

## Servikal İnterapitelial Neoplaziler (S.İ.N)

*Mehmet ERK\**  
*Ahmet ERK\*\**

Serviks karsinomu jinekolojik patolojiler içinde erken tanı imkanının bulunması, kadın genital kanserlerinde Endometrium karsinomundan sonra 2. sırayı alması nedeniyle önem taşımaktadır. Yaklaşık olarak 40 yaşın üstünde kadın popülasyonunun % 2'si hastalığa etkilenmektedir. Parsons ve Sommers'in verdikleri istatistiklere göre yılda 16 000 kadın serviks karsinomundan ölmektedir (1). Bu sayı ülkemizde kesin olarak bilinmemektedir. A.B.D.'de 8000, İngiltere'de 3500 kadının serviks karsinomundan öldüğü saptanmıştır, ülkemizde olduğu gibi istatistiksel verilerin toplama olanağının bulunmadığı diğer ülkeler göz önüne alınacak olursa bu sayının 3 -4 kat yükseleceği aşikârdır.

Serviks karsinomu servikal displazilerden invaziv karsinomu kadar olan neoplazik gelişim basamaklarından oluşmaktadır.

Displazi - tanım olarak büyüme ve gelişmenin bozulması demektir. Serviks'de displazi denildiğinde skuamöz epitelin değişik oranlarda atipik hücrelerle kaplanmasıdır.

Karsinoma in situ ile şiddetle displazi arasındaki tek fark yüzeysel hücrelerin şiddetli displazilerde halen maturasyon gösterebilmesidir. Karsinoma in situ'de bazal membrandan yüzeysel hücrelere kadar tüm epitelin; immatür, dezorganize hal alması durumudur. Hüresel polarite tamamen kaybolmuştur. Bütün katlar pleomorfizm göstermektedir. Fakat stromal invazyon yoktur, bazal membran sağlam kalmıştır.

Genellikle displazi ve bazal (Rezerve) hücre hiperplazisi servikal skuamöz epitelin bazel hücrelerindeki değişimi göstermektedir.

Rezerv hücre Hiperplazisi veya Prosoplazi denilince skuamöz kolumnar junctionda da hem kolumnar hem de skuamöz hücrelere dönüşme potansiyeli taşıyan küboidal subkolumnar hücrelerin oluşmasıdır. Bu rezerv hücreler infant seniksinde görülmekte,

\* Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Görevlisi  
\*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Görevlisi

olgunluk çağına kadar kalabilmektedir. Bir çok yazar bu hücrelerin serviks kanserinin histogenezinde önemli rol oynadığını kabul etmektedir (2, 3).

Normalde bazal hücreler 1 - 2 hücre kalınlığındadır. Displazide bu hücrelerde nükleer atipizm gösteren proliferasyon nükleo-sitoplazmik oranlarda değişim sözkonusudur, bu neoplastik görünümlü hücrelerde daha derin dokulara invazyon saptanmaz. Bazen bazal hücrelerde maturasyon gözlenir ve birkaç stratifiye kornifiye olmuş epitel yüzeyde gelişebilir. Hücrelerde sitoplazma değişik oranlarda gelişir, nükleuslan genişir, keratinizasyon azalmıştır. Bu değişimin tam olarak nedeni bilinmemekle beraber genellikle kadının seksüel olarak aktif olduğu veya aşırı östrojenik etkinin olduğu postmenapozal durumlarda görülür.

Aralarında kesin histopatolojik ayrımın her durumda yapılmaması nedeniyle bu prekanseröz lezyonlara servikal intraepitelial neoplaziler denir (S.İ.N.). (tablo I'de S.İ.N. sınıflaması verilmiştir.)

**Tablo 1**

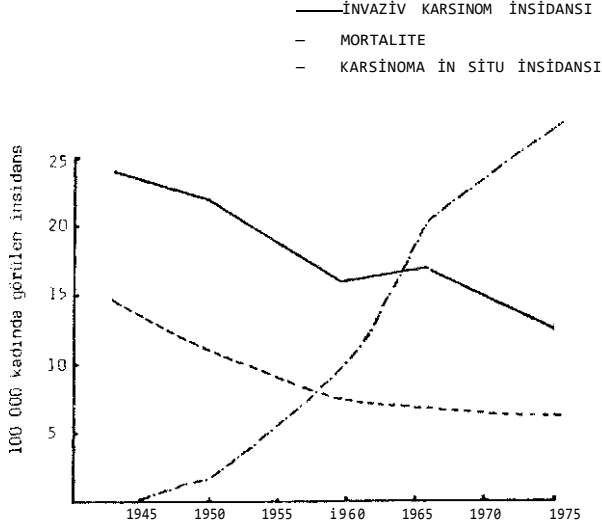
### *Servikal intraepitelial neoplazilerde sınıflama*

S.İ.N.	I	Hafif Displazi
S.İ.N.	II	Orta derecede displazi
S.İ.N.	III	Şiddetli Displazi
		+
		Karsinoma in situ

Cramer ve Cutler'in yaptığı yayınlara göre karsinoma in situ invaziv serviks karsinomuna göre 15 yaş önce görülmektedir (2, 12)

Amerikan Kanser Cemiyetinin 1945-1975 yılları arasındaki incelemesinde de ortaya koyduğu gibi

S.t.N. gibi tanı ve tedavisindeki gelişmelerle invaziv serviks kanserinin görülme insidansı ve mortalitesi gün geçtikçe düşmektedir (Şekil 1).



Şekil-1 : 1975 Amerikan Kanser Cemiyeti İstatistiklerine göre

Servikal intraepiteial neoplazilerin karışabileceği başka benign serviks lezyonları şu şekilde sıralanabilir :

**Epidermidalizasyon :** Skuamoz epitelin kolumnar epitelin yerini alması olayıdır. Genellikle porsiyoda enfeksiyonunun iyileşmesi sırasında porsiyonun çok katlı yassı epitel erozyon bölgesini örterken endoserviksde tutar, böylece endoserviks yassı epitelle örtülmüş olur. Bu görünüm malign bir lezyon intibasına vermekle birlikte hücrelerin matür oluşu, polaritelerini yitirmemiş olmaları ve diğer malignite kriterlerinin bulunmamasıyla kolayca ayırd edilebilir.

