

**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI İSTANBUL**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KLİNİK ŞEFİ. DOÇ. DR. BİRTAN BORAN**

**2000-2005 YILLARI ARASINDA  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ SERVİKAL SMEAR TARAMA  
SONUÇLARIMIZ**

**DR. TÛLİN TURANLI BOZKURT**

**AİLE HEKİMLİĞİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2007**

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
TARİHÇE.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52

## **KISALTMALAR**

**AIS:** Adenokarsinoma insitu

**AGUS:**Atipik glandüler hücreler

**ASC:** Atipik squamöz hücreler

**ASC-H:**Yüksek gradeli lezyonların ekarte edilmesi gereken grup

**ASCCP:**American society of cytopatology criterleri

**ASC-US:**Önemi belirlenemeyen grup

**BS:** Bethesta sistemi

**CIN:** Cervikal intraepitelial neoplazi

**CIS:** Karsinoma insitu

**ES:** Endoservikal

**HIV:**Human immün deficiency virüs

**HPV:** Human papilloma virüs

**HSIL:** Yüksek gradeli squamöz intraepitelial lezyonlar

**HSV:** Herpes simplex virüs

**LSIL:** Düşük gradeli squamöz intraepitelial lezyonlar

**PAP:** Papanicolaou

**SCJ:** Squamo columnar junction.

## ÖNSÖZ

Klinik Şefim sayın Doç. Dr. Birtan Boran'a, tez çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen sayın Op. Dr. Besim Haluk Bacanakgil'e,

Patoloji laboratuvarında çalışmama izin veren patoloji bölüm şef yardımcısı sayın Dr. Bilgin Aksoy'a ve benden yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar çalışanlarına,

İstatistiklerin yapılmasında yardımcı olan sayın Dr. Sevim Purisa'ya,

Tez yazımı sırasında yardımlarını esirgemeyen servis sekreterimiz sayın Yeşim Can'a,

Araştırmalarım ve tez yazımında yardımlarını esirgemeyen eşim Yard. Doç. Dr. Kutsal Bozkurt'a,

Sevgi ve desteğini benden esirgemeyen sevgili anneme

sonsuz teşekkürler.

## ÖZET

2000-2005 yılları arasında hastanemizin patoloji laboratuvarında incelenen 4122 adet servikal smear sonuçlarını retrospektif olarak tekrar gözden geçirdik. Patoloji tespit edilen smearları gruplandırdık. Oranlarını ve hangi yaş grubunda daha sık görüldüklerini belirledik.

En çok PAP II (%90,5), ikinci sırada PAP III (%4,8), üçüncü sırada yetersiz olarak değerlendirilen vakalar (%4,5), dördüncü sırada PAP IV 6 vaka (%0,1), 5. sırada PAP V 4 vaka (%0,1) bulundu.

Tüm vakaların %4,5'ünü yetersiz olarak değerlendirilenler oluşturmaktadır. Bunların içinde de en sık yetersizlik sebebi fiksasyon bozukluğu (%55,4) olarak belirlenmiştir.

Bu çalışma bize servikal smear alma ve yayma tekniğimizi tekrar gözden geçirmemiz gerektiğini göstermektedir.

## AMAÇ ve GİRİŞ

Bu çalışmada servikal patolojilerin saptanmasında ve servikal kanser erken tanısında pap smear testinin önemini vurgulamaya çalıştık.

Servikal karsinom bir zamanlar kadınlarda görülen en sık kanserdi. Ancak Papanicolaou (sitolojik) inceleme tekniklerinin yaygın olarak kullanılması ile invaziv tümörlerin insidansı çarpıcı biçimde düşmüştür. Buna karşın, öncül lezyon olan servikal intraepitelial karsinomun insidansı artmıştır. Bu büyük fark, erken evrede pap smear ile tanınmasına bağlıdır [1].

Avrupa Birliği ülkelerinde serviks kanserleri kadın kanserleri içinde ikinci sıklıkta görülmekte olup, kanser ölümlerinin %2'si bu nedenledir [1].

Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığının 1999 yılı verilerinde kadınlarda en sık görülen dört kanserin meme, mide, deri, kolon kanseri olduğu, servikal kanserin jinekolojik kanserler içinde over kanserinden sonra ikinci sırada (insidansı yüzbinde 0,95) olduğu bildirilmektedir. [2].

Servikal kanserlerin %50 den fazlasının daha önce hiç tarama yaptırmamış ve %60 dan fazlasının da son beş yıl içerisinde hiç pap smear taraması yaptırmamış kadınlarda olduğunu gösteren çalışmalar vardır [1]. Bu nedenle pap smear taramasının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Serviks prekanseröz lezyonlarının erken teşhisi serviks kanserinin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır [3]. Tanı amacıyla yapılan sitoloji, dökülen veya

serviks ve vajinadan toplanan hücreslerin kaynaklandıkları dokunun özelliklerini yansıttığı gerçeği üzerine kurulmuştur. Sitolojinin kadın genital traktüsü üzerindeki başlıca uygulama amacı, prekanseröz ve kanseröz lezyonların erken olarak tanınmasıdır [4].

Biz de 2000-2005 yılları arasında hastanemize başvuran 4122 hastanın pap smear sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Prekanseröz lezyon, kanseröz lezyon ve enfeksiyon oranlarını belirledik, yetersizlik oranlarını ve sebeplerini de tartıştık.

## TARİHÇE

1926: Aureli Babes sitolojik görüntüleme üzerine az miktarda yayın yapmıştır[25].

1928: Paponicolaou şu anda kullanılan sitolojik görüntülemeyi buldu [25].

1941: Paponicolaou sitolojik görüntüleme üzerine yayın yapmış ve bu yayınlar geniş bir kitle tarafından okunup, kabul görmüştür[25].

1943: Paponicolaou ve Trout altta yatan kanser ve kanser öncüllerini saptamak için uterus serviksini pul pul dörülen hücrelerinden alınan örneklerle uyguladıkları pap sürüntüsü testini geliştirmişlerdir[1].

1988: Yeni bir sitolojik sistem olan “Bethesda Sistemi” tanıtıldı. 12-13 Aralık 1988’de ABD’de Bethesda’da National Cancer instuti’un önderliği altında uzman konsültanlar, ünlü sitopatologlar ve çeşitli tıbbi dernek temsilcilerinden oluşan bir komite toplanarak yeni ve tanımlayıcı bir rapor sistemi hazırlandılar[9].

2001: 6-8 Eylül 2001’de ASCCP Ortak Görüş Konferansı Bethesda Maryland’da yapıldı. Büyük bir profesyonel grubun çalışmalarıyla Bethesda 3 sistemi geliştirildi[22].

## GENEL BİLGİLER

### I-SERVİKSİN ANATOMİSİ

Serviks, Latince'de boyun anlamına gelmekte ve uterusun vajina üst bölümü içine doğru sokulan en alt kısmını oluşturmaktadır (5). Serviks hiç doğurmamış erişkinde 2,5-3 cm uzunluğunda olup, normal duruşu hafifçe aşağı ve arakaya doğru yöneliktir.

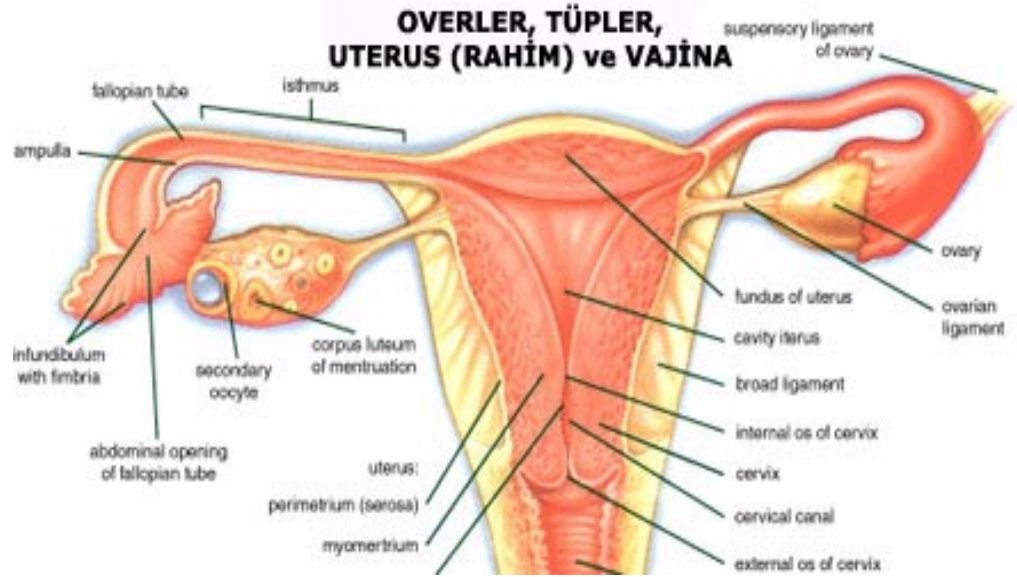
Serviksin ektoserviks olarak adlandırılan vajinal bölümü (portio vaginalis) ön ve arka fornikslerle sınırlandırılmakta ve konveks elips şeklinde bir yüzeyi bulunmaktadır. Merkezini halka (doğurmamışlarda) veya yarık (doğurmuşlarda) şeklinde olabilen bir açıklık, yani dış orifis oluşturur. Portio ön ve arka dudaklara ayrılır.

Dış orifis servikal kanal aracılığı ile istmusa (iç orifise) bağlanır. Kanal en geniş çapı 8 mm olan elips şeklinde bir boşluktur ve uzunlamasına mukoza kıvrımları içermektedir.

Endoserviks ve endometriyum boşluğu arasındaki kısım istmus veya uterus alt segmenti olarak adlandırılır. Kadın iç genital sisteminin genel şeması şekil-1'de görülmektedir.

Serviksin arteriyel kanı a.uterinanın inen dalları tarafından sağlanır. Serviksin venaları arterlerine paralel seyrederek. Serviksin lenfatikleri iki alandan kaynaklanır; mukoza altı ve bağ dokusu stromasının derin kısımları. eksternal iliak ve obturator nodüllere, hipogastrik ve iliaka komminis nodüllerine, sakral nodüllere, mesane arka duvarındaki nodüllere dökülürler.

Servikal sinirler serviksin otonom sisteminden; superior, orta ve inferior hipogastrik pleksuslardan gelmektedir.



Şekil-1: Kadın Genital Sistemi Anatomisi

## II-SERVİKSİN EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Kadında genital kanal başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır:

- 1.Çöломik mezodermden kaynaklanan Müler Kanalları (paramezonefrik kanal),
- 2.Embriyonik kloakanın ventral bölümünü oluşturan ürogenital sinüs [6].

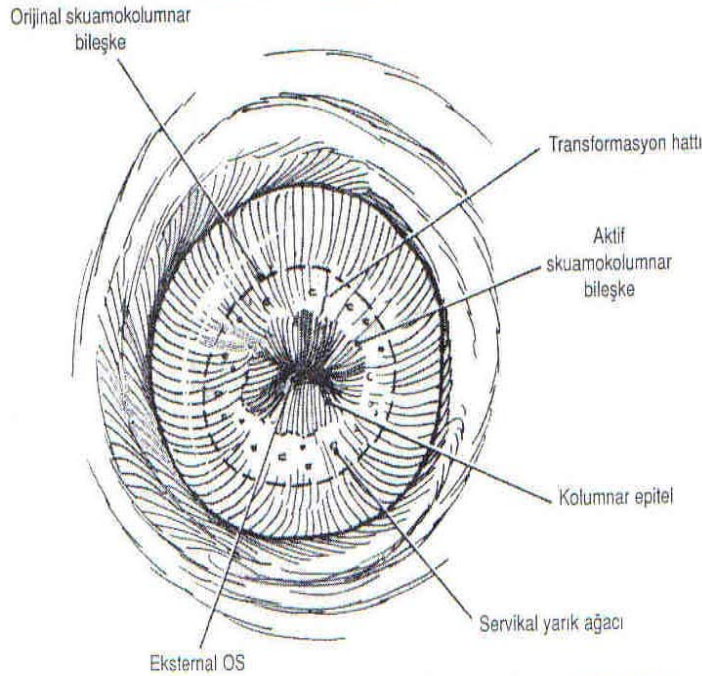
Müler kanalları ilk kez 6-7 haftalık embriyoda gözlenir. Müler kanallarından tuba, uterus ve vajina 1/3 üst kısmı gelişir [6].

Ürogenital sinüsten üretra, vestibulum, vajina ve Bartholin guddeleri gelişir [6].

