilde L-SIL olgularında %85.7; H-SIL olgularında ise %100 olarak bulunmuştur.

Transformasyon alanının LEEP yöntemi ile çıkarılması işlemi son yirmi yılda popüler olmaya başlamıştır. Günümüzde smear SIL saptanan olgularda kolposkopi yapılmadan direkt olarak transformasyon alanının LEEP ile çıkarılarak hem teşhis, hem de tedaviyi aynı anda gerçekleştirdiğini savunan yazarlar olsa da, smeari referans olarak yapılan LEEP yüksek oranda olmasa da, hastalara gereğinden fazla sayıda tedavi yapılmasına sebep olacaktır. Bizim çalışmamızda smear L-SIL olan olgularda %88.8 oranında teşhis oranı saptanırken smear H-SIL olan olgularda LEEP ile %100 oranında teşhis yüzdesi saptanmıştır.

LEEP işleminin kolposkopinin doğruluk oranını artıran aynı zamanda tedavi edici bir işlem olarak yapılması daha uygun gibi gözükmektedir.

ÖZET

Bu çalışma; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine çeşitli sebeplerle başvuran 60 hastayı kapsamaktadır. Bir Grup smear sonucu L-SIL veya H-SIL gelen olgulardan seçildi ve olgulara kolposkopi + Endoservikal küretaj uygulandı. Diğer grup ise smear sonucu L-SIL veya H-SIL gelen olgulardan seçilip kolposkopi ile ispatlanmadan direkt olarak LEEP + Endoservikal küretaj uygulandı. Her iki grubun histopatolojik sonuçları karşılaştırıldı.

Kolposkopi grubunda L-SIL olgularında %85.7 oranında; H-SIL olgularında ise %100 oranında teşhis oranı saptandı. LEEP grubunda ise L-SIL olgularında %88.5; H-SIL olgularında ise %100 oranında teşhis oranı saptandı.

Bizim yaptığımız çalışmada LEEP yönteminin komplikasyon oranı göz ardı edilebilecek oranlarda bulunmuştur.

Loop elektro cerrahi eksizyon prosedürü her ne kadar kolay uygulanabilir pratik; aynı seansta hem teşhis hem de tedavi edici bir yöntem gibi gözüksede smear referans olarak alınıp kolposkopi ile ispatı yapılmadan yapılan LEEP az sayıda hastaya gereksiz işlem yapılmasına sebep olacaktır. Ancak kolposkopi olanağının mevcut olmaması halinde başvurulabilecek alternatif bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1996 46: 5-28.
2. Al-Hafussi A, Colquhoun M.K, Williams ARW. Accuracy of cervical smears in predicting the grades of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gyne Can. 1993; 3: 89-93.
3. Hudson E. The prevention of cervical cancer : The place of the cytological smear test. Clin in Gyne. 1985; 12: 33-51.
4. Townsend D.E, Richard R.M. Diagnostic errors in colposcopy, Gyne. Oncol. 1981; 12: 259-264.
5. Jordan JA. Colposcopy in the diagnosis of cervical cancer and precancer. Clin in Obst Gyne. 1985; 12: 67-76.
6. Benedet JL, Anderson GH, Boyes DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of cervical cancer and precursors. Obst Gyne. 1985; 65: 557-562.
7. Kohan S. Colposcopy and management of cervical intraepithelial neoplasia. Gyne Oncol. 1977; 5: 27.
8. Sadeghi SB, Robboy SJ, Prevalance of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide planned parenthood population. Cancer 1988; 61: 2359-2361.
9. Berkowitz RS, Ehrmann RL, Lavizzo-Murrey R. Invasive Cervical carcinoma in young women. Gyne Oncol. 1979; 8: 311-313.
10. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN. Epidemiologic evidence that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 1993; 85: 958-964.

11. Devesa SS. Descriptive epidemiology of cancer the uterine cervix, 1984; *Obst Gyne* 63: 605.
12. Graham IT, Priore R, Graham M, Cigaretta smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidem*. 1979; 135: 341-346.
13. Graham IT, Macalusa M, Stalsberg H, Oral contraceptives use and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obst Gyne* 1992; 167: 40-44.
14. Herrero R, Grinton LA, Reewes WC. Sexsuel behavior, venereal diseaeses, hygenia practise and invasive cervical cancer in a high risk population. *Cancer*, 1990; 65: 380-386.
15. Kurman RJ, Norris HJ, Precancerous lesions of the cervix, In: Blaustein's pathology of the female genital tract, fourt edition, New York, Springer -Verlag 1994, pp: 229-266.
16. Kiviat NB, Koutsky LA, Critchlow MS: Prevalance and cytological manifestations of human papilloma virüs types among 500 consecutive women. *Int J Gyne Path*. 1992; 11: 197.
17. Azocar J, Abad SM, Acosta H, Prevalance of cervical dysplasia an HPV infection according to sexsuel behavior. *Int J Cancer*, 1990, 45: 622.
18. Barret TJ, Silbar JD, McGiley JP; Genital Warts -a venereal disease . *Journal of American Medical Association* 1987, 154: 333.
19. Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF. Risk factors for cervical neoplasia of the cervix. *Cancer* 1990; 50: 3657-3662.
20. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 1992; 69: 2276-2282.
21. Barston SE, Madden PH, Jenkin J. The effect of smoking on cervical epithelial immunity. A mechanism for neoplastic change ? *Lancet* 1988; 652.