**Skuamoz Metaplazi :** Kolumnar hücrelerin skuamoz hücrelere in situ diferansiyasyonudur. Sonuçta siperfisial kolumnar hücreler ve skuamoz görünümlü bazal hücrelerden oluşan Statifiye epitel oluşur. Geç devrede silindirik epitel tümüyle kaybolur. Zamanla yassı epitel hücreleri kısmen de olsa indiferansiye bir nitelik kazanarak endoservikal glandları tutabilir, bu dönemde in situ karsinom, hatta invaziv karsinoma kaçabilir. Fakat vakaların çoğunda olayın lokal oluşu endoserviks yüzeyini örten epitel tabakasının bir devamı olmaması, anaplazi ve invaziv karsinom kriterleri taşımaları ile kolayca ayırd edilebilir.

**Konjenital Erozyon :** Fizyolojik bir olaydır. Servikal oss etrafında simetrik kadife görünümü kırmızı

bir bölge oluşur. Kolumnar epitelin servikal kanaldan eksternal oss ve porsiyoya yayılmasıdır. Genellikle spontan olarak düzelir. Tedavi mukopürulan akıntı yakmı olanlarda nadiren gerekli olmaktadır.

**Adenomatöz Hiperplazi :** Daha nadir görülen bir patolojik bulgudur. Yakın olarak sıralanmış endoservikal bezlerin tipik kolumnar epitel yerine kubard epitelle kapanmış olmasıdır. Bu değişim oral kontraseptif kullanan kişilerde gözlenmiştir; bezlerdeki immatür görünüm yanlış olarak adenokarsinom olarak değerlendirilebilmektedir (4,5, 6,7,8).

**Lökoplaki ve Lökoparakeratozis :** Servikte bir veya daha fazla olan serviks yamalı görünüm kazandıran lezyonlardır. Mikroskopik olarak skuamoz epitelin yüzeysel keratinizasyonu ve değişik derecedeki epitelial hiperplaziden oluşmaktadır. Servikte Lökoplaki malign olarak kabul edilmemektedir; fakat birlikte displazi olabileceğinden biopsi mutlaka yapılmalıdır. Tedavi gerekmemektedir, şayet erozyonda genişleme olursa biopsi tekrarlanmalıdır.

## SERVİKS KARSİNOMUNDA İNSİDANSI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- 1) **İrk :** Yapılan Epidemiyolojik araştırmalar göstermektedir ki zencilerdeki sıklık normal popülasyonda görülen serviks karsinomu insidansının yaklaşık olarak 2 katı kadardır. Meksikalılarda, Kafkas ırkında daha sık rastlanmakta, Yahudi'lerde ise insidans normal popülasyonun 1/5'i kadardır.
- 2) **Sosyo Ekonomik Durum :** Sosyo Ekonomik Durumla serviks karsinom oranı ters orantı göstermektedir. (Örneğin: Afrika'daki zencilerde Amerikalı zencilere göre daha sık görülmektedir) Naguib ve arkadaşları geniş bir hasta grubunda yaptıkları incelemede düşük gelire sahip kimselerin yüksek gelirliyle oranla 2-3 misli daha sıklıkla serviks karsinomu şansı taşıdıklarını bildirmişlerdir.
- 3) **Multiparite :** Yapılan doğum sayısı serviks karsinomu direkt korelasyon göstermektedir.
- 4) **Erken Koitus Yaşı ve Erken Evlenme :** Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda erken evlenenlerde serviks karsinomunun sık görülmesi nedeniyle bir çok yazar "Serviks karsinomu bir evlilik hastalığıdır" görüşünü savunmuştur. Lombard ve Potter yayınlarında serviks karsinomu vakalarının % 50'sinin 20 yaşın-

dan önce evlenenlerde görüldüğünü buna karşılık doğum yapmanın evlilik kadar önemli olmadığını belirtmişlerdir. Buradaki muhtemel faktör özellikle adolesanlarda kolumnar epitelin skuamoz epitele transformasyonun aktif dönemde olması nedeniyle karsinojen madde ve servikal hücreler arasındaki etkileşimin fazla olmasıdır. Bu metaplazi tamamlandıktan sonra etkileşim azalmaktadır (11).

5) Değişik Partnerlerle Koitusta Bulunma: Fahişelerde normal popülasyona oranla 4 kat sıklıkla görülmesine karşılık rahibelerde insidans çok düşüktür. Gagnon 13 000 rahibe arasında yaptığı incelemede serviks karsinomu tesbit edememiştir. Towne ise 21 yıllık bir sürede 3 083 rahibeyi izlemiş ve bunlardan ancak 3'ünde (% 01) serviks karsinomu tesbit etmiştir. Bu verilerden dolayı birçok yazarserviks karsinomu "Venereal Hastalık" olarak nitelemişlerdir (9,11,18).

6) Karsinojenik Faktör : Partnerdeki karsinojen maddeyle ilgili bir çok yayın yapılmıştır. Kessler'in yaptığı araştırmada ilk hanımlarında serviks karsinomu olan kişilerin 2. hanımlarında da kontrol grubuna göre daha yüksek Serviks karsinomuna rastlanmıştır. Bu oran 4/14 gibi istatistiksel olarak önemli değerdedir. Kessler 2. kez evlenen 29 erkeğin her 2 hanımında da serviks karsinomu olgusu yayınlamıştır (13,14,15,16). Beral Reid spermin karsinojen etkisini araştırmış ve ejakulatta 2 bazal amino asit (Histon, Protamin) saptamış, sosyal seviyesi düşük olan grupta protamin oranını daha yüksek bulmuştur. Birçok araştırma tarafından sperm başındaki protamin miktarının serviks skuamoz karsinomunda etkisi olduğu kabul edilmektedir. Doku kültürlerinde spermlerin normal memeli hücrelerine ve servikal metaplazik hücrelere penetre olduğu bilinmektedir (15, 16, 17). Wentz 3,4 benzpyren'le farelerde servikal karsinom oluşturmuştur, bu maddelerin aplikasyon süresi ile olayın invaziv hale dönüşmesi arasında direkt ilişki mevcuttur, bu da göstermektedir ki serviks karsinomunda dış etkenlerin kronik irritasyonun önemi büyüktür. Total prolapsus vakalarında insidans % 1 kadardır. Reagen ve Wentz ratlar'da eksperimental olarak oluşturulan serviks karsinomu başlatan ve olayın ilerlemesini sağlayan birden fazla faktörün olabileceği görüşünü savunmuşlardır (19, 20).

7) Smegma : Sünnet olan toplumlarda serviks karsi-

nomuna daha az rastlanması smegmanın etyolojiden sorumlu tutulmasına neden olmuştur.