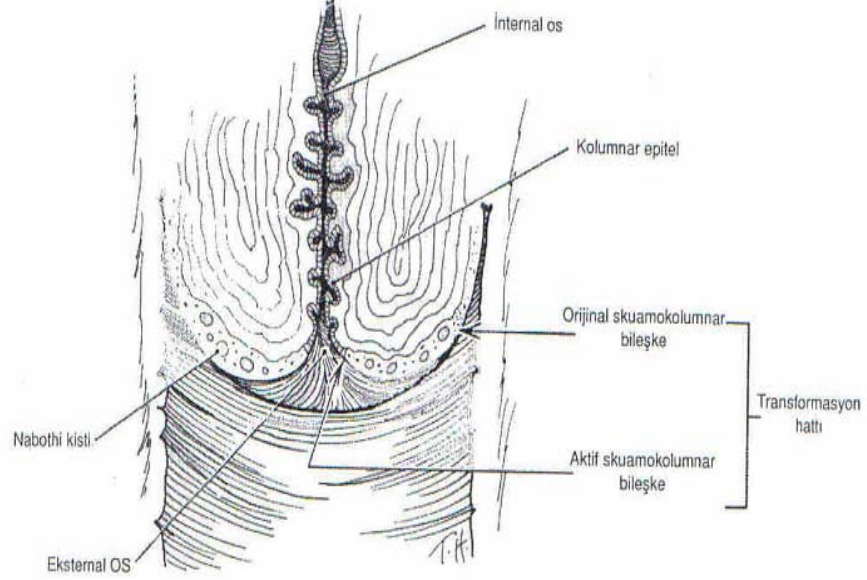
10 haftalık embriyoda müller kanalı ile ürogenital sinüs birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitele döşelidir. Intrauterin 4. ayda vajen ve

serviksin kolumnar epitelini squamöz metaplazi ile skuamöz epitele dönüşmeye başlar. Bu dönemdeki kolumnar epitel-yassı epitel sınırına orijinal skuamokolumnar junction (SCJ) denir. Doğum sonrası (özellikle menarştan sonra) uyarılara (travma, hormonal faktörler, pH değişiklikleri ve servikovajinal enfeksiyonlar) yanıt olarak squamöz metaplazi oluşur. Bu yeni oluşmuş sınıra da fizyolojik SCJ denir. İşte orijinal skuamokolumnar junction ile fizyolojik skuamokolumnar junction arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir ki serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'nın bu bölgede oluştuğu bilinir [7]. Şekil 2 ve şekil 3 te SCJ ve transformasyon zonu görülmektedir.

Endoserviks mukus salgılayan bezlerden zengin stroma üzerinde yer alan tek katlı kolumnar epitel, ektoserviks ise çok katlı yassı epitel ile örtülüdür [8].

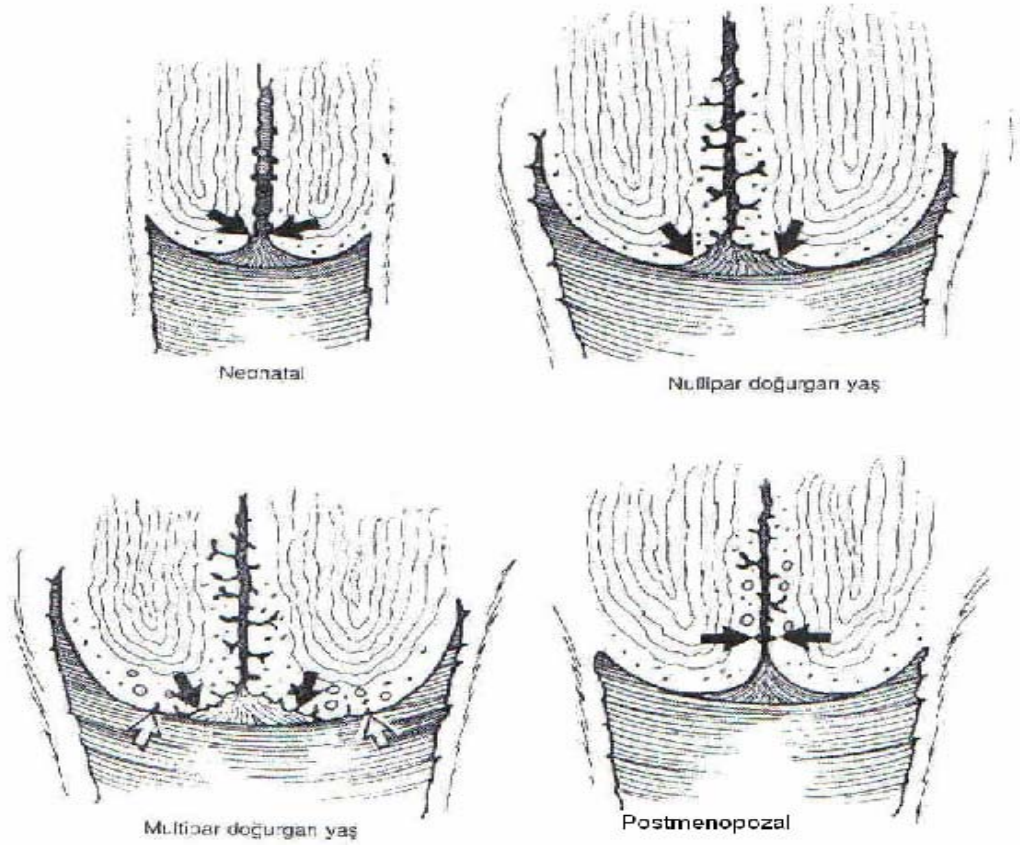


Şekil 2: Serviks ve transformasyon zonu [8]



Şekil 3: Serviks ve endoserviksin kesiti [8]

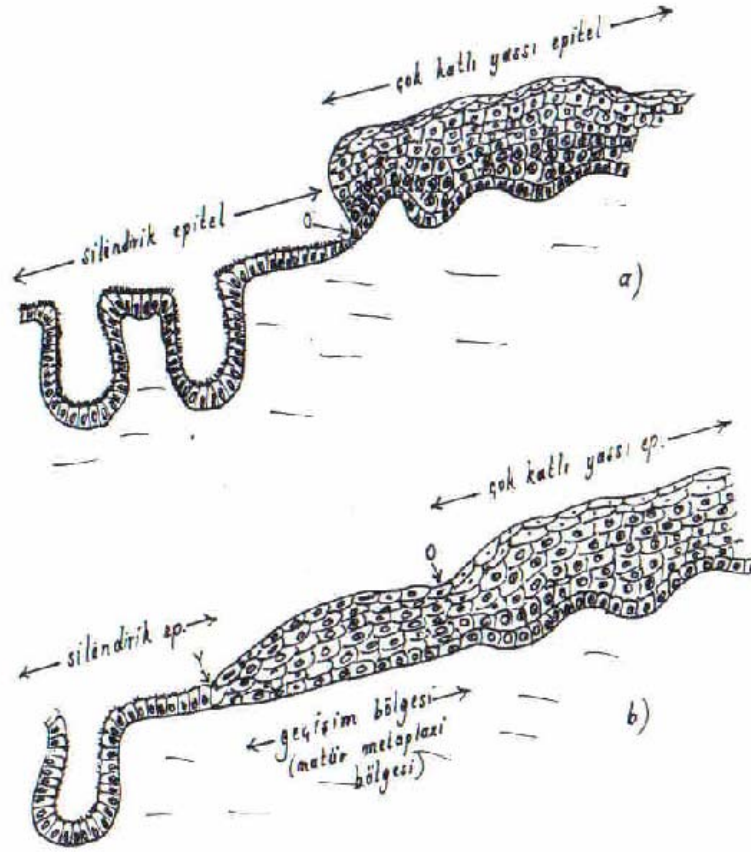
SCJ sabit bir noktada bulunmaz aksine puberte, gebelik, menopoz ve hormonal uyarılara bağlı olarak dinamik olarak yer değiştirir. Yenidoğanda SCJ ektoservikste bulunur. Şekil 4'te bir kadının hayatı boyunca transformasyon zonu ve squamokolumnar bileşkenin yer değiştirmesi görülmektedir [8].



Şekil 4: Bir kadının hayatı boyunca transformasyon zonu ve skuamokoloumnar bileşkenin yer değiştirmesi. Ok aktif transformasyon zonunu göstermektedir [8].

Menarş olduğunda östrojen uyarımı sonucunda vajinal epitelde glikojen depolanır. Laktobasillerin glikojene etkileri sonucunda oluşan pH değişimleri subkolumnar rezerv hücrelerinde metaplaziye neden olur. Metaplazi teriminin karşılığı, patoloji sözlüğünde “bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer bir tip dokunun alması” şeklinde geçer. Uterus serviksinde metaplaziden söz edildiği zaman ise silindirik müsinöz epitelin yerini çok katlı yassı epitelin alması anlaşılır. Bu olay fiziksel, kimyasal veya enflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen selim bir reaksiyondur. Yassı epitelium metaplazisinin gelişiminde serviks ortamındaki düşük

pH'nin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Yassı epitelin silindirik epitelin yerini alması; yaş, over fonksiyonları, parite ve serviksin şekli ile ilgili olarak yaşamın bazı periyotlarında, hatta daha intrauterin dönemden başlayarak fizyolojik olarak karşımıza çıkar [6]. Şekil 5'te matür metaplazi bölgesi görülmektedir. Şekil 6'da da serviks epitelinin geçirdiği aşamalar gösterilmiştir [6].



Şekil 5. a.Orjinal yassı-silindirik epitelyum sınırı, b) Yeni yassı-silindirik epitelyum sınırı ve dönüşüm bölgesi. (O: Orijinal sınır, Y: Yeni sınır) [6].

Yeni yassı-silindirik epitel sınırı	<u>Matür çok katlı yassı epitel</u> DÖNÜŞÜM BÖLGESİ (Transformasyon Zonu)	Orijinal yassı-silindirik epitel sınırı
1		1
1		1
1		1
1		1
1		1
Silindirik yassı epitel	Metaplazi Evreleri 1 2 3 4	1 Çok katlı 1 epitel
1		1
1		1

Şekil 6: Serviks yassı epitel metaplazisinin geçirdiği aşamalar [6]

Vajenin orijinal skuamöz epitelyumu ve ektoserviks beş tabaka halinde tanımlanır (Şekil 7):

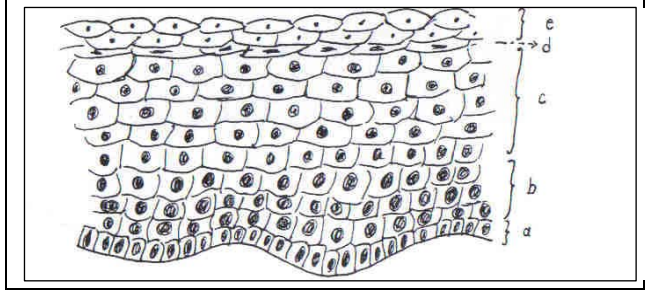
1-Bazal tabaka: Büyük nükleus ve küçük stoplazma ile tek kat immatür hücrelerden oluşur (Şekil 7a)

2-Parabazal tabaka: Normal mitotik şekillere sahip ve üsteki epitelyumu yenileyen 2-4 kat immatür hücrelerden oluşur (Şekil 7b).

3-Intermediate tabaka: İnterselüler boşlukla ayrılmış büyük stoplazmalı, polihedral şekilli 4-6 kat hücreden oluşur (Şekil 7c).

4-Keratohyalin granüler bir yapı içeren sıkışık bir ara katman olan Dierks'in intraepitelial tabakası (Şekil 7d).

5-Yüzeyel tabaka: Stoplazması glikojenle dolu, küçük uniform nükleuslu 5-8 kat yassı hücreden oluşur. Nükleus piknotik hale gelir ve yüzeyden dökülür (exfoliasyon). Bu hücreler papanicolaou (pap) testinin temelini oluşturur (Şekil 7e) [6-8].



Şekil 7: Orijinal çok katlı yassı epitel ve katmanları [6].

### **Servikal Metaplazinin Önemi**

Servikte metaplazi olayı yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve tamamen selim bir olaydır. Ancak bugün bilinmektedir ki, servikal neoplaziye götüren tüm değişiklikler, orijinal olarak endoservikal epitelle döşeli olan bu bölgede gelişirler. Yassı epitelyum metaplazisinin daha başlangıcında genç metaplastik hücrelerinin fagositoz yeteneği vardır ve bunlar vajinada ne bulursa fagosite ederler. Yassı epitelyum metaplazisinin erken dönemleri, yani aktif silindirik hücrelerin transformasyonunun en yoğun olduğu sıralar, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada vajinada bir mutajen bulunduğu takdirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşme olabilecektir. Bu değişmiş metaplastik olay atipik metaplazi olarak da adlandırılmaktadır [6]. Şekil 8’de silindirik epitalin metaplaziye ve daha sonra neoplaziye doğru değişimi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 8 Servikal neoplazide patogenezin şeması [6].

### III-SERVİKSİN İYİ HUYLU LEZYONLARI

#### 1. Servikal Enfeksiyonlar

##### a) Akut Servisit

Serviksin akut iltahabına nonspesifik mikroorganizmalar veya sekonder olarak istila yapan etkenler neden olur. İlk grupta streptokoklar, stafilokoklar ve entrokoklar vardır. Sekonder enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalar arasında ise Neisseria gonorrhoea, Trichomonas vaginalis ve Candida albicans' a rastlanır [5].

Klinik olarak akut servisit irinli, kötü kokulu vajinal akıntı ile kendini belli eder. Enfeksiyonun nedeni Trichomonas ise akıntının rengi sarımtırak yeşil, Candida ise beyazımtıraktır yada renksiz olup beyaz renkli parçalar içerir [5].

Sırt ağrısı, vulvada kaşıntı ve eğer ürethra da tutulmuşsa idrar sırasında sancılı sıklıkla vajinal akıntıya eşlik eden semptomlardır. Akut iltihaplanmış serviks şiş ve kızarmış olarak görülür[5].

### **b) Kronik Servisit**

Kronik servisit özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Klinik olarak başlıca yakınma beyazımtırak, yeşil veya sarımtırak akıntıdır.

Kronik servisitte en sık görülen mikroorganizmalar streptokoklar, stafilokoklar ve entrokoklardır [5].