22. Vonka V, Kanka J, Hirsch I. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type 2 virus. 1984, *Int J Cancer* 33: 61.
23. Kessler II. Perspectives on the epidemiology of cervical cancer with special reference to the herpes virus hypothesis. 1974, *Cancer*; 34: 1091.
24. Nahmias AJ, Roizman B, Infection with herpes simplex viruses tip 2. *N Engl J Med* 1992; 289: 667-674.
25. Hildshem A, Mann V, Brinton LA. Herpes simplex virus tip 2 : a possible interaction with human papillom virus 16/18 in the development of the invasive cervical cancer. *Int J Cancer*. 1991; 49: 335-340.
26. Abdul-karim FW, Fu YS, Reagan JW. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. 1982, *Obst Gynecol*. 60: 210-214.
27. Foote FW, Steward FW, The anatomical disturbance of intraepithelial epidermoid carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 1974. 11:430-431.
28. Champion MJ, Cuzick J, Mc Cance DJ. Progressive potential of mild cervical atypia: Prospective, cytological. Colposcopic and virologic study. *Lancet* 1986; ii: 237-240.
29. Hall J, Walton L. Dysplasia of the cervix : a prospective study of 206 cases. *Am J Obst Gyno*. 1988; 151: 185-190.
30. Nasel K, Roger W, Nasel M. Behavior of mild cervical dysplasia during long term follow-up. *Obst Gyno*. 1986; 67: 665-669.
31. Heinzl S, Szalmay G, Jouchm L. Observations on the development of dysplasia. *Acta Cyto*. 1982; 26: 453-456.
32. Gad C, The management and natural history of severe dysplasia and carcinoma insitu of the uterine cervix. *Br J Obst Gyne*. 83: 554-559.

33. Jonathan S, Berek MD. Novak's Gynecology. Twelwe edithion. Cervical Intraepithelial Dyseas. 1996; pp: 447-482.
34. Keijer KG, Kresman P, Walter PH. Diatermy loop excision in the manegement of CIN. Am J Obst Gyne. 1992; 166(4): 1281-1287.
35. Prendeville W, Luesly DM, Charplette OA. Large loop excision of the transformation zone. Clin Obst Gyne. 1995; 38(3): 622-629.
36. Champion MJ, di Paola FM, Franklin EW. Cervicography: Screening tool or triage strategy. Prospective evaluation in cervical screening. Internal Federation of Colposcopy and Cervical Pathology. Abstact. 1991.
37. Jones DED, Creasman WT, Dombroski RA. Evaluation of the atypial pap smears. Am J Obst Gyne. 1987; 157: 544-549
38. Carta G, Berek ND, Nettle JBJB. Leep versus colposcopy. Clin Exp Obst Gyne. 1999; 6(2): 60-66.
39. Jordan JA. Colposcopy in the diagnosis of cervical cancer and precancer. Clin Obst Gyne. 1985; 12: 67-76.
40. Nauman RW, Luesly DM, Kresman DW. ECC in colposcopy satisfactory patiens. South Med J. 1996. 89(10): 961-965.
41. Pickel H, et al. The incidence of endocervical intraepithelial neoplasia. J F Pract. 1996; 42(3): 253-257.
42. Moniak CW, Kutzner S, Adam A, Harden J. Endoservical curettage in abnormal cervical cytology. J Repro Med. 2000 45; 4: 285-292.
43. Ferris DG, Hainer BL, Pfenniger JL. See and treat electrosurgical loop excision of the cervical transformation zone. J Fam Pract. 1996; 42(3): 253-257.
44. Howells RE. O'Mahony F, Tucker H. How can the incidence of negative specimen resulting from LLETZ be reduce?. B J Obst Gyne. 107(9): 1075-1082.

45. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. LEEP for cin of the cervix: advantage and pitfalls. *Obst Gyne*. 1996; 87(3): 332-337.
46. Lee KE, Koh CF, Watt WF. Comparasion of the grade of CIN in colposcopically directed biopsies with LEEP specimens in a retrospective rewiew. *Singa Med J*. 1999; 40(11): 694-696.
47. Bennet BB, Stone IK, Anderson CD. Deep loop excision for prehisterectomy endoservical evaluation. *Am J Obst Gyne*. 1997; 176(1): 82-88.
48. Buxton EJ, Luesly DM, Shafi MI. Colposcopically directed punch biopsy: a potantiely misleading investigation. *Br J Obst Gyne* 1991; 98(12): 1273-1276.
49. Keijer KG, Kenemans P, van der Zanden PH. Diatermy loop excision in the management of CIN: diagnosis and treatment in one procedure. *Am J Obst Gyne*. 1992; 166(4): 1281-1287.
50. Denny La, Soeter R, Dehaeck K, Bloch B. Does colposcopically dirested punch biopsy reduce the incidence of negative LLETZ?. *Br J Obst Gyne* 1995; 102(7): 545-548.
51. Mageuande E, Benacek S, Adams RW. Asetic assit use detection of CIN before LLETZ. *Obst Gyne*. 1996; 88(3): 383-386.

ARDENIZ UN
Markon