8) Virüsler : Hayvanlarda genital malignansi yapan virüsler saptanmıştır. Sitomegalovirüs (S.Jvl.V.): gebe kadınlarda serviks'ten izole edilmiştir, fakat venereal geçiş şüphelidir.

Condylome acuminatumun: viral orijinli olduğu düşünülmekte halen izole edilememiştir.

Herpes virüs tip 2: Rawls serviks karsinomlularında, herpes virüs tip 2'yi nötralize eden antikorlar göstermiştir (22).

9) Yaş : Karsinoma in situ invaziv karsinoma göre ortalama 15 yıl daha genç grupta görülür. Karsinoma in situ vakalarında yaş ortalaması 33 - 38, invaziv karsinomda ise 43 - 48 yaş grubunda rastlanmaktadır.

10) Oral Kontraseptifler : Etiyolojiden sorumlu tutulmuşlardır, fakat bunların serviks karsinomundaki rolünün kontrollü çalışmalarda istatistiksel olarak önemi olmadığı gösterilmiştir.

Bütün invaziv karsinomların S.İ.N. olarak başlayıp başlamaması tartışmalıdır. Peterson takip ettiği tedavi görmemiş 127 karsinoma, in situ vakasının 1/3 "ünde invaziv karsinom saptamıştır. Masterson 5 yıllık takipte 25 tedavi edilmemiş vakada % 28 oranında invaziv kanser gözlemiştir. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki S.t.N.'lerde regresyon ve progres olmaktadır, şayet irriton ajan ve ortalama değişiklik olmazsa spontan regresyon görülmemektedir.

Richart'ın 557 vakalık serisinde S.İ.N. F'den karsinoma in situ'ye değişim ortalama 85 ayda, S.İ.N. II'den 38 ayda şiddetli displaziden dönüşüm için 12 ay gerekmektedir (8).

## KLİNİK BULGULAR

### A) Bulgu ve Belirtiler :

Genellikle rutin servikal smear taramalarıyla teşhis imkanı olmaktadır. Vakaların % 61 kadarı asemptomatiktir. % 39 vakanın yarısında başka bir pelvik anomaliye bağlı semptomlar mevcuttur, diğer yarısında ise lökoplaki gibi servikal erozyonlarda irregüler bölgenin görülmesi ve yapılan incelemelerle ortaya çıkmaktadır.

## B) Spesifik İncelemeler

Gross olarak serviksin incelenmesi

2. Schiller Testi
3. Servikal smear alınması - Sitolojik İnceleme
4. Kolposkopik - Kolpomikroskopik İnceleme
5. Biopsi
  - Endoservikal Küretaj
  - Soğuk Konizasyon
  - Tümör Marker'larının aranması

### 1. Serviksin Gross Olarak İncelenmesi

Serviks'e sadece % 3'lük asetik asid aplikasyonu ile yapılan inceleme oldukça önemli bilgiler vermektedir.

Ottaviona ve çalışma arkadaşları 2400 vakada serviks'e asetik asid aplikasyonundan sonra optik alet kullanmadan değerlendirme yapmıştır; transformasyon zonu % 99 vakada saptanabilmektedir. Bu araştırmaya göre S.İ.N. veya preinivaziv invaziv karsinom tanısı sadece kolkoskopiye dayanmamak, kolkoskopi özellikle S.İ.N.'de konservatif tedavi uygulanan vakalarda yardımcı bir metod olarak kullanılmalıdır. Aynı çalışmada atipik transformasyon zonu % 98.4 oranında bulunabilmiş bu nedenle riskli grupta dahi taramada kolposkopinin gerekli olmadığı görüşünü savunmaktadır (23, 24, 25). Fakat bu bir çok yazar tarafından kabul edilmemektedir.

### 2. Schiller Testi

Testin esas normal skuamoz epiteldeki glikojenin İot'la koyu kahverengi görünüm almasına dayanmaktadır. Boya almayan bölgeler anormal skuamoz veya kolumnar epitel, skar dokusunu kist formasyonunu göstermektedir (Schiller pozitif bölgeler),

Test kanser için spesifik değildir sadece glikojen ihtiva etmeyen epitel göstermektedir. İmmatür metaplazik epitel sıklıkla boya almamaktadır.

Schiller Solüsyonu I 0.33  
KI 0.67

Saf Su ile 120.0 cc'e tamamlanır.

Schiller Testinde sıklıkla kullanılan Lugol Solüsyonu:

I 5.0  
KI 10.0

Safsu ile 100 cc'e tamamlanarak hazırlanır.

Lugol solüsyonu Schiller solüsyonuna göre 10 misli derişiktir, bu nedenle boyama süresi daha kısa olması nedeniyle tercih edilmelidir.

Schiller testinin önemli biopsi alınabilecek yerin saptanmasıdır. Kolposkopinin daha yaygın kullanılmasıyla Schiller Testi ile yanlış olarak konulan servikal neoplazi tanısı azalmaktadır.

S.İ.N.'ler genellikle skuamo kolumnar junction'dan çıkmaktadır. Histolojik skuamo kolumnar junction her zaman eksternal oss'ta yer almadığını akıld tutmak yerinde olur. Özellikle S.İ.N. saptanan şahıslarda junction, porsiyoda eksternal oss'tan uzakta yer almaktadır. Bu tanının konabilmesinde ve biopsi alınmasında önemli bir kolaylık sağlanmaktadır.

### 3. Sitolojik İnceleme - Servikal Smear Alınması

Halen günümüzde S.İ.N. taramasında kullanılan en önemli metoddur. Sitolojik incelemenin ne sıklıkla yapılacağı ve ülkeye ne kadar maddi yük yükleyeceği önemli tartışmalara neden olmuştur. Bugün için kabul edilen Kanada Tıp Birliği Walton Komitesinin tarama semasıdır:

18 yaşından sonra seksüel olarak aktif bir beyandan alınan smear'te atipizm saptanmazsa 2. smear 1 yıl sonra alınmalı şayet normal ise 35 yaşına dek 3 yılda bir 35-60 yaşları arasında 5 yıllık aralıklarla sitolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. 60 yaşına kadar yapılan sitolojik incelemelerde atipizm saptanmazsa programdan çıkartılmaktadır.

Atipizm saptanan ve yüksek riskli grup yıllık incelemeler ile takip edilmektedir (26).

Jordan ve çalışma arkadaşları Özellikle Amerikalı kızıldereleli popülasyonunda yaptıkları araştırmada negatif sitolojiden pozitif sitolojiye geçişin ortalama 3 yılda olduğunu göstermişlerdir (29, 30, 34). 2 negatif smear'den sonra 3 yıllık aralıklarla takibi önermektedir.