### **c) Spesifik İltihaplar**

#### **i) Herpes Enfeksiyonu**

Birçok hastada semptomlar çok hafiftir yada yoktur. Genital herpes enfeksiyonları en sık olarak tip2 tarafından meydana getirilmektedir. HSV2 cinsel ilişkiyle geçer ve primer herpes enfeksiyonları virüsle karşılaşmadan 3–7 gün sonra semptom vermeye başlarlar. Bu semptomlar vulvada şiddetli ağrı, hassasiyet, ağrılı idrar yapma ve bol, sulu vajinal akıntıdır [5].

Genetal herpesin nükslerindeki semptomlar primer enfeksiyonda karşılaşılandan çok daha şiddetlidir. Hastalık vulva, perine, vajina ve serviksi tutan çok sayıda ağrılı vesiküllerin gelişmesiyle karakterizedir. Bunlar hızla yüzeysel ağrılı ülserasyonlara dönüşürler.

Herpes virüs enfeksiyonunun tanısı servikal kültür, serolojik incelemeler ve papanicolaou yöntemiyle boyanan yayma preparatlarla konur. Yayma preparatlarda karakteristik çekirdek içi viral buzlu cam inklüzyonları içeren büyük, çok çekirdekli hücreler görülür [5].

#### **ii) HPV Enfeksiyonu**

HPV parvovirüs ailesinden DNA virüsüdür. Genital bölgede ve serviks üzerinde kondilomlar oluşturur. HPV ile enfeksiyon bugün artık serviks kanserinin

önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Lorincz ve ark. 2627 kadında sık görülen 15 tane HPV tipi ile servikal displazi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Olguların yaklaşık %90'ı HPV tip 16,18,45 ve 56, yaklaşık %10'u da HPV tip 31,33,35,51,52 ve 58 pozitifliği göstermiştir. HPV 16,18 ve 31'in invaziv servikal karsinom ile ilişkisi tüm ülkelerde tanımlanmıştır [7].

Genç kadınlarda enfeksiyon insidansı %10-20'dir. Karsinojenik hale geliş süresi yaklaşık 13 yıldır. Enfekte kadınların %5-10'nda HPV persiste olur ki persistans yaşla artar. Yaş, viral yük ve daha önceki sitolojik anomaliler ASCUS ve CIN için HPV'nin pozitif prediktif değerini artırır [7].

### **iii) Tüberküloza Bağlı Serviks İltihabı**

Serviksin tüberkülozu hemen daima tüberküloz salpenjit ve endometrite sekonder olup, birlikte akciğer tüberkülozu bulunduğu gibi bazen de bulunmayabilir [5].

Makroskopik olarak serviks normal veya iltihabi görünümde olabilir veya invaziv karsinomu andırabilir. Histolojik olarak serviks tüberkülozu çok sayıda granülomlar veya tuberküllerin varlığıyla tanınır. Kesin teşhis için Ziehl-Neelsen tekniğiyle boyanmış kesitlerde veya kültürle yada servikal dokunum hayvana inokülasyonu ile uzun, çubuk şeklinde bir basil olan aside dirençli Mycobacterium tüberkülozisin gösterilmesi gerekir [5].

## **2. Servikal Polipler**

Endoservikal polipler serviksin en sık rastladığımız tümoral gelişmelerini oluştururlar. Servikal polipler endoservikal kıvrımların epitelyum ve substantia propria ile birlikte odak halindeki hiperplastik kabartıları olarak kabul edilirler [5].

Servikal poliplere daha çok 30-60 yaşları arasında ve çok doğurmuş kadınlarda rastlanır. Bunlar bol akıntı ve anormal kanamalara neden olabilirler. Klinik olarak servikal polipler yüzeyleri düzgün veya lobüllü olan, artmış damarlanma nedeniyle kırmızı gözükken, yuvarlak veya uzunca oluşumlardır. Poliplerin hemen hepsi tektir ve çapları birkaç milimetreden 2-3 cm ye kadar değişir. Nadir olarak dev boyutlara ulaşabilir, introitusdan dışarıya uzar ve karsinoma benzer [5].

Servikal poliplerin histolojik tipleri;

1. Endoservikal mukozal tip (servikal müköz polip).
2. Fibröz tip.
3. Vasküler tip.
4. Mikst endoservikal-endometrial polip.
5. İltihabi tip (polipoid granülasyon dokusu) .
6. Psödodesidual tip.
7. Psödosarkomatöz tip.

En sık rastlanana servikal müköz poliptir. Servikal polipler iyi huylu lezyonlardır. Servikal polip içinde in situ veya invaziv karsinom (adenokarsinom veya epidermoid karsinom) gelişmesi ileri derecede nadirdir ve vakaların ancak %0.2-0.4'nde görülür. Bir polip içinde sınırlı kalmış adenokarsinomun prognozu çok iyidir.

### **3. Leiomyomlar**

Servikal leiomyomlar uterusun bütün myomlarının yaklaşık %8'ni oluştururlar. Genellikle tek olarak gözükürler ve servikal portiodan kaynaklanırlar [5].

### **4. Hemanjiomlar**

Hemanjionlara servikte nadiren rastlanır. Kapiller veya kavernöz tipte olabilirler [5].

### **5. Endometriozis:**

Endometriozis deyimi, normal yerleri dışında bulunan endometrium guddeleri ve stromasından oluşmuş lezyonları belirtmek için kullanılır. Servikal endometriozis portio ve endoservikal kanalda gözükür. Ektoserviks endometriozis alanları birkaç mm çapında bir veya daha çok sayıda küçük mavi veya kırmızı nodüller halinde gözükürler. Bazen de lezyon daha büyük veya kistik olup, anormal vajinal kanamaya neden olabilir.

Histolojik olarak guddeler ve stroma, endometriumdakinin aynıdır. Gerek stroma, gerekse guddeler genellikle proliferatif bir görünümde dirler [5].

#### **IV- SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI:**

##### **1. Servikal İntraepitelial Neoplazi:**

1943 yılında papanicolaou eksfoliyatif sitolojiyi jinekoloji pratiğine sunmuştur. Preinvaziv servikal hastalık kavramı 1947 senesinde, invaziv kanser görünümüne sahip ancak epitelle sınırlanan epitelial değişiklikler tanımlandığında ortaya atılmıştır [7].

Reagon ve ark. 1956'da CIS ile normal epitel arasındaki histolojik ve sitolojik farklılıkları gösteren anormallikleri displazi olarak adlandırmış, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayırmıştır. 1961 yılında 1. Uluslararası Eksfoliyatif Sitoloji Kongresinde CIS teriminin epitelin tüm kalınlığının farklılaşmamış neoplastik hücreler tarafından oluşturulan lezyonlar için kullanılmasına karar verilmiştir [7].

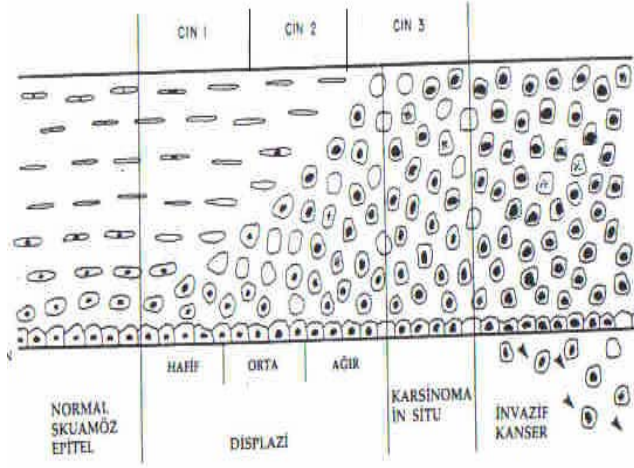
Displazi etiketi altında toplanan değişmelerin, nitelik bakımından kanserleşmeden farklı olmadığı, epitel katmanlarındaki yayılma derecesiyle birbirinden yapay olarak ayırt edilmeye çalışıldığı anlaşılmıştır. [9].

Displaziler ve carsinoma in situ (CIS), kanserin birbirini izleyen gelişme aşamalarıdır. Hepsi Cervikal İntraepitelial Neoplasie (CIN) başlığı altında incelenmelidir [10].

CIN tanımı: Bir ucunda hafif displazi ile başlayan ve sonunda invaziv kanserle biten intraepitelial değişmeler spectrumuna Cervikal İntraepitelial Neoplazi (CIN) adı verilir. Bazal membranı geçerek stromayı istilaya başlayan hücre klonları ortaya çıkınca CIN süreci bitmiş, invaziv kolum kanseri başlamıştır [9].

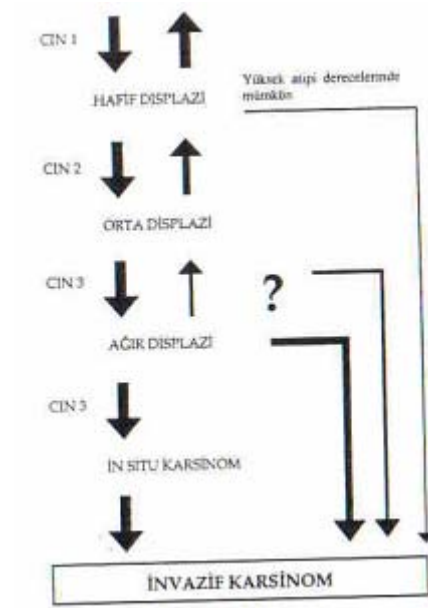
İntraepitelial neoplazinin belirgin özellikleri hücrel immatürite, hücrel düzensizlik, nükleer anormallikler ve artan mitotik faaliyetlerdir [11].

Lezyonların çoğu transformasyon bölgesinden gelişir. Anormal lezyonların gelişimi; epitelin alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN I, alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakınına atake etti ise CIN III, tamamını içeriyorsa CIS olarak adlandırılır. Bütün bu lezyonlarda bazal membran sağlamdır. Anormal lezyonların gelişimi şekil 9'da görülmektedir.



Şekil 9: Servikal intraepitelial neoplazide kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması [10]

Serviksin preinvaziv lezyonlarının /CIN1, 2, 3) tümünün gerileme, persiste etme ve daha ağır bir şekle dönüşme kapasiteleri vardır. Ancak hangi lezyonun regresyon ve progresyon göstereceğini veya persiste edeceğini önceden saptamak pek mümkün değildir. CIN I olgularının % 80 – 90 oranında geriledikleri bildirilmektedir. Ağır displazi ve in sitü karsinom olguları ise çok az bir oranda regresyona uğramaktadır[6]. Preinvaziv lezyonların invaziv karsinoma doğru ilerleme aşamaları şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10 Servikal intraepitelyal neoplazilerde regresyon ve progresyon [10]

İnvaziv serviks kanserinin ortalama görülme yaşı 45-50'dir. İn situ karsinom ise 10-15 yıl kadar önce görülmektedir, yani 20-40 yaşları arasındaki kadınların hastalığıdır. Buna göre preinvazif hastalığın invazif hale dönüşmesi için aşağı yukarı 10 senelik bir latent dönem bulunmaktadır. Ancak CIN 3 lezyonlarının %5'inin 3 seneden daha kısa bir süre içerisinde invazif hale dönüştüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Son yıllarda CIN'in 20 yaş altındaki genç kadınlarda görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Bu kadınların büyük bir kısmı 15 yaşından önce cinsel ilişkide bulunmakta ve yarısından fazlası çok eşlidir. Diğer yandan HPV infeksiyonu olan kadınlarda CIN 3 görülme yaşı, HPV infeksiyonu olmayan CIN 3'lülere göre 10 yıl daha öncedir. CIN 3 için ortalama görülme yaşı 30-34'dür(10). Tedavi edilmeyen CIN lezyonlarının geleceği Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 –Tedavi edilemeyen CİN lezyonlarının geleceği

Lezyon	Regresyon %	Persistans %	Progresyon %
CIN I	60	30	10
CIN II	40	40	20
CIN III	33	56	12

### **Servikal intraepitelial neoplazide risk faktörleri:**

- 1- İlk koitusun erken yaşta olması.
- 2- Daha önce birçok kişiyle ilişkide olan biriyle beraber olma.
- 3- Önceden geçirilen veneryan hastalık.
- 4- Sigara
- 5- Düşük sosyoekonomik durum.
- 6- Servikal HPV enfeksiyonu anamnezi.
- 7- Anamnezde CIN bulgusu.
- 8- Anamnezde vulvar intraepitelial neoplazi (VIN) [10].

### **Servikal intraepitelial lezyonlarda tanı yöntemleri[7]:**

- 1- Sitoloji
- 2- Servikografi
- 3- Kolposkopi
- 4- HPV tiplemesi
- 5- Kolposkopi eşliğinde biyopsi
- 6- Polar prop
- 7- Mikrokolipohisteroskopi
- 8- Speküloskopi
- 9- Endoservikal küretaj (ECC)
- 10- Konizasyon

Servikal preinvazif lezyonları genellikle asemptomatik olup rutin jinekolojik muayene sırasında saptanmazlar. Çok ender olarak temas kanamasına neden olabilirler. Servikal preinvazif lezyonların saptanması günümüzde kolposkopi ile mümkündür. Tarama yöntemi olarak uygulanan sitoloji de bize yol gösterir [10].

Sağlıklı asemptomatik kadınlarda serviksin preinvazif hastalıklarını eksfoliyatif sitoloji ile saptamak büyük ölçüde mümkün olmaktadır. Bu amaçla eksfoliyatif sitoloji tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Pap smear ucuz, uygulanması kolay, ağrısız ve oldukça güvenilir bir yöntemdir.