İskoç araştırmacı Mac Gregor bazı vakalarda progresin çok hızlı olduğunu buna rağmen 5 yıllık aralıkla takibin yeterli olduğunu savunmaktadır (31).

Yapılan yeni araştırmalara (27, 28) göre serviks karsinomlu vakaların 1/3'ün progresin negatif smear'den sonraki devrede 3 yıldan daha kısa bir sürede olduğu görülmektedir. Bu grupta % 28-30 arasında multiparite düşük sosyo ekonomik seviye, kötü hijyen gibi risk faktörlerinin olmadığı görülmektedir. Gençlerde ve smear'lerin negatif olduğu için taramalarda çıkartılan grupta da S.İ.N ve invaziv kanser saptanmıştır. Hiçbir predispozan faktörün bulunmadığı olgularda bile özellikle serviks karsinomunun rapid progressive tipinin görülmesi sitolojik inceleme aralığını 1 yıldan uzun tutmamamız gerekliliğini göstermektedir. Ülkemizde bu sıklıkla tarama olanağının olmuyacağı için her polikliniğe başvuran hastada mut-

laka sitolojik inceleme yapılmasının yerinde olduğu açıktır.

Papanicolaou sitolojik smear'i (PAP Test) tamsal metoddan çok tarama metodudur. PAP Test sadece servikal neoplazilerin taramasında önemlidir. Korpus, tüpler ve överlere ait malignansilerde değeri düşüktür. PAP Test bilinçli bir şekilde alınmalıdır. Skuamokolumnar junctiondan mutlaka kazıma tekniği ile örnek alınmalıdır. Transformasyon zonu postmenapozal devrede endoserviks kayabilir ki böyle durumlarda serum fizyolojikte ıslatılmış aplikatörle kanaldan mutlak örnek almak gerekmektedir. PAP test hafif displazi veya daha iler bir lezyon gösteriyorsa, şayet enfeksiyon bulguları (trichomonas vajiniti kronik servisit...) mevcutsa, gerekli tedavi uygulanır ve smear tekrarlanır. Klinikte Papanicolaou ile yapılan çalışmada yanlış negatiflik oran % 15 - 20 kadardır, gerçek yanlış negatifliği saptamak oldukça güçtür, çünkü normal görünümlü serviks'te yapılan hüresel çalışmanın normal gelmesiyle daha ileri bir çalışmaya gerek duyulmamaktadır. Teorik olarak gerçek false negatifliği saptamak için bütün hastalarda sitolojik inceleme normal gelse de konizasyon yapmak gerekmektedir. Bir çok nedenle böyle bir araştırma yapma olanağı mümkün değildir.

Smearlerle S.I.N. tanısı nükleoluslardaki değişim hiper kromatizm oiknoz ve multinukleusla hücrelerin varlığıyla konulmaktadır. Servikal neoplazilerin sınıflifikasyonu dökülen hücre oranlarıyla yapılmaktadır, örneğin S.I.N. tip H'de dökülen atipik hücreler % 10 - 20'si bazal tindedir. S.t.N.'tipH'de bu oran % 30 ve daha fazladır.

#### 4. Kolposkopik - Kolpomikroskopik İnceleme

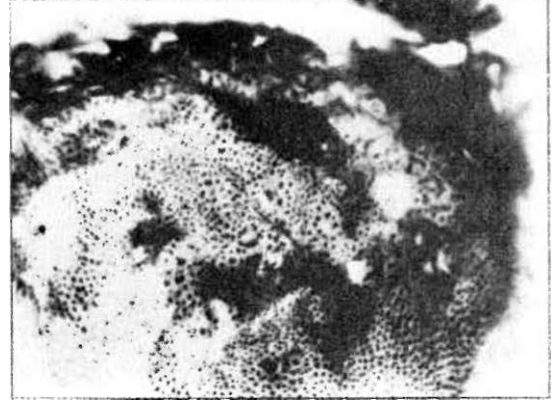
Kolposkopi serviksin stereoskopik binoküler mikroskopla 6 - 40 kez büyütülerek incelenmesidir. 1925 yılında Hans HINSELMAN tarafından bulunmuş ve Almanya'da geniş kullanım alanı bulmuştur. 1930 yılında serviks karsinomu taramalarında A.B.D.'de kullanılmaya başlanmış pahalı bir metod olması nedeniyle terk edilmiştir (11). Son 10 yılda kolposkopinin önemi anlaşılacak kadar popülerite kazanmıştır.

Malcoim ve Coppleson ün yaptığı araştırmalarda % 70 oranında kolumnar doku ektoserviksde görülmektedir, bu eskiden patolojik olarak değerlendirilmekteydi (% 5 oranında vajinal formikslere kadar uzanmaktadır).

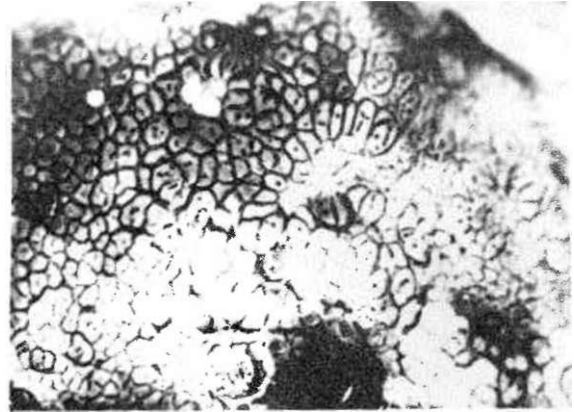
Kadının hayatında transformasyon zonunun en aktif 3 dönemde olduğu saotanıdır.

1. Fetal Gelişme
2. Adolesans
3. Birinci gebelik

Bunda vaginal pH değişiminin yanısıra östrojen ve progesteronun rolü büyüktür.



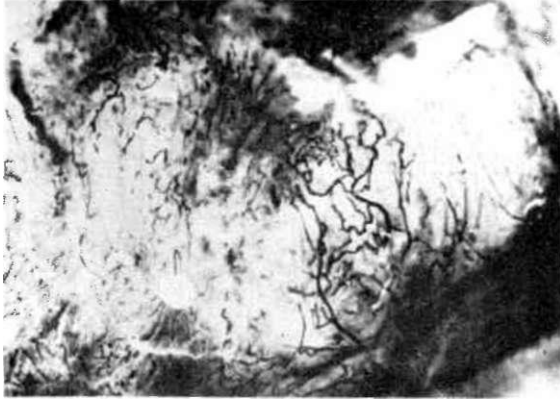
Şekil-2 : PUNCTUASYON. Keskin sınırlarla demarke punktüye bölge. Bu bölgeden yapılan biyopsi karsinoma insitu olarak rapor edilmiştir. (Kolstad P., Staff A., Atlas of Colposcopy. Oslo, Universitetsforlaget, (1972))



Şekil-3 : MOZAIK PATERNİ. İnter-kapiller mesafelerin önemli derecede artmış olduğu görülmektedir. Bu bölgeden yapılan biyopsi karsinoma insitu olarak rapor edilmiştir. (Kolstad P., Staff A., Atlas of Colposcopy. Oslo, Universitetsforlaget, 1972)



Şekil-4 : ATİPİK DAMARLANMA. Terminal damarlar irregüler şekli, boyu ve dağılım göstermektedir. Biyopside karsinoma insitu saptanmıştır. (Kolstad P., Staff A., Atlas of Colposcopy. Oslo, Universitetsforlaget, 1972)



Şekil—5: Invaziv kanser düşündüren kolposkopik görünüm. Biyopsisi uyumlu olarak gelmiştir. (Kalstad P., Stafli A,' Atlas of Colposcopy. Oslo, Universitetsforlaget, 1972)

Kolposkopi uygulanırken % 3 asetik asid solüsyonuyla servikal müküs ve hücre artıkları temizlenir. Skuamo kolumnar junction saat kadranı yönünde incelenir.

Kolooskopik incelemede;

1. Vasküler patern
2. Interkapiller mesafe
3. Yüzey paterni
4. Renk tonları
5. Lezyonun sınırları incelenir.

Anormal kolposkopik bulgular başlıca beyaz epitel adacıkları, punktuasyon ve mozaik görünümüdür.

Beyaz epitel atipik transformasyon zonunun basit görünümüdür bu artmış selüler dansiteye bağlıdır (Nükleolus ve 1)eoxyribonükleik asid D.N.A.). Townsend'in yazısında belirttiği gibi bu beyaz epitel görünümü tüm atipik transformasyon zorunda görülen başlıca lezyondur, vasküler görünümün sahada meydana getirdiği değişikliklerle farklı şekiller kazanmaktadır:

Puntuasyon mozaik strüktürü veya atipik damarlama... Diğer taraftarı beyaz epitel adacıhyla beraber olmayan punktuasyon mozaik strüktürü normal, atrolik veya inflamatuvar hadiselerde görünür ve neoplastik potansiyel taşımaktadır (25).

Vasküler patern'deki değişiklikler histolojik değişimle uyumluluk içindedir. Genel olarak kabul edilen karsonogenezisde değişiklikler hücre sel biyokimyasal seviyede olmaktadır ki, bu devrede klinik olarak tesbit etmek olanaksızdır. Bu hücre sel, biyokimyasal, değişime ilk cevap vasküler yapıda olmaktadır. Bu nedenle servikal neopiazide ilkmorfolojikdeğişik-

lik vasküler yapıda gözlenmektedir. Bu görünüm kolposkopla bariz olarak tesbit edilebilmektedir.

Şayet asetik asid aplikasyonundan sonraki görünüm ile önceki görünüm arasında belirgin renk değişimi mevcutsa ileri derecede histolojik değişim beklenmelidir. Kolooskopik görünüm olarak normal epitel ile inflamatuvar değişiklikler arasındaki sınır bölge yaygın ve irregülerdir. Şiddetli displazi ve karsinoma in situ genellikle normal epi telden kesin bir dem arkasyon hattıyla ayrılmıştır.

Serviksdeki mikro sirkülasyon kolposkopik incelemede servikal neoplazilerde lezyonun ve karsinogenezin anlaşılmasında önem taşımaktadır. Normal'de servikte mikrosirkülasyon subepitelial, retiküler ince damarlarına şekündedir (35, 36, 37, 38, 39).

Aktif metaplazi, enflasyon ve intraepitelie neoplazilerde eDi teldeki metabolik ihtiyacın artması nedeniyle vasküler ağ punktuasyon, mozaizm gibi yeni yeni damarsal görünüm kazanır (39). Atipik damarlanma muhtemelen tümörden salgılanan angiogenik faktöre bağlıdır.

Tablo — 2

*Richart'in Smear Klasifikasyonu*

Normal veya Benign Atipik Görünüm

S.İ.N. (irade	I
S.İ.N. Grade	II
S.İ.N. Grade	III

Invaziv Skuamoz Hücreli Karsinom  
Adenokarsinom

Atipik Hücrelerin Görülmesi  
(Ekarte etmek için Smear m tekrarlanması)

Tanı için Sperime» in yeterli olmaması

Klasik bilgilerin bu şekilde olmasına rağmen New-York State Üniversitesi Down-State Medikal Genlerin Ocak 1981 Am. J-of Obstet-Gynecol'te çıkan araştırma raporunda displazilerde atipik damarlanma saptanmamıştır. Karsinoma in situ'de % 2.8 Mikroinvaziv karsinomda % 50 invaziv karsinomda tüm vakalarda atipik damarlanma görülmüştür. Atipik damarlanma görülen vakaların % 82'de invazyon saptanmıştır. Sonuç olarak,

1. Atipik damarlanma displazilerde görülmektedir, nadiren karsinoma in situ vakalarında saptanmaktadır.

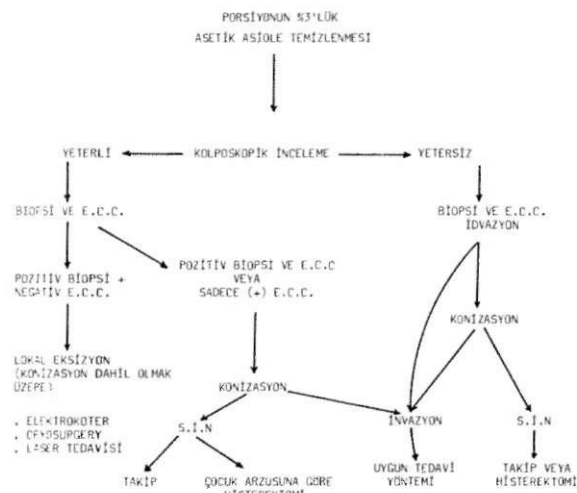
2. Atipik damarlanma mikroinvazyonla uyumlu olabilmektedir, fakat invazyon daha ilerlemiş bir derecede olabileceği akıldan çıkartılmamalıdır.