### **Papanicolaou sınıflaması [7].**

Class I- Normal

Class II- Atipik inflamasyon ve uterin hücreler

Class III- Displastik hücreler (hafif, orta, ağır)

Class IV- Karsinoma in situ

Class V- Malign hücreler. İnvaziv kanseri destekler

(skuamöz ya da adenokanser ).

1988 yılında Ulusal Kanser Enstitüsünün Bethesda Maryland’da yaptığı toplantı sonucunda sitolojik raporlama için Bethesda sistemi geliştirilmiştir.2001 yılında bu sınıflama değiştirilerek Bethesda 3 sistemi geliştirilmiştir [11].

Servikal sitolojik anormallikleri olan kadınların idaresi için yönergeler çok adımlı bir süreç sayesinde geliştirildiler. Konferanstan 6 ay öncesinden başlanarak çalışma grupları, büyük bir profesyonel topluluktan internet tabanlı bülten kurullarından interaktif olarak elde edilmiş bilgilerin yanı sıra 1988-2001 arasında yayınlanmış İngilizce makalelerin kurallara uygun olarak incelenmesine dayanan taslak idare yönergeleri geliştirdiler. 6-8 Eylül 2001’de ASCCP Ortak Görüş Konferansı Bethesda Maryland’da yapıldı. Destekleyici kanıtlarla birlikte yönergeler sunuldu, tartışmaya, gözden geçirmeye ve düzenlemeye tabi tutuldular [12].

Bethesda sistemi terminalojisi servikal neoplazinin ve servikal tarama teknolojisinin biyolojik olarak anlaşılmasında önemli ilerlemeleri yansıtmaktadır [11].

Bu sisteme göre premalign skuamöz lezyonlar 3 kategoriye ayrılır: [13]

1- Atipik skuamöz hücreler ( ASC )

a) ASC-US. önemi belirlenemeyen grup

b) ASC-H: Yüksek gradeli lezyonların ekarte edilmesi gereken grup

2- Düşük gradeli skuamöz İntraepitelial lezyonlar ( LSIL )

3- Yüksek gradeli skuamöz İntraepitelial lezyonlar ( HSIL )

Bethesda sistemi, Papanicolau sistemi ve CIN sisteminin karşılaştırması Tablo 2’de gösterilmiştir[8].

Tablo2 . Sitolojik sınıflama sistemlerinin karşılaştırması.

Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Sınıflanması		
<i>Bethesda sistemi</i>	<i>Displazi/CIN sistemi</i>	<i>Papanicolau sistemi</i>
Normal limitler içerisinde	Normal	I
Enfeksiyon (organizma tesbit edilmeli)	İnflamatuvar atipi (organizma)	II
Reaktif ve reperatif değişiklikler		
Skuamoz hücre anormallikleri		
Atipik skuamoz hücreler (1) önemi belirsiz (ASC-US)	Skuamoz atipi HPV atipisi, LSIL ekarte edilmeli	IIR
(2) yüksek gradeli lezyonların ekarte edilmesi gereken grup (ASC-H)	HSIL ekarte edilmeli	
Düşük gradeli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)	HPV atipisi Hafif displazi Orta derecede displazi	CIN 1 CIN 2
Yüksek gradeli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)	Ciddi displazi Karsinoma <i>insitu</i> Skuamoz hücreli karsinom	CIN 3
		III IV V
Skuamoz hücreli karsinom		

### Adenokarsinoma in situ:

Adenokarsinoma in situ histolojik olarak invazyon yapmayan fakat yüksek derecede atipi gösteren silindirik epitel olarak tanımlanmaktadır [10].

Etiyolojisinde squamöz kanserde olduğu gibi HPV enfeksiyonunun önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

AIS tipik olarak yassı-silindirik epitelyum sınırının hemen proksimalinde lokalizasyon gösterir ve servikal kanal içerisinde yayılır [10].

AIS ortalama görülme yaşı 36-42'dir. İnvazif olgular bunlardan aşağı yukarı 5-10 yıl sonra ortaya çıkarlar. Hastalık kadınların pek çoğunda semptomsuzdur. Postkoital kanama veya intermenstrüal veya postmenopozal kanamaya neden olabilirler [10].

Lezyonun lokalizasyonu nedeniyle kolposkopik tanı zordur. AIS'in tanısında en efektif yöntem sitolojidir. Endoservikal aspirasyon etkili bir yöntemdir.

Tedavide en etkili yöntem histerektomidir. Çocuk doğurmak isteyen kadınlarda konizasyon uygulanır [10].

### **Gebelikte CIN:**

Gebelikte anormal servikal sitoloji görülme insidansı seksüel olarak aktif bir kadında görülme insidansına paralellik göstermektedir [10].

Gebelikteki servikal anomalilerin % 86'sı LSIL'dır ve çoğunluğu da HPV'ye bağlıdır. Geriye kalan %14'ü HSIL'dır [7].

Anormal sitoloji saptanan tüm gebelerde gebelik haftası ne olursa olsun kolposkopi ile değerlendirilmelidir. Ancak pap smear ve biyopsi invazif bir kanseri gösteriyorsa o zaman konizasyon yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Konizasyon sonucunda invazyon 3 mm'den az ise gebelik devam edebilir.

### **İNVAZİF SERVİKAL KARSİNOM:**

Öncü lezyonların etraf dokulara yayılmaya başlaması, kısaca invaziv kansere dönüşmesi, yıllarca sürebilen sessiz bir aşamadan sonra başlar. Kanserleşme epitelyum sınırlarını aşarak stromaya yayılmaya başlar. Bağ dokusu içinde kordonlar halinde ilerleyen karsinom, sonunda lenf ve ufak venalara asılır. İnvazyon yapan hücre kordonlarının sayısı artar. Dallanır, budaklanır [9].

Ülkemiz koşullarında invaziv serviks kanserlerinin %65'i 40-60 yaş grubunda görülmektedir. Yaş ile hastalığın derecesi arasında da ilişki vardır. Displaziler 20-34 yaş grubunda, karsinoma in situ 25-40 yaş grubunda, mikroinvazif kanser 45-54 yaşları arasında, klinik kanserler ise 65-69 yaşları arasında en sık görülür. Adenokanserlere yassı epitelyum kanserlerinden 5 yıl sonra rastlanır [14].

### **Servikal karsinomun histolojik tipleri[7] :**

- 1)Skvamöz hücreli karsinomlar:Serviks malin lezyonlarının %85-90'ı.
- 2)Adenokarsinomlar:Serviks kanserlerinin yaklaşık %10-15'i.

- 3) Küçük hücreli ve berrak hücreli karsinomlar
- 4) Serviksin sarkom, lenfoma ve melanomları.

**Serviks kanseri risk faktörleri: [14]**

- 1- Irk (zencilerde daha sık).
- 2- Çok eşlilik veya partnerin çok sayıda kadınla ilişki kurması.
- 3- Cinsel temasın 20 yaşından önce başlaması
- 4- İlk gebelik yaşının erken olması
- 5- Düşük sosyoekonomik seviye
- 6- Tip 2 HSV enfeksiyonu
- 7- HPV enfeksiyonu
- 8- HIV enfeksiyonu
- 9- Sifilis, clamidya, trichomonas?
- 10- Sigara kullanımı
- 11- Oral kontraseptif kullanımı (adenokanser)
- 12- Multiparite
- 13- Tekstil sanayinde çalışan kadınlar
- 14- Beta karoten eksikliği, vitamin C eksikliği
- 15- Sperm DNA'sı
- 16- İmmun supresyon

**Serviks kanserinde klinik ve semptomlar:**

Hücrel aşamada iken herhangi bir semptom göstermez. Erken dönemde çok hafif, sızıntı halinde, kirli bir kanama vardır. Bu siklus dışı bir ara kanamasıdır. Cinsel birleşmeler sırasında, defekasyon sırasında, leke halinde kan gelebilir. (Kontakt kanaması) Özellikle menopoza girmiş kadınlarda ağrısız hafif kanamalar kuşku uyandırmalıdır [9].

Sarı, kirli, pis kokulu, et suyu gibi renkli, ara sıra kanla bulaşık bir akıntı başlar. Ağrı yoktur [9].

Geç dönemde kanser collum uteri sınırını aşınca, komşu doku ve organlara yayılmaya başlayınca ağrılar başlar. Başlangıçta pelvis içi, künt ağrılardır. İnfiltrasyon kitlesi plexus sacralisin sinir dallarını baskı altına almaya başlayınca, ağrılar alt extremitelere vuran şiddetli siyataljiye dönüşürler. Uzak metastazlar varsa ağrı çok şiddetli ve değişik lokalizasyonludur[9].

Parametrium ve bölgesel lenf bezlerinde infiltrasyon arttıkça, lenf dolaşımı zorlaşır, alt extremitelerde ödem başlar. Üreterlere bası sonucu hidroüreter, hidronefroz ve üremi gelişir. Öldürücü kanamalar oluşabilir. Vajenle vesica ve rectum arasında fistüller gelişir[9].

Serviks CA'da ölüm sebepleri üremi, enfeksiyon ve kanamadır [9].

İnvazyon yolları:

- 1- Komşu dokulara doğrudan yayılma
- 2- Lenf yolları aracılığı ile
- 3- Kan yolu ile

Serviks kanserinde direk ve lenf yoluyla yayılma ön planda gelir. Kan yoluyla yayılma ancak son aşamalarda görülebilir.

#### **TNM Sistemine Göre Cervix Ca Klasifikasyonu:**

T (Primer Tümör)

To Carcinoma in situ

T1 \_\_ T4 Figo'nun I-IV stadiumların karşılığıdır.

N (Regional lenf bezeleri)

Nx palpasyonla lenf bezelerine ulaşamaz.

No klinik ve teşhis yöntemleriyle negatif bulgu,

N1, N2 lenf bezeleri giderek yükselen ölçüde infiltre,

M (Uzak metastazlar),

Mh uzak metastaz yok,

M1 pelvis dışında klinik ya da radiografik metastaz belirtileri TNM simgeleriyle ifade edilir(9).

## **Servis Kanseri Evrelemesi (FIGO)**

Preinvazif karsinom

Evre 0 İn situ karsinom: intraepiteliyal karsinom

(Evre 0, tedavi istatistiklerine kesinlikle dahil edilmemelidir)

İnvazif karsinom

Evre 1 Karsinom serviksde sınırlıdır.

Evre Ia yalnızca mikroskopik olarak tanı koyulabilen “preklinik karsinom”

Evre Ia1 minimal mikroskopik stromal invazyon

Evre Ia2 yalnızca mikroskopik olarak saptanabilen ve ölçülebilen lezyonlar; karsinom, kaynaklandığı gland veya yüzey epitelinin bazal memsranından 5 mm'den daha az derinlikte ve 7 mm'den daha az genişlikte yayılım göstermelidir. Bundan geniş lezyonlar evre Ib olarak sınıflandırılır.

Evre Ib Klinik olarak görünsün / görünmesin, Ela2'den geniş yayılım gösteren lezyonlar

Evre Ib1 tümör çapı <4 cm

Evre Ib2 tümör çapı >4 cm +

Evre II\*\* Karsinom kollumu aşmış ancak pelvis duvarına ulaşmamıştır, vaginanın 1/3 alt kısmı dışındaki bölümü tutulmuştur.

Evre IIa parametrial tutulum gözlenmiyor

Evre IIb parametrial tutulum var

Evre III\*\*\* Karsinom pelvis duvarına ulaşmıştır. Rektal tuşede tümör dokusu ile pelvis duvarı arasına girilmez. Tümör vagina 1/3 alt kısmını da içermektedir. Hidronefroz ve non-fonksiyone böbrek bu evreye girer.

Evre IIIa karsinom pelvis duvarına ulaşmamıştır.

Evre IIIb pelvis duvarı tutulmuştur ve / veya hidronefroz veya non-fonksiyone böbrek.

Evre IV\*\*\* Karsinom gerçek pelvisi aşmış veya rektum ya da mukozasını klinik olarak tutmuştur. Ancak mukozada mevcut büllöz ödem Evre IV için yeterli değildir.

Evre IVa komşu organlara yayılım

Evre IVb uzak organ yayılımı[9] .

### **Serviks Kanserinde Teşhis:**

Serviks kanserinin öncü lezyonlar aşamasında teşhis ve tedavisinin hayati önemi vardır. Ne yazık ki bu dönemde çıplak gözle ve tuşe ile teşhis imkanı yoktur. Kanser, klinik kansere dönüştükten sonra alınan tedavi sonuçlarının ise tüm teknik incelemelere rağmen hala yüz güldürücü olmaktan uzak olduğu da bir gerçektir.

Serviks karsinomu ile savaşta en etkili yöntem kanserleşmeyi hücre içindeyken yakalamak ve klinik kansere dönüşmeden önlemektir. Bu dönemde şifa %100 dür [9].

Bu nedenle tüm kadınlar cinsel hayatın başlangıcından itibaren tarama programına dahil edilmelidir. Dünyada ve Türkiye’de serviks kanseri taraması için kabul edilen en popüler yöntem pap smear testi ile sitolojik taramadır.

İntraepitelial neoplazi döneminde teşhis:

1-Vajinal sitoloji.

2-Kolposkopi.

3-Schiller’in iod denemesi.

4-Biyopsi materyalinin patolojik incelemesi [9].