3. Atipik damarlar invazyonla uyumlu olabileceğinden tanılabilir kolposkopi yardımıyla alınan biopside invazyon olmasa dahi gereklidir.

4. Atıdık damarlanma olmadan saptanan mikroinvazyon lokal hastalık olarak kabul edilebilir. İnvazyon derecesiyle atipik kabul edilebilir. İnvazyon derecesiyle atipik vaskülarizasyon arasında denge kurulamamıştır.

Mikro invazyonda neovaskülarizasyona gerek olmamakla birlikte invaziv serviks karsinomunda tümöral kitlenin geniş volume ulaşmasıyla neovaskülarizasyon gerekmektedir (35, 36, 37, 38).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Sitolojik inceleme kolposkopi ile kombine edildiğinde S.İ.N. taramalarında en gerçekçi sonucu vermektedir (% 98.8).Rutin kolposkopi ile servikal smear'le tanınamamış vakaların ortaya çıkartılabilmesine rağmen jinekolojik muayene zamanını ve sarf edilen parayı yükseltmektedir. Serlikal neoplazilerin yüksek olduğu toplumlarda bile sitolojik inceleme ile tanı konulamamış vakayı tanıyabilmek için 2000 kişinin kolposkopik incelemeye tabi tutulması gerekmektedir. Ülkemizde halen kolposkopiye bilen jinekolog sayısı son derece azdır. Yardımcı personel mevcut değildir. Kolposkopiye bütün asistan eğitim programlarına ekleyerek gelecekte kolposkopik incelemeyi sitolojiyle kombine etmek en ideal yöntem olacaktır.



Şekil-6 : Anormal Pap Smear Saptanan Vakalarda Tanılabilir Çalışma.

Günümüzde kolposkopi yüksek riskli grupta (D.E.S. exposure in utero veya adenozis'in klinik bulgularının olması halinde) ve hücresel çalışmalarda patoloji saptanan durumlarda kullanılmaktadır. Kolposkopi ile lezyonun yerinin saptanması ve

biopsi alma olanağı mevcuttur. Kolposkopi invaziv ile noninvaziv lezyonların enflamatuvar atipi ile neoplazinin ayırımında güvenilir bir yöntemdir. Endoservikal lezyonlarda kolposkopinin yeri sınırlı olmaktadır. Premenapozal devrede kolposkopik inceleme % 12-15 oranında yetersiz olmaktadır, bu oran postmenapozal devrede çok yükselmektedir; bu nedenle kullanımı çok sınırlıdır.

Wisconsin Kolposkopi programında Staff ve Mattingly kolposkop yardımıyla alınan biopsilerde yanlış negatiflik oranını % 03 olarak rapor etmişlerdir.

### 5. Biopsi

Kesin tanının konulabilmesi için mutlak olarak histopatolojik inceleme gereklidir. Hücresel değişim ve nükleustaki farklılaşma tanıda dayanan kriterlerdir.

**Nükleer Pleomorfizm :** Skuamoz epiteldeki her tabakada nükleuslarda boyut ve görünüm olarak farklılık mevcuttur. Birçok nükleus genişlemiş ve veziküler, bazıları küçük ve nükleer membranları irregüler yapıdadır. Nükleuslardaki büyüme nükleosito-plazmik orandaki artışa neden olur.

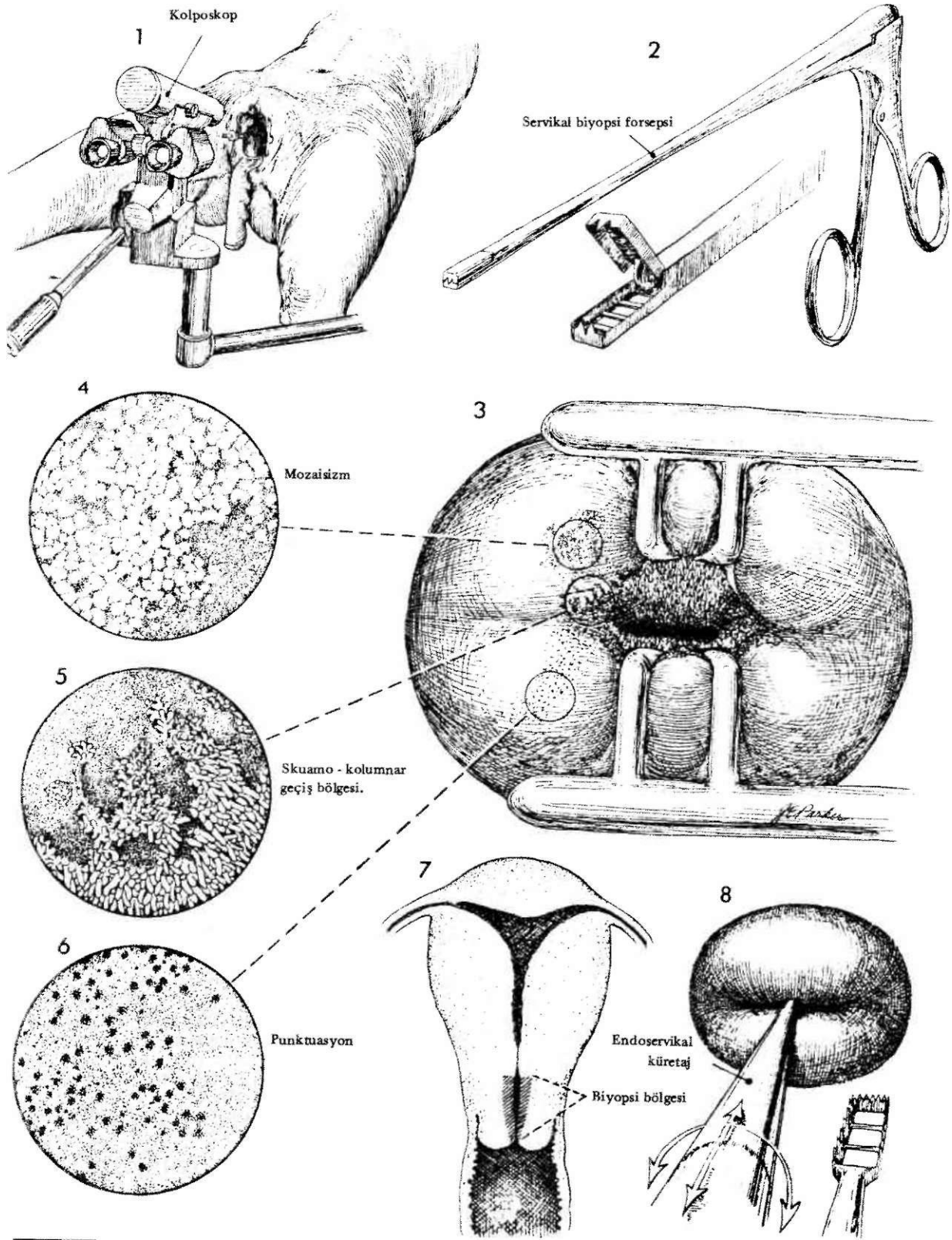
**Hiper Kromatizm :** Nükleer materyal granüler olarak toplanmıştır bu hücreye koyu bir görünüm kazandırır. Sıklıkla hücre piknotiktir (Özellikle yüzeysel hücrelerde).