### **Serviks Kanserinde Tarama:**

Serviks kanseri tüm dünya çapında kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen kanser olup (%11,6), yılda 437000 yeni hasta ile karşılaşılmaktadır. Olguların %75’i az gelişmiş ülkelerdedir ve insidansın en düşük ve en yüksek olduğu ülkeler arasında yaklaşık 20 kat fark vardır. Örneğin yaşamı süresince bir kadında servikal kanser gelişme riski İngiltere de 1/116 iken, Güney Afrika da 1/26 dır. Dünya çapında ön sıralarda yer alan servikal kanser oranının azaltılması için bu hastalığın ortaya çıkmadan etkili bir tarama programı ile saptanması ve önlenmesi düşünülmüştür [15,16].

Başarılı bir tarama programı için bazı ön şartlara gereksinim vardır.

**Tarama testlerinin uygulanabilmesi için hastalıkla ilgili olması gereken kriterler şunlardır:**

- 1-Hastalık sık görülen ciddi bir hastalık olmalıdır.
- 2-Tanınabilen erken veya latent dönemi olmalıdır.
- 3-Hastanın doğal seyri iyi anlaşılmalıdır.
- 4-Tanı konulan hastalarda uygun tedavi yöntemi yapılabilmelidir.
- 5-Erken dönemde yapılan tedavi uzun dönemde prognozu olumlu etkilemelidir.

**Tarama testlerinin uygulanabilmesi için test ile ilgili olması gereken kriterler:**

- 1-Spesifite ve sensitivitesi yüksek olmalıdır.
- 2-Ucuz ve basit olmalıdır.
- 3-Hasta tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
- 4-Toplumun geniş kesitlerine uygulanabilir olmalıdır.
- 5-Yan etki minimal olmalıdır[7].

Servis kanseri insidansı ve mortalitesindeki azalmanın en önemli nedeni PAP smear tarama testidir. Bu test ile serviksten alınan materyalde hücresel değişiklikler izlenmektedir[7].

Pap smear konusunda standardizasyon, 2000 yılında ortaya konan American Society, of Cytopathology kriterleri ile sağlanmış olup bu kriterlerin uygulanması daha uygun teknikle smear alınmasını ve dolayısıyla yanlış negativite oranının düşmesini sağlayacaktır[26].

**Amerikan Derneği Sitopatoloji Kriterleri[15]:**

- 1-Pap smear son adet tarihinden 10-18 gün sonra alınmalıdır
- 2-Testten önceki 48 saat içinde
  - a) vajinal duş
  - b)vajinal tampon, vajinal kontraseptif ajanlar veya ilaçlar kullanımı olmamalıdır.
- 3-Pap smear ile birlikte hastanın
  - a) adı soyadı (son 5 yıl içinde değişiklik varsa belirtilmelidir)

- b) yaşı ve/veya doğum tarihi
  - c) menstruel durumu (son adet tarihi, histerektomi, gebelik, postpartum, hormon replasman tedavisi)
  - d) önceki anormal sitoloji veya biopsi sonuçları, önceki tedaviler veya cerrahi girişimler
  - e) risk durumu
  - f) örneğin alındığı yer (serviks, vajen) belirtilmelidir.
- 4-Steril veya tek kullanımlık spekulum kullanılmalıdır
- 5-Lubrikan kullanılmamalıdır (kayganlaştırıcı olarak ılık su kullanılabilir)
- 6-Hücrelerin spatula üzerinde kalmaması amacıyla tahta spatula veya pamuklu çubuk yerine plastik spatula kullanılmalıdır.
- a) ilk olarak spatula ile vajen ve ektoserviks örneği alınmalıdır.
    - spatula 360o dönüşle kullanılmalıdır
  - b) smear alınan sahanın dışında şüpheli bölge varsa, bu bölgeden ayrıca smear alınır
  - c) daha sonra fırça ile endoserviks örneği alınmalıdır
    - transformasyon bölgesi tam olarak görülmelidir
    - fırça 45-90o dönüşle kullanılmalıdır
  - d) uzunluğu boyunca camın yarısına fırça ile örnek yayılmalı, daha sonra camın diğer yarısına fırça yuvarlanarak örnek yayımına devam edilmelidir.
  - e) örnek yayımı sırasında fırçanın aşırı basıncı veya ileri geri farklı yönlere hareketlerinden kaçınılmalıdır
  - f) smear hemen fikse edilmelidir.
- 7)Süpürge tarzı fırçalarla hem ektoserviks, hem de endoserviks örneği alınabilir
- a) fırça 360o ve 5 tur dönüşle kullanılmalıdır
  - b) uzunluğu boyunca cam üzerine fırçanın uzun aksı paralel olacak şekilde önce bir yüzü daha sonra aynı trase boyunca diğer yüzü üzerindeki hücreler yayılır
- 8) Fiksasyon sprey ile yapılıyorsa
- a) bu amaçla üretilmiş spreyleler kullanılmalıdır
  - b) saç spreyi kullanılmamalıdır

c) sprey camdan 15-25 cm uzaklıkta kullanılmalıdır

9) VCE preparatlarda, vajinal, ektoservikal ve endoservikal örnekler aynı cama yan yana yayılır.

10) Vajinal ve ektoservikal örnekler aynı preparat üzerine yayılabilir ve endoservikal örnek ayrı bir preparata hazırlanabilir.

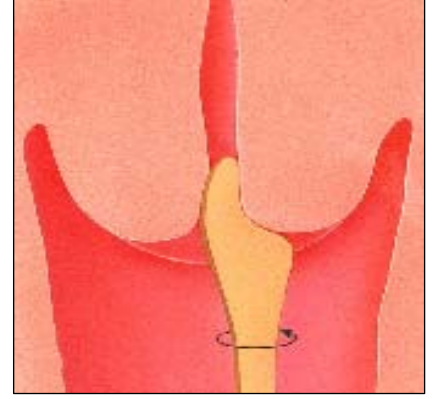
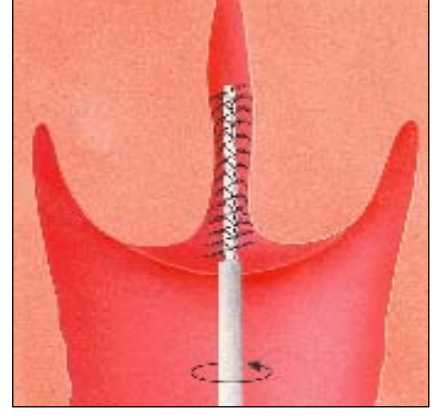
11) Tek preparat –çift preparat arasında maliyet ve işgücü dışında, medikal açıdan üstünlük yoktur.

#### **PAP Smear alma yöntemleri:**

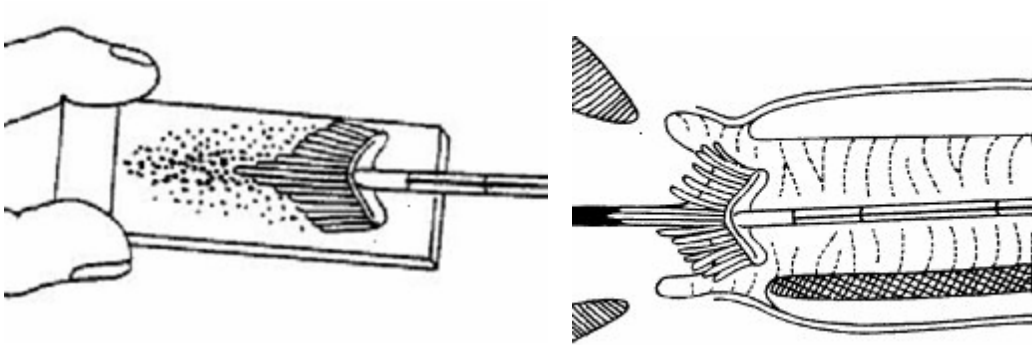
Bu test jinekolojik muayene esnasında, özel bir fırça veya tahta çubuk yardımı ile rahim ağzı bölgesinden salgı alma esasına dayanıyor. Sürüntü materyali olan salgı lam denilen ince bir cam üzerine yayılıp, patoloğa gönderilir. Patoloji laboratuvarında boyama işlemlerinden geçirilen cam, mikroskop altında incelenerek değerlendirilir [17].

Şekli 11’de smear almada kullanılan fırça ve spatula şekilleri ve endoservikal örnek alma yöntemi görülmektedir[18].

Şekil 12’de bizim hastanemizde kullanılan süpürge tarzı smear fırçası ile sürüntü alma ve yayma tekniği görülmektedir[19].



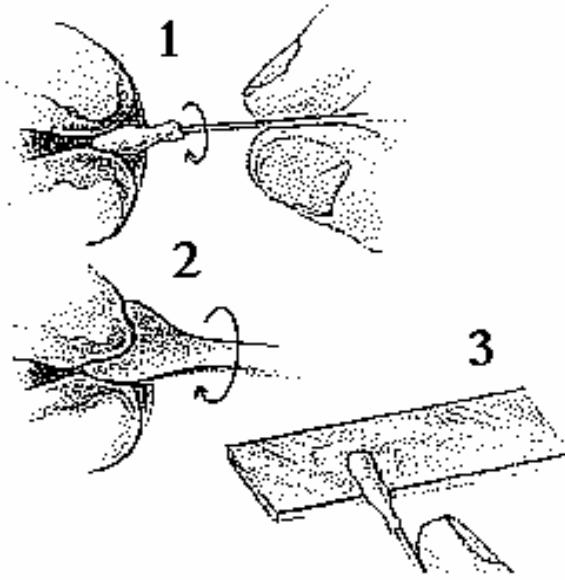
Şekil 11 smear fırça ve spatulaları [29]



Şekil 12 Süpürge tarzı smear fırçası ile örnek alma ve yayma [11].

Smear alınması son derece basit bir yöntemdir ve kesinlikle ağrıya neden olmaz. Jinekolojik muayene esnasında vajinal spekulum takıldıktan sonra serviks görülür. Herhangi bir kanama olmadığından, emin olduktan sonra plastik bir spatula ya da fırça vasıtası ile serviksten vajinaya dökülen hücreler toplanır. Ayrıca yine bu fırça vasıtası ile rahim içine uzanan kanaldan (endoservikal kanal) sürüntü alınır. Yani smear testinde iki yerden hücre örneği toplanır: endoservikal kanal ve vajina [17].

Şekil 13'te pamuklu çubukla endoservikal smear alma ve yayma yöntemi görülmektedir [18].



Şekil 13 smear alma yöntemleri[19].

Alınan materyal bir lam üzerine yayılır ve hemen alkol dolu bir kap içine konur. Fırça üzerine bulaşmış olan mukus salgıları uzaklaştırdığı için inceleme daha kolay ve sağlıklı olmaktadır. Başka bir yöntem de alınan materyali lama yaydıktan sonra 30 cm uzaklıkta bildiğimiz saç spreyi sıkmaktır. Her iki yöntemde de amaç alınan hücrelerin lam üzerine fikse edilmesidir. Ancak piyasada satılan spreyleerin alkol içerikleri birbirinden oldukça farklılık gösterdiğinden pek çok hekim preparatı direk olarak

alkolle fikse etmeyi tercih etmektedir. Fiksasyonun örnek alındıktan hemen sonra yapılmaması hücresel şekillerin bozulmasına ve kurumasına yol açar. Bu da değerlendirmede hatalara neden olabilir [17].

## **SMEAR BOYAMA TEKNİKLERİ[20]:**

### **I- Papanicolaou boyama yöntemi:**

#### **A) Gerekli boyalar:**

Haris hematoksilen'i, Orange G ve EA 36 polikrom boyasıdır.

Boyaların hazırlanması

Haris hematoksilen boyası

Hematoksilen (Heamotoxylin)	1 gr.
%95 alkol	10 ml.
Potasyum şapı (Potassium alum)	20 gr.
Damıtık su	200 ml.
Cıva oksid	0.5 gr.

Potasyum şapı suda ısıtılarak eritilir. Şap tamamen eriyince alkolde eritilmiş olan hematoksilen ilave edilir. Karışım acele kaynama derecesine getirilir ve üzerine dikkatle cıva oksid eklenir. Eriyik, koyu mor renge döndüğü zaman ateşin üzerinden alınarak süratle soğutulur. Buna %4 yoğun asetik asid katılmasıyla hücre nüvelerinin daha iyi boyandığı gösterilmiştir.

Orange G boyası

Orange G hazır eriyiği	
( %0,5 lik etil alkoldeki) eriyiği	100 ml.
Fosfotungstik asid	0,015 gr.
EA 36* Polikrom boyası	
Açık yeşil SF (sarımsı)	
(%95 alkolde %0,1 eriyiği)	45 ml.
Bismarck kahverengisi	
(%95 alkolde % 0,5 eriyiği)	10 ml.
Eosin sarısı	

(%95 alkolde %0,5 eriyiği)	45 ml.
Fosfotungstik asid	0,2 gr.
Lityum karbonat	
(suda doyurulmuş eriyik)	

Bu boyalar alkole oranla suda daha kolay erirler. Bu nedenle %10 sudaki eriyiklerini hazırlamak ve onları kullanmadan önce uygun miktarda alkolle sulandırmak daha kolay olur.

### **B) Boyama yöntemi**

1-Lamlar fiksasyon kabından çıkarılır ve azalan derecelerde alkolden( %80, %70 ve %50) suya kadar geçilir.

2-Harris hematoksileninde ortalama 3 dakika boyanır.

3-Musluk suyunda çalkalanır.

4-%0,25 sulandırılmış hidroklorik asidde yalnız nüvenin rengi kalıncaya ve sitoplazmanın rengi kayboluncaya kadar, rengi giderilir.

5-Musluk suyunda ve amonyaklı suda mavi renk istenilen koyuluğa erişinceye kadar çalkalanır.

6-5 dakika akar suda yıkanır.

7-Suyun tamamen giderilmesi için alkolün artan derecelerinden (%50, %70, %80 ve 2 defa %95) geçirilir.

8-Orange G de ortalama 2 dakika boyanır.

9-%95 alkolde 2 defa çalkalanır.

10-İstenilen boya koyuluğuna erişilinceye kadar EA 36 da ortalama 2-4 dakika boyanır.

11-%95 alkolde 2 defa çalkalanır, kurutulur ve ksitolde berraklaştırılır.

12-Normal olarak lamelle kapatılıp yapıştırılır.

### **C) Sonuçları**

Epitel hücreleri- Nukleuslar koyu mavi veya koyu mor gözüktür, nukleoluslar kırmızı ve sitoplazma kırmızımsı pembe (eozinofil hücreler) ya da mavimsi yeşil (bazofil hücreler) boyanır.

Eritrositler-Bunlar parlak kırmızı gözükür (hemolize olmadıkça).

Lökositler-Nukleusları koyu mavi-siyah, protoplazmaları soluk mavi boyanır.

Bakteriler-Gri renkte görülür.

Trikomonas'lar-Bunlar açık gri-mavi görülür.

Monilia-Hifler pembe, sporlar parlak kırmızı görülür.

Mukus-Soluk mavi veya pembemsi çizgiler halinde görülür.

**Yetersiz boyama neticeleri:**Bunlar, aşağıdaki yanlışlardan ileri gelebilir.

1-Fiksasyondan önce havada kurutma. Bütün hücreler soluk pembe görülür ve sitoplazma ile nukleus arasında ayırım çok az veya hiç olmaz.

2-Yetersiz fiksasyon.

3-Yeteri kadar temizlenmemiş veya yağı giderilmemiş lamaların kullanılması.

4-İyi hazırlanmamış boya veya alkollerin kullanılması.

5-Boyama zamanlarının yanlış olması.

6-Suyunun giderilmesinin yetersiz olması.

7-Boyama işlemi sırasında kuruma.

## **II- Shorr boyama yöntemi**

Bu yöntem (Shorr, 1941), Papanicolaou tarafından tanımlanan boyama yöntemine oranla daha basittir ve daha çabuk yapılır. Shorr boyası çeşitli hücre tiplerinde sitoplazma ayırımını güzel belirttiğinden hormonal durumların saptanması için uygundur. Fakat nukleus yapısının inceliklerini yeterli olarak göstermediğinden kanser teşhisinde daha az önem taşır.

### **A) Boyanın hazırlanması**

Etil alkol (%50)	100 ml.
Biebrich kırmızısı (suda eriyen)	0,5 gr.
Orange G	0,25 gr.
Sabit yeşil FCF	0,075 gr.
Fosfotungstik asid	0,5 gr.
Fosfomolibdik asid	0,5 gr.
Yoğun asetik asid	1 ml.

## **B) Boyama yöntemi**

- 1-Eşit miktarda eter-alkol karışımında 1-2 dakika tespit edilir.
- 2-Shorr boyasında 1-2 dakika boyanır.
- 3-Boya kalıntılarını akıtmak için %70 lik alkolde çalkalanır.
- 4-%95 lik alkolde çalkalanır.
- 5-Ksilolde berraklaştırılır ve lamelle kapatılır.

## **C) Sonuçları**

Nukleus kırmızı, yüzeysel hücrelerin sitoplazmaları parlak kırmızı veya portakal kırmızısı, intermedier ve parabazal hücreler yeşilimsi-mavi boyanır.

Nukleusun boyanmasını geliştirmek için Pundel ve Dietsch (1952), lamları Shorr'un boyasına batırmadan önce Haris hematoksileni ile boyamayı önermişlerdir. Bununla beraber, bu yöntem işi uzatmakta ve komplike hale sokmakta, böylece Papanicolaou boyama yöntemine oranla daha fazla zaman alıcı olmaktadır [20].

## **SİTOLOJİDE YENİ GELİŞMEKTE OLAN TEKNOLOJİLER**

**1-Likid bazlı sitoloji (Thin Prep):** Alınan örnek direk olarak lam üzerine yayılmak yerine tamponlanmış alkol içeren bir şişe içerisine karıştırılır. Elde edilen bu hücre süspansiyonu özel bir filtre sisteminden geçirilerek kan, mukus ve diğer ölü hücreler ayrıştırılır ve geride kalan hücreler lam üzerine yayılır bu sayede diğer hücreler tarafından maskelenmeyen servikse ait hücreler daha kolay incelenebilir. Thin Prep smear ideal olmamakla birlikte zorunluluk durumunda kanama varlığında da alınabilir. Thin Prep tekniği ile alınan smear testinde hatalı negatif oranı %4 civarındadır [17].

**2-Otomatik tarama yöntemleri (PAPNET):** Hazırlanan lam mikroskop altına konur ve bir bilgisayar görüntüyü yorumlar. En sık karşılaşılan 128 anomali bilgisayar tarafından tanınır ve örnek manual incelemeye alınır klasik yöntemler ile negatif olarak değerlendirilen testler PAPNET ile yeniden incelemeye alındığında %10 olguda düşük dereceli SIL ya da daha ileri bir lezyon saptanmaktadır [19].

### 3-Oto Pap 300Qc-Otomatik Pap tarama sistemi:

Bilgisayarlı yeniden tarama sistemidir. Normal sınırlarda ve yeterli kabul edilen tüm smearları yeniden tarayarak anormal hücreler içerme olasılığı olan lamları ayırır bunlar yeniden manuel olarak taranır. Bu bilgisayarlı sistem yüksek tarama hızlı bir video mikroskobu, bir alan görüntüleyici bilgisayar ve uygun görüntü yorumlayıcı bir yazılım içerir [21].

### 4-Roche, görüntü analiz sistemi:

Sıvıya dayalı ince tabaka sistemi ile otomatize yeniden tarama sistemini birleştirmektedir [21].

Kadınlarda serviks kanseri için smear ile tarama programı tablo 3 te özetlenmiştir.

Tablo 3: Papanicolaou smearları ile tarama sıklığı [21].

İlk tarama	18 yaşında veya cinsel aktivitenin başlangıcında
Yüksek risk grubunda	İlk smear negatif ise yılda bir
Düşük risk grubunda	İlk smear negatif ise, yıllık üç negatif smeardan sonra 3 yılda bir
DES çocukları	14 yaşında, adetlerin ve cinsel aktivitenin başlangıcında 6-12 ayda bir.
Selim hastalık için histerektomiye takiben	3 yılda bir
CIN veya invazif kanser tedavisini takiben	İlk iki yıl 3 ayda bir, sonraki üç yıl altı ayda bir, sonra yılda bir.

**Düşük risk grubu:** Bekar veya her iki partner monogamik (+ güvenilir bir sitoloji laboratuvarı)[21].

**Yüksek risk grubu:** Erken yaşta cinsel ilişki, multipl seks partneri, yüksek riskli erkek partner, HPV enfeksiyonu, sigara[21].

Bizim ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından serviks kanseri tarama standartları şu şekilde belirlenmiştir [22].

## SAĞLIK BAKANLIĞI SERVİKS KANSERİ TARAMASI ULUSAL STANDARTLARI [22]

**Tarama programı altyapısı:** Taramanın planlanmasından önce merkezin altyapısının ( fiziki, insan gücü, eğitim, malzeme, vb.) tarama programı için hazır olduğundan emin olunmalıdır.

- **Yöntem:** Ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntem klasik, yani konvansiyonel smear'dır.
- **Hedef popülasyon, taramanın başlangıç ve bitiş yaşları, tarama sıklığı:** Taramada mutlak hedef 35 - 40 yaş aralığındaki tüm kadınların en az 1 (Bir) kez smear aldırmasıdır. Ülkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir ideal hedef ise, 35 yaşında başlanacak olan toplum tabanlı taramadır. Taranacak popülasyon, ETF'ler (Ev Halkı Tespit Fişi) esas alınarak tanımlanmalı ve geliştirilecek davet yöntemleriyle 5 yıllık intervallerle tekrarlanmalı ve son iki (2) testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilmelidir.

### Özel Durumlar

- **Histektomi Sonrası Smear;** benign jinekolojik nedenlerle total histektomi yapılmış olgularda (CIN II ve III varlığı benign kabul edilmemektedir) vaginal sitolojiyle takip gerekli değildir. CIN II ve III nedeniyle histektomize olgularda; üç dökümante edilebilen, teknik yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sitoloji yokluğunda tarama kesilmelidir.
- **HIV enfeksiyonu tanısı alan ve/veya immünsüpressif tedavi alan olgularda;** ilk yıl iki kez, sonuçları negatif ise yılda birkez alınmalıdır.
- Serviks Ca. İçin , immünsüpressif tedavi (HIV + olgular dahil) alanlarda iyi sağlık koşulları oluşana kadar yılda bir smear almaya devam edilmelidir.

•**Yer:** Bu çalışmalar Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezleri (KETEM) ve AÇSAP'larda ve Sağlık Ocaklarında yürütülebilir. Bu kuruluşlar sonuçları, Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığına gönderilmek üzere, Sağlık Müdürlüğüne periyodik olarak bildirmelidirler. Toplum Tabanlı Tarama çalışmalarının koordinasyonu için Sağlık Müdürlüklerinde bu amaçla İl Kanser Kontrol Koordinatörünün sorumluluğunda birer “Tarama Kayıt ve İdare Birimi” kurulur.

- **Malzemenin temini:** Tarama için gerekli olan malzemeler disposable (tek kullanımlık) spekulum, hastanın isminin yazılabildiği özel lam, sprey, lam kabı, smear çubuğu önceden Sağlık Müdürlükleri kanalı ile temin edilmeli ve ilgili merkezlere tutanak karşılığı dağıtılmalıdır.
- **Toplum tabanlı taramalarda :** Smear klasik yöntemle alınmalı, hasta menstrüel siklusun ilk fazında davet edilmeli, disposable (tek kullanımlık) spekulum ve hastanın isminin yazılabildiği özel lamlar kullanılmalı, sprey fiksatifler tercih edilmeli, lamlar özel koruyucu kutulara konmalı ve bu kutular patoloji laboratuvarına gönderilmelidir.
- **Smear Alımı:** Sağlık Ocakları, AÇSAP'lar ve KETEM'lerde görevli pratisyen hekim, ebe ve hemşireler tarafından aldıkları eğitimlere uygun olarak smear alınmalıdır.

**Smear Değerlendirilmesi:** Değerlendirme, merkezlerin ilişkili olduğu Devlet Hastanesi patoloğları tarafından yapılmalıdır. Devlet Hastanesinde patolojik inceleme yönünden bir sıkıntı (personel, vb.) mevcut ise İl içindeki diğer hastanelerin patoloğlarından yararlanılabilir. İldeki bu düzenlemeyi İl Kanser Kontrol Koordinatörü, İl Sağlık Müdür Yardımcısı ve hastanede kanser kontrolünden sorumlu Başhekim Yardımcısı koordineli bir şekilde yürütür.

Smearlerin değerlendirilmesinde görev alacak patoloğ ve gerekirse sitopatoloğ yetiştirilmesi konusunda Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığınca yasal

düzenlemeler yapılarak ilgili meslek kuruluşları ile işbirliği sağlanır. Nihai hedef, “Smear Değerlendirme Merkezleri” nin oluşturulmasıdır.

- **Değerlendirme sonrası bilgilendirme:** Smear sonuçları, örneğin alındığı merkez tarafından en geç bir ay içerisinde değerlendirilerek kişinin kendisine bildirilmelidir. Sonuç normal olsa bile kişiye bildirim yapılmalıdır.
- **Anormal smear sonucu olan hastalarda uygulanacak yönetim:** Smearde patoloji saptandığında merkezin ilişkili olduğu hastanenin konuyla ilgili eğitim almış uzmanlarının kontrolü için hasta bu uzmanlara yönlendirilmelidir. İleri inceleme için gerekli olan Kolposkopi yöntemi eğitimlerini alacak Kadın-Doğum Uzmanları ve Pratisyen hekimlerin bu konu ile eğitimlerinin planlanması için Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından yapılacak yasal düzenlemeler çerçevesinde ilgili meslek kuruluşları ile işbirliği yapılır ve eğitimler gerçekleştirilir. Kesin tanı konulan hastalar uygun görülen kanser tedavi merkezlerine sevk edilir.
- **Veri toplama:** Tarama programı sırasında, gerek programın yürütülmesi gerekse değerlendirilmesi ( değerlendirme ölçütleri ) için gereken veri başlıkları ile bu verilerin nasıl toplanacağı ve nasıl değerlendirileceği, planlama aşamasında belirlenmelidir.
- **Kişisel verilerin gizliliği:** Taramanın her aşamasında kişisel verilerin gizliliği güvence altına alınmalıdır.
- **Eğitimler ve dökümanlar:** Bu hizmetlerin verileceği merkezlerdeki personelin eğitimi “Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezleri

Personelinin Eğitimlerinin Düzenlenmesi ve Sertifikalandırılması Yönergesi” hükümlerince gerçekleştirilir. KETEM’lerde çalışan doktorlar, hemşireler, ebeler ve tıbbi teknologlar eğitici eğitimi almakla yükümlüdürler ve aldıkları eğitimi bölgelerindeki AÇSAP ve Sağlık Ocaklarında çalışan doktor, hemşire, ebe ve tıbbi teknologlara uygun bir program dahilinde vereceklerdir.