**Multinükleasyon :** Displazide 2 ve daha fazla nükleolus içeren hücreler çoğunluktadır.

**Mitoz :** Mitoz sayısındaki artışın yanısıra anormal mitoz sıklığı.

S.İ.N.'ler endoservikse yayılım göstermeye meyillidir, ilerledikçe endoservikte harabiyet yapar ve kolumnar epitelin yerini alır. Endoserviks boyunca ilerlerken endoservikal bezlere de yayılarak bezdeki müköz epitelin tamamen yerini alır. Genellikle bağ dokusuna ilerlemeden tüm bezlere yayılır. Stromaya yayılım S.İ.N. III ile invaziv kanseri ayıran en önemli özelliktir. Hücrelerdeki değişimin yanısıra hücreler arası etkileşimde de değişiklik olur, özellikle bazal katta hücrelerdeki gelişim yüzeysel katlar yerine her yönde olmaktadır: bir kat yerine birkaç kat oluşur bu bazal hücre hiperplazisi olarak değerlendirilmektedir. Epitel yüzeyinde kornifikasyonda da farklılık oluşur ve kalın anükleer bir hücre tabakası yanısıra nükleuslarını kaybetmemiş kornifiye hücreler bulunabilir.

Skuamoz hücreü karsinom serviks kanserlerinin % 95'ini teşkil etmektedir (Histolojik olarak 3 grade'e ayrılmaktadır).



Şekil - 7



**GRADE I—** tyi Diferansiye skuamoz hücreli karsinom: Asidofilik sitoplazmaları olan interseüler bağlantıların kolayca görülebildiği değişik oranda keratin oluşumu mevcut olan formdur. Mitoz her sahada iki veya daha azdır. Epidemoid pearlun görülmesi tipiktir. Totalin % 5 İni teşkil etmektedir.

**GRADE II—** Orta derecede Diferansiye skuamoz hücreli karsinom : Kaba görünümlü kitleler ve kordonlar yapan sitoplazma miktarı azalmış nükleusları uzamış hücrelerden oluşur. İnterselüler bağlantılar kaybolmuştur. Mitoz oranı 24 kadardır. % 85 skuamoz hücreli karsinom bu tipe girmektedir.

**GRADE III—** İndiferansiye Skuamoz hücreli karsinom: Çoğalmasa hızlıdır. Nükleolus sayısı artmıştır. Sitoplazması azalmıştır. Tümörün skuamoz hücrelerden geliştiğini ayırd etmek zordur. Yaklaşık olarak % 10 skuamoz hücreli karsinom bu görünümdedir.

Genel olarak bir tümör en iyi diferansiye olan kısmının incelenmesiyle tanımlanıp, en az diferansiye olan bölgesine göre Grading'i yapılır. Histolojik grading tümörün tanınmasında önemli olmasına rağmen tedavide ve prognozda klinik stageing daha önemlidir. Serviks karsinomunda tümör virülansını lenfatik yayılım belirlemektedir.

### ***Kolposkopik Görünüm İle Histolojik Bulgular Arasındaki Korelasyon***

Kolposkopik Terminoloji	Kolposkopik Görünüm	Histolojik Korelasyon
Orijinal Skuamoz Epitel	Düzenli pembe görünümde belirgin olmayan damarlanma. Asetik Asid uygulamasından sonra değişiklik olmaması.	Skuamoz Epitel
Kolumnar Epitel	Asetik Asid uygulamasından sonra üzüm katkını görünümü	Kolumnar Epitel
Transformasyon Zonu	Skuamoz metaplazi odakları Güdde ağzlarının görülmesi Nabothian Kistleri	Metaptazik Skuamoz Epiteli
Beyaz Epitel	Beyaz,sadece Asetik Asid uygulamasından sonra görülebilen keskin sınırlı lezyon. Damarlanma görülmez.  Keskin sınırlı lezyondur. Kırmızı noktalar mevcuttur. Asetik Asid uygulamasından sonra lezyon beyazlaşır.  Keskin sınırlı lezyondur. Mozaik patemi mevcuttur, asetik asid uygulamasından sonra lezyon beyazlaşır.  Beyaz yama şeklinde irrregüler yüzeylerdir. Asetik Asid uygulamasından önce de görülen lezyon mevcuttur.	Minimal dsplaziden karsinoma in situ'ye kadar olan değişiklik  Minimal Displazi Karsinoma in situ  Minimal Displazi Karsinoma in situ  Genellikle hiperkerotoz veya parakerotoz
Apitik Damarlanma	Yüzeyle paralel horizontaldamarlar. Damarlarda daralma ve genişlemeler, atipik dallanma	Karsinoma in situ İnvaziv Karsinom

### 6. Endoservikal Küretaj (ECC)

% 15 anormal PAP testi olan hastada E.C.C. (+) bulunmaktadır. Bu grupta invaziv karsinomdan şüphe edilmelidir. Kolposkopik olarak transizyonel zonunun tam değerlendirilemediği vakalarda bu gruba sokulmalıdır. Küretaj intenal oss'tan eksternal oss'a kadar yapıldığından false pozitif olma ihtimali mevcuttur, buna rağmen gebe olmayan her vakada uygulanmalıdır. Şayet lezyon ektoservikte görülebiliyorsa bazı jinekologlar E.C.C. uygulamamaktadır, ama endoservikal patolojiyi ekarte etmek amacıyla mutlaka E.C.C. yapılmalıdır.