Konu ile ilgili bilgileri ve öğrenim rehberlerini içeren dokümanlar Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanır ve taramaya katılan tüm merkezlere dağıtılır.

- **Kalite güvencesi:** Taramanın başarılı olabilmesi için her aşamada kalite güvencesi ilkelerine titizlikle uyulmalıdır ( KETEM Kalite Kriterleri, Tarama Kalite Kriterleri, vb.) .
- **Devlet hastaneleri, eğitim hastaneleri ve Üniversiteler:** Bu konu ile ilgili standartlar kendilerine bildirilmeli, eğitim ve halkın bilgilendirilmesi faaliyetlerinde kendileri ile işbirliği içinde olunmalı, ileri tedavi gereken hastaların sevki sonrası tedavilerinin planlanması ve sonrasında geribildirimlerin zamanında ve eksiksiz verilmesi sağlanmalıdır.
- **Tanıtım:** Taramanın tanıtılması, halkın bilgilendirilmesi ve talep oluşturulabilmesi için yazılı ve görsel basın başta olmak üzere kampanyalar düzenlenmeli, Türkiye’de sevilen sanatçılardan da yararlanılarak spot filmler çekilmeli bu filmlerin uygun saatlerde yayınlanması sağlanmalıdır.

Smear almak için gerekli şartlar şunlardır:

- En az 48 saatlik cinsel perhiz yapılmalıdır.
- En az 24 saat süreyle vajinal duş yapılmamalıdır.
- En az 48 saat süreyle herhangi bir vajinal medikasyon (krem ya da ilaç) kullanılmamalıdır.
- Kanama olmamalıdır.
- Eğer yapılmışsa asetik asitin uygulandığı kolposkopik incelemenin üzerinden en az 24 saat geçmiş olmalıdır.

Yeni bir smear alabilmek için bir önceki smear en az 3 ay önce alınmış olmalıdır. Yapılmış bir servikal cerrahinin üzerinden en az 3 ay geçmiş olmalıdır. Smear için en uygun zaman adet kanaması tamamen bittikten sonraki günlerdir,

ideali ise siklusun ortalaridir. Doğum sonrası en az 6-8 haftalık süre boyunca tarama amacıyla smear almaktan kaçınılmalıdır, çünkü bu dönemdeki reaktif inflamatuvar değişiklikler nedeniyle preparatların kalitesi düşüktür.

Smear alınması için kontraendikasyon yaratan durumlar şunlardır:

- Total histerektomi
- Servikal amputasyon
- Servikte makroskopik olarak görülen şüpheli bir lezyonun varlığı (bu durumda kolposkopik inceleme ve/veya biyopsi yapmak gereklidir)

Smear kalitesini etkileyen faktörler ise şunlardır:

- Vajinal enfeksiyon-inflamasyon
- Şiddetli genital atrofi (menopoz)
- Gebelik, doğum sonrası dönem ve emzirme dönemi
- Radyoterapi öyküsü .

#### **Servikal kanserden korunma:**

Servikal kanser oluşumunda HPV enfeksiyonunun rolü son yıllarda kanıtlanmıştır. Bu nedenle HPV aşısı ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. Monovalan (Tip 16 benzeri), bivalan (Tip 16, 18 benzeri) ve quadrivalan (Tip 16, 18, 6, 11 benzeri) aşılar üretilmiştir.

Bu üç aşı ile ilgili çalışmalardaki ortak sonuçlar; HPV aşılarının kişiler tarafından kolay tolere edilebildiği, yüksek oranda bağışıklamanın sağlanabildiği, dirençli HPV enfeksiyonu ve HPV enfeksiyonları ile ilişkili klinik hastalığın azaltılmasında etkili oldukları ve bivalan aşı ile oluşan antikor titresinin daha uzun süreli olduğudur.

Aşının uzun süre kalıcı olabilmesi için bivalan aşı bir kez yapıldıktan 1 ve 6 ay sonra tekrarlanması gerekir. Quadrivalan aşı ise yapıldıktan 2 ve 6 ay sonra tekrarlanmalıdır[30].

## GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında 2000-2005 yılları arasında incelenen 4122 adet servikovajinal smear sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvara gelen smearlar Papanicoloau yöntemiyle incelenmiş ve Bethesda sistemine göre sınıflandırılmıştı.

Hastanemizde vajinal semearlar hastaların adetli olmadığı dönemde, son 72 saat içinde coitus ve vajinal duş yapmamış, herhangi bir vajinal ilaç kullanmamış bayanlardan alınmaktadır.

Hastalar jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Tek kullanımlık plastik spekulum kuru olarak vajene yerleştirildi. Işık kaynağı altında serviksin portio vajinalis kısmı net olarak görüldükten sonra plastik süpürge tarzı smear fırçası ile servikal eksternal ostan (endoservikte dahil) 360° döndürülerek örnek alındı. Alınan materyal lam üzerine yayıldı. Yayma sırasında fırçanın uzun eksenini lamın uzun eksenine paralel tutularak, nazik hareketlerle önce fırçanın bir yüzü, sonra diğer yüzü lam üzerine sürüldü. Daha sonra hazırlanan yayma kurumadan özel sprey kullanılarak fixe edildi. Sprey lama 25 cm uzaklıktan uygulandı.

Smear alınan hasta grubunun yaş dağılımı 17-85 arasında idi. 4122 hastada intraepitelial squamöz lezyon, prekanseröz lezyon, kanseröz lezyon ve enfeksiyon oranları belirlendi. Bu oranların yaş gruplarına göre dağılımı belirlendi. Yetersiz olarak değerlendirilen smear sonuçları da kaydedildi. Alınan 4122 vajinal smearda yetersizlik oranları ve sebepleri tartışıldı.

İstatistiksel çalışmada bağımsız gruplarda T testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler yapıldı.

## BULGULAR

İncelediğimiz toplam 4122 vaka içinde sonuçlar PAP II, PAP III, PAP IV, PAP V ve yetersiz olarak gruplandırıldı. PAP I normal kabul edildiği için değerlendirilme dışında tutuldu.

Tablo 4'te tüm grupların sıklığı, yüzdesi, yaş dağılımı ve yaş ortalaması görülmektedir.

Tablo 4: Smear sonuçlarının oranları ve yaş dağılımları

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>Yüzde</i>	<i>Yaş dağılımı</i>	<i>Yaş ortalaması</i>
PAP II	3729	% 90,5	17-93	47,04 ( $\pm$ 9,9)
PAP III	199	% 4,8	24-85	48,58 ( $\pm$ 7,8)
PAP IV	6	% 0,1	35-51	42,83 ( $\pm$ 6,274)
PAP V	4	% 0,1	53-75	66 ( $\pm$ 9,59)
Yetersiz	184	% 4,5	18-80	46,58 ( $\pm$ 11,19)

%90,5 'lik oranıyla PAP II ilk sırayı almıştır. İkinci sırada PAP III. (%4,8), üçüncü sırada yetersiz olarak değerlendirilen vakalar (%4,5), dördüncü sırada PAP IV 6 vaka (%0,1) beşinci sırada PAP V 4 vaka (%0,1) bulunmaktadır.

### **PAP II'nin değerlendirilmesi:**

- 1-Selim epitelyal değişiklikler. Nonenfeksiyöz squamöz lezyon.
- 2-Servikal erezyon
- 3-Enfeksiyöz: Bakteri, Kandida, Trichomonas, Gardnerella.
- 4-Atrofik vajinit.

Olarak yapılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: PAP II smearların alt grupları ve oranları

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>Yüzdesi</i>
Selim epitelyal değişiklikler	3470	% 93,1
Sevikal erozyon	14	% 0,4
Enfeksiyöz	210	% 5,1
Atrofik vajinit	35	% 0,9
Total	3729	%100

PAP II de karşılaştığımız enfeksiyon etkenleri ise Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6: Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>Yüzdesi</i>	<i>Yaş dağılımı</i>	<i>Yaş ortalaması</i>
Bakteri	175	% 83,3	18-75	46,67 ( $\pm$ 9)
Candida	28	% 13,3	28-73	44,57 ( $\pm$ 9,5)
Trichomonas	5	% 2,4	41-62	51,20 ( $\pm$ 7,6)
Gardnerella	2	% 1	43-74	57,09 ( $\pm$ 10)
Toplam	210	% 100	18-75	46,54 ( $\pm$ 9)

### **Pap III ' ün değerlendirilmesi:**

İncelenen smearların 199adedi(%4,8) PAP III grubundaydı. Yaş dağılımı 24-85 arasındaydı. Yaş ortalaması 48.58 ( $\pm$  7,8) olarak bulundu. PAP III grubunda 166 adet ASCUS(%83,4), 25 adet LSIL(%12,6), 8 adet AGUS(%4) bulundu. PAP III ün alt gruplarının dağılımı tablo 7 de görülmektedir.

Tablo 7: PAP III'ün alt gruplarının oranları ve yaş dağılımı

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>Yüzdesi</i>	<i>Yaş dağılımı</i>	<i>Yaş ortalaması</i>
ASCUS	166	% 83,4	24-85	48,73 ( ±8,18)
LSIL	25	% 12,6	34-65	47,92 (± 6,020)
AGUS	8	% 4	41-54	47,75 (± 5,1)
Total	199	%100	24-85	48,59 (± 7,8)

PAP IV(HSIL) olarak bulunan vaka sayısı 6 idi (totalin %0,1'i).Yaş dağılımı 35-51, yaş ortalaması 42,83 olarak hesaplandı.

Vakaların 4 tanesi PAP V (kanseroz lezyon-%0,1) olarak bulundu.Yaş dağılımı 53-75 arasındaydı. Yaş ortalaması 66 (± 9,6) idi.

Toplam 184 smear (%4,5) yetersiz olarak bulundu. Smearlar yetersizlik sebeplerine göre gruplandırıldı. Yetersizlik sebepleri içinde fiksasyon bozukluğu %55,4'lük oranıyla ilk sırada yer almaktadır.Diğer yetersizlik sebepleri sırasıyla; hücreden fakir yayma (%23,4), yoğun iltihap (%18,5), yoğun kanama (%2,2), kalın yayma (%0,5) olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 8: Smearlarda yetersizlik sebepleri ve dağılımı

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>Yüzdesi</i>
Fiksasyon bozukluğu	102	55,4
Hücreden fakir yayma	43	23,4
Yoğun iltihap	34	18,5
Yoğun kanama	4	2,2
Kalın yayma	1	0,5
Total	184	100

Çalışmamızda HSIL ve LSIL çıkan smear sonuçları prekanseröz lezyonlar olarak değerlendirildi. Tüm smearların %0,8 ini prekanseröz lezyonlar oluşturmaktadır.

Bağımsız gruplarda T testi ile prekanseröz olan ve olmayanların yaş gruplarının karşılaştırması yapıldı. Fark bulunamadı(  $P=0,88$  bulundu.  $P>0,05$  ).

## TARTIŞMA

Serviks kanserinin yavaş doğal seyri, displastik lezyonların erken tanınmasında ve invaziv kanser progresyonunun önlenmesinde tarama programlarının önemini ortaya koymaktır.

Hastalığın hafif displazi ile başlayıp invaziv karsinoma doğru devamlılık gösterdiğinin kanıtı servikal displazinin 20'li yaşlarda, karsinoma insitunun 25-35'li yaşlarda ve invaziv hastalığın 40 yaşından sonra olmasıdır. Bu yüzden, invaziv kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır [23].

Papanicolaou smear taramasının yaygın olarak kullanılması invaziv serviks kanserinin görülme oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla beraber servikal intraepitelial lezyonların tanısında artış olmuştur. Pap smear ucuz bir yöntemdir, ancak pozitif smear sonuçları bulunduğu zaman kolposkopi, biyopsi, endoservikal küretaj, konizasyon gibi daha ileri değerlendirme yöntemlerine başvurulması gerekir. Tarama testlerinin pozitif prediktif değerlerinin düşüklüğü gereksiz müdahalelere neden olmakta ve yalancı negatifliklerinin yüksekliği güvenilirliklerini sınırlamaktadır. Bu yüzden yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi çabaları sürmekte ve pozitif smear sonuçlu hastalara yaklaşım tarzı, sürekli tartışılan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır [23, 24].

Bizim yaptığımız çalışmanın amacı 2000-2005 yılları arasında sitolojik olarak tespit edilmiş lezyonların paternini ortaya koymaktır. Benzer bir çalışmayı Talukder

MS ve arkadaşları 500 Pap smear olgusu üzerinde yapmışlar ve %82,8 kronik nonspesifik enflamasyon, %1,6 Herpes simplex %0,6 ASCUS, %1,2 yüksek dereceli squamöz intraepitelial lezyon, %0,2 squamöz hücreli karsinom tespit etmişlerdir[12].

Bizim çalışmamızın sonuçları ile Talukder MS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarının karşılaştırılması tablo 9 da görülmektedir.

Tablo 9: Talukder MS ve bizim çalışmamızın karşılaştırılması

	<i>Nonspesifik Enf</i>	<i>Trichomonas</i>	<i>Candida</i>	<i>ASCUS</i>	<i>HSIL</i>	<i>Squamöz hücreli karsinom</i>
Talukder MS	% 82,2	%1,6	%3,2	%0,6	%1,2	%0,2
Bizim çalışmamız	%90,5	%0,1	%0,8	%4	%0,1	%0,1

Nonspesifik enflamasyon ve squamöz hücreli karsinom oranları, benzer olmasına rağmen diğer bulguların oranları birbirinden farklı bulunmuştur. Bunun sebebi yaş gruplarının farklılığı, inceleme yapılan bölgenin farklılığı ve incelemeye alınan vaka sayısının farklılığı olabilir. Talukder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş dağılımı 17-65 ve olguların çoğunluğu 21-30 yaş grubu içindeydi. Bizim çalışmalarımızda yaş dağılımı 17-93 ve vakaların çoğunluğu 40 yaş üstündeydi.