### 7. Soğuk Konizasyon - (Tarusal Servikal Konizasyon)

Serviksten tavanı internal oss'a bakan koni şeklinde parça çıkarılması işlemidir. S.İ.N.'lerde konizasyon endikasyonları şunlardır:

1. Kolposkopik incelemede skuamoz kolumnar junction görülemiyorsa
2. Kolposkopi yardımıyla alınan biopsi spesiminin sitolojik incelemeyle farklılık göstermesi durumunda
3. Endoservikal küretajm pozitif olduğu hallerde
4. Atipik damarlanma görüldüğünde invaziv kanser atipik damarlanma bölgesinde olmadığı halde yakın bir bölgede olabilir bu nedenle tanısal soğuk konizasyon uygulanmalıdır.

### TEDAVİ

S.İ.N.'lerde tedavide — Hastanın yaşı  
— Çocuk arzusu  
— Histolojik görünüm  
— Lezyonun yayılımı

göz önünde bulundurulmalıdır.

Başlıca tedavi yöntemleri:

A) İritan Ajanın Uzaklaştırılması ve Korunma

B) Lokal Tedavi

1. Elektrokoter
2. Cryosurgery
3. CO2 Laser Tedavisi
4. Lokal Eksizyon

C) Radikal Cerrahi

### A) İritan Ajanın Uzaklaştırılması ve Korunması

Servikal displazilerde olayı provoke eden faktörün erkekte olduğu hipotezinden S.t.N.'de uzun süreli kondom kullanımı öğrenilmiştir. Yapılan çalışmalarda S.İ.N.'in her tipinde bu uygulamayla regresyon saptanmıştır, özellik S.İ.N I'de sadece kondom kullanımı spontan regresyon sağlamaktadır (40).

### B) Loka! Tedavi

Bu gün için poliklinik çalışmalarında S.İ.N tedavisi yaygın olarak uygulanmaktadır. Cdisp, Townsend, Richard KAUFMAN ve diğer araştırmacıların 1960'lı yıllarda elektrokoter ve cryoterapi ile yaptıkları çalışmaların olumlu sonuç vermesi ile S.İ.N.'lerde lokal tedavi yolu benimsenmiştir. 25 yıldır yapılan değişik araştırmaların yaptıkları yayınlarda bu görüşü desteklemektedir (41, 42, 43, 44).

### Elektrokoter

Serviksteki patolojik bölgenin yüksek frekans-taki elektriksel akımla harab edilmesi prensibine dayanmaktadır. Yıllarca servikal epitelin ortadan kaldırılmasında kullanılmıştır burada amaç doğumdan

sonra ortaya çıkan anormal görünümü ortadan kaldırmaktır, fakat bunun yanı sıra transformasyon zonu da kaybolmaktadır; böylece daha sonraki takip imkanı ortadan kalkmaktadır. Ortiz yaptığı araştırmada S.İ.N vakalarının tedavisinde elektrokoter kullanmıştır bu çalışmada S.İ.N I ve II lezyonlarında başarısız sonuç gözlemiştir. Aynı çalışmada S.İ.N. III. de başarısızlık oranı % 13 tür. Glandların tutulup tutulmaması sonucu değiştirmemiştir. Chanen ve Holyock bu tekniği 800 vakalık bir seride uygulamışlar ve başarısızlık oranını % 5 kadar düşük olarak bulmuşlardır, fakat bu kadar mükemmel sonuç alabilme derin dokuların yakılması ile mümkün olabilmekte bu da hasta için çok ağırlı olduğundan genel anestezi gerektirmektedir, bu nedenle konizasyon uygulaması tercih edilmelidir.

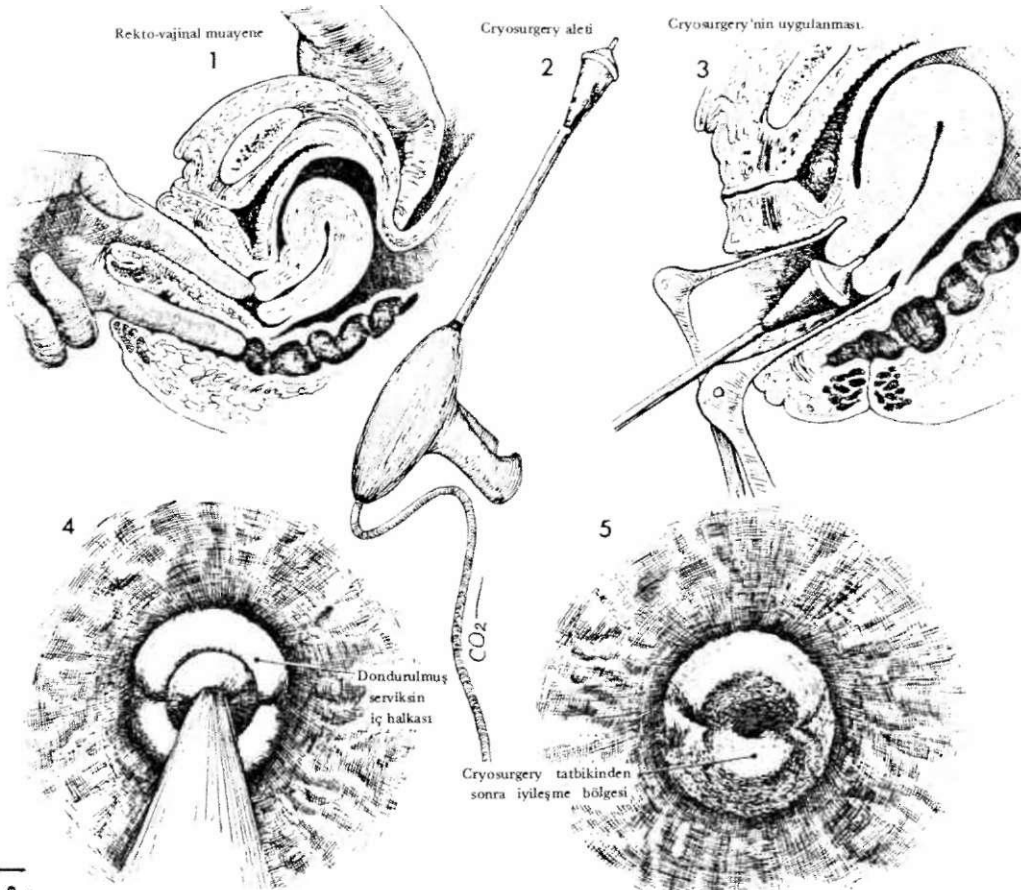
### Cryosurgery

Elektrokotere tercih edilen bir metoddur.

1) Hasta ağn hissetmez