Ayinde AE ve arkadaşlarının Nijerya'da yaptığı çalışmalarda anormal smear paternlerini değerlendirmek amacıyla 4 yıllık bir retrospektif inceleme yapılmış ve 1127 smeardan 5'inde (%0,44) neoplastik değişime rastlanmıştır [25]. Bizim çalışmalarımızda ise % 0,1 neoplastik değişime rastlanmıştır.

Yaptığımız çalışmalarda incelenen smearlar da %5,1 oranında enfeksiyon etkenine raslandı. Enfeksiyon etkenleri sıklık sırasına göre bakteri, Candida, Tricomonas ve Gardnerella olarak tespit edildi. Enfeksiyon saptanan olguların yaş dağılımı, 18-75, yaş ortalaması 46,54 (±9) idi.

Dr. İncim Beziroğlu ve Dr. Adile Öviz'in yaptığı çalışmada, vajinal akıntı, yanma, kaşıntı ve koku gibi yakınmalarla polikliniğe başvuran 231 olgu incelenmiş ve enfeksiyon etkenleri ve sıklığı bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Her iki

çalışmada da en sık vajinit etkeni olarak bakteriler bulunmuştur. İkinci sırada Kandida vajiniti, üçüncü sırada Trichomonas vajiniti gelmektedir [26].

Çalışmamızda yetersiz olarak değerlendirilen smearların da oranları belirlendi ve yetersizlik sebeplerine göre gruplandırıldı. Yetersizlik sebepleri sırasıyla; fiksasyon bozukluğu, hücreden fakir yayma, yoğun iltihap, yoğun kanama ve kalın yayma olarak bulundu. İncelenen 4122 preparattan 184'ü (%4,5) yetersiz olarak değerlendirilmişti. Yetersiz olarak değerlendirilen preparatların %55,4 ünü fiksasyon bozukluğu oluşturmaktadır. %23,4 hücreden fakir yayma, %18,4 yoğun iltihap, %2,2 yoğun kanama ve %0,5 kalın yayma yetersizlik sebebi olarak belirlendi. Çıkan bu sonuçlar smear alma tekniğimizi tekrar gözden geçirmemizi gerektirmektedir.

Hastanemizde smearların alınmasında servikal fırça kullanılmakta ve elde edilen materyal lama yayıldıktan sonra özel spreyle tespit edilmektedir.

Dr. Adile Ferda Dağlı ve Dr. M. Reşat Özercan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptıkları çalışmada, 1322 olguyu retrospektif olarak incelemişler, servikal smearlarda yetersizlik oranlarını ve sebeplerini belirlemişlerdir [27]. İnceledikleri smearların alınmasında servikal fırça kullanılmış ve elde edilen materyal iki lama yayıldıktan sonra %96'lık alkolle tespit edilerek gönderilmişti. Yaptıkları çalışma sonucunda 1322 olgudan 95'ini (%7,2) yetersiz olarak bulunmuşlardır [27]. Bizim çalışmamızda yetersizlik oranı %4,5 olarak bulunmuştu. Yetersiz olarak değerlendirdikleri 95 olgudaki nedenler sırasıyla; aşırı inflamasyon (%38,9), squamöz hücre azlığı (%29,5), aşırı kanama (%17,9), fiksasyon kusuru ve yayma tekniğinde yetersizlik (%9,5), aşırı sitoliz (%2,1) ve klinik bilgi yetersizliğidir (%2,1).

Bizim çalışmamızda en sık yetersizlik sebebi fiksasyon bozukluğu (%55,4) iken bu çalışmadaki en sık yetersizlik sebebi aşırı inflamasyondur (%38,9). Her iki çalışmada da en sık ikinci sebep hücreden fakir yayma olarak bulunmuştur. Bulunan oranlarda benzerdir (%23,4 ve %29,5). Aşırı inflamasyon bizim çalışmamızda üçüncü sırada gelmektedir (%18,4). Tablo 10 da bizim çalışmamızla Fırat Üniversitesinde yapılan çalışmanın karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 10

	<i>Fiksasyon bozukluğu</i>	<i>Hücreden fakir yayma</i>	<i>Aşırı inflamasyon</i>	<i>Kanama</i>
Bizim çalışmamız	% 55,4	% 23,4	% 18,4	%2,2
Fırat Üniversitesi çalışması	%7,4	%29,5	%38,9	%17,9

Transformasyon zonunun örneklenmesi, materyalin yeterliliği ve sitolojik değerlendirmenin sağlıklı olabilmesi için gereklidir [28]. Çünkü smearde ES/metaplazik hücre varlığı, en çok malinite gelişme olasılığı olan transformasyon zonunun örneklediğini gösteren bir bulgudur. Literatürde ES hücre bulunduran smearların üç kat daha yüksek oranda epitelyal hücre anomalisi içerdiği de bildirilmiştir [29].

Yetersizlik sebepleri arasında aşırı inflamasyon önemli bir yer tutmaktadır. Bu olgulara eşlik eden en sık klinik bulgu kronik servisittir. Bu nedenle örneğin alınmasından önce bir gazlı bez ile vaginal akıntının uzaklaştırılması smear kalitesini artırıcı bir çözüm olacaktır.

Klinikopatolojik iletişimin artırılması ve yeterlilik / yetersizlik nedenlerinin raporlarda belirtilmesi doktorun smear alma tekniğini tekrar gözden geçirmesine ve servikal smear kalitesinin düzeltilmesine yardımcı olmaktadır [27].

Sonuç olarak ülkemizde, kadınların düzenli aralıklarla doktora gitme alışkanlığı olmadığı gibi, açılan kanser tarama merkezleri de etkin faaliyet göstermemektedir. Sorunların çözümüne yönelik son yıllarda geliştirilen ve bazı merkezlerde uygulanan sıvı bazlı yayma tekniği yetersiz ve yalancı sonuçları azaltmakla birlikte, maliyeti arttırmaktadır. Bu nedenle ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olan PAP smear alımında, doğru teknik yöntemlerin uygulanması ile deneyimin artırılması yeterlilik oranını arttırmada çözüm olacaktır. Ayrıca ülkemizde serviks kanseri tarama programlarının teşvik edilmesi ve bu tarama programlarının daha sağlıklı yürütülebilmesi için sitoloji teknisyenlerinin yetiştirilmesi gerekmektedir [27].

## SONUÇ

Çalışmamızda 2000-2005 yılları arasında hastanemizde alınan 4122 adet servikovajinal smearı retrospektif olarak inceledik. Patolojik kabul edilen sonuçları belirledik. Her bir grubun yaş ortalamasını çıkardık. Prekanseröz olan ve olmayan vakaların yaş gruplarının karşılaştırmasında fark bulunamadı. Fakat kanseröz lezyonların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu da prekanseröz lezyonların kanseröz lezyona dönüşmesi için uzun bir zaman periyoduna ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Servikal kanser tarama programlarının yaygınlaştırılması ile bu vakaların kanseröz lezyon oluşmadan yakalanması mümkündür. Servikal smear hem ucuz hem de kolay uygulanabilir olması nedeniyle en çok tercih edilen tarama yöntemidir.

Yaptığımız çalışmada servikal smear alma tekniğinin önemi ortaya çıkmıştır. İncelenen preparatların %4,5 gibi yüksek bir oranda yetersiz olarak değerlendirilmesi smear alma tekniğimizi yeniden gözden geçirmemizi gerektirmektedir. Smear alan personelin eğitiminin önemi ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1-Dr. Zemheri E., Dr. Koyuncaer, A. Servikal kanserlerin erken tanısında pap testinin önemi. Sted 2005 Cilt 14 sayı1.

2-Sağlık Bakanlığı, yıl bazında kanser istatistikleri,kadınlarda en çok görülen 10 kanser türü, 1999.

(<http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6C8BC98F9873A8E009DA42>)

3-Özbyay K., Yardım T. Servikal lezyonların değerlendirilmesinde kolposkopi ve PAP smearların etkinliklerinin araştırılması.Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2005; 19 (4): 228-232

4-Blaustein R.L. Çeviri: Kazancıgil A., Erkun E., Bozkurt S. kadın genital traktüsünün sitolojisi. Ed: Blaustein A. Jinekolojik Patoloji AMK Arkadaş Tıp Kitapları. İstanbul 1985: 951-980.

5-Ferenczy, A. çeviri: Kazancıgil A., Erkun E., Bozkurt S. Serviksin Anatomi ve Histolojisi. Ed: Blaustein A. Jinekolojik Patoloji AMR Arkadaş Tıp Kitapları. İstanbul 1985: 139-156.

6-Bozkurt S., Atasu T., Serviks uterusun yassı epitel metaplazisi Ed: Atasu T., Aydınli K. Jinekolojik Onkoloji 2. baskı. Logos Kitabevi. İstanbul 1999: 177-189

7-Köse M.F. İntraepitelial Serviks hastalıkları Ed: Çiçek N.N., Akyavek C., Çelik Ç., Harberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2. baskı Güneş Kitabevi. İstanbul 2006: 1145-1161.

8-Hatch K.D. Berek J.S. Çeviri: Dünder İ., Özpak E. Serviks, vajen ve vulvanın intraepitelial lezyonları Novac Jinekoloji 13. baskı İstanbul 2004: 471-481.

9-Arısan K. Kadın Hastalıkları (Jinekoloji). Uterus kanserleri 3. baskı İstanbul 1991: 647-685

10-Berkman S., Ermiş H., Servikal intraepitelial neoplazi Ed: Atasu T., Aydınli K. Jinekolojik Onkoloji 2. baskı Logos Kitabevi. İstanbul 1999: 239-260.

11-Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O Connor D. ve ark. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA, April 24, 2002-Vol 287, No:16.

12-Talukder MS, Huq MH, Haque A..Evaluation of 500 cases of Pap's test in Mymensingh. Mymensingh Med J. 2002 Jan; 11 (1) 26-8.

13-Leo B. Twigg, Edward J. Wilkinson. 2001 Consensus guidelines for the Management of Women with cervical cytological abnormalities. JAMA, April 124, 2002-Vol 287, No: 16.

14-Burghardt E. Genital organların mikroyvasif karsinomu. Ed: Atasü T., Aydınlı K. Jinekolojik Onkoloji 2. baskı Logos Kitabevi. İstanbul 1999: 267-303.

15-Ozan H. Papsmear ne zaman, nasıl, kimden. Uzmanlık sonrası eğitim ve güncel gelişmeler. TJOD 2005; 2: 35-40.

16-Parkin DM., Pisani N., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J. Cancer 1993; 54: 594-606.

17-Pap nasıl yapılır, nasıl alınır. Www. İnsxlab. Org/ forum / sağlıklı yaşam / 14578-Kadın hastalıkları – pap- smear- testi.

18-Uslu T. Serviks hastalıkları ve neoplazileri. Dokuz Eylül Jinekolojik Onkoloji Grubu: 2003.

19-Optimizing the Papanicolaou smear <http://www.sh.lsuhs.edu/fammed/outpatientManual/Papsmear.htm>.

20-Erica G. Wachtel, MD. Pratik jinekolojide ekfoliyatif sitoloji. 2. baskı Mayıs 1969.

21-Bozkurt S. Jinekolojik onkolojide servikojajinal sitoloji Ed: Atasü T., Aydınlı K. Jinekolojik Onkoloji. 2. baskı Logos Kitabevi. İstanbul 1999: 191-219.

22-Serviks kanseri taraması ulusal standartları. T.C. Sağlık Bakanlığı sitesinden.

23-Uyanıkoğlu H. Uzmanlık tezi. Servikal kanser taramasında asetik asit sonrası inspeksiyonla (VIA), servikal smear'in karşılaştırılması. İstanbul -2006

24-Erdem K. Uzmanlık tezi. Servikojajinal smear sonuçları premalign olan olgularda kolposkopik tanı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. İstanbul -2005.

- 25-Ayinde AE, Adewde IF, Babarinsa IA. Trends in cervical cancer screening in Ibadon, Nigeria: A four-year review. West Afr, Med. 1998 Jan. Mar; 17 (1): 25-30.
- 26-Beziroğlu İ., Öniz A. Vajinal akıntı yakınması ile başvuran hastaların akıntı örneklerinin direk mikroskopik değerlendirilmesi. Sted 2004-Cilt 13. Sayı 11. 422.
- 27-Dağlı A.F., Özeran M.R. Servikal smear tarama programımızda sınırlılık yetersizlik oranları ve nedenleri. Fırat Tıp Dergisi 2006, Cilt 11, Sayı 340.
- 28-Karabacak T., Aydın Ö., Düşmez D., Polat A., Cinel L., Eğilmez K.Servikal smearlerde sınırlılık / yetersizlik oranları ve nedenleri.Patoloji Bülteni 2001; 18: 22-25
- 29- Fiscella K, Franks P. The adequacy of papanicdouf family smears as performed physicians and obstetrician-gynecologist J Fam Pract.1999; 48: 294-8
- 30-Eserdađ S. HPV enfeksiyonları ve HPV aşısı.Hera kadın sağlığı merkezi.Sayfa 2/3.<http://www.jinekolognet.com/hpv-asisi.asp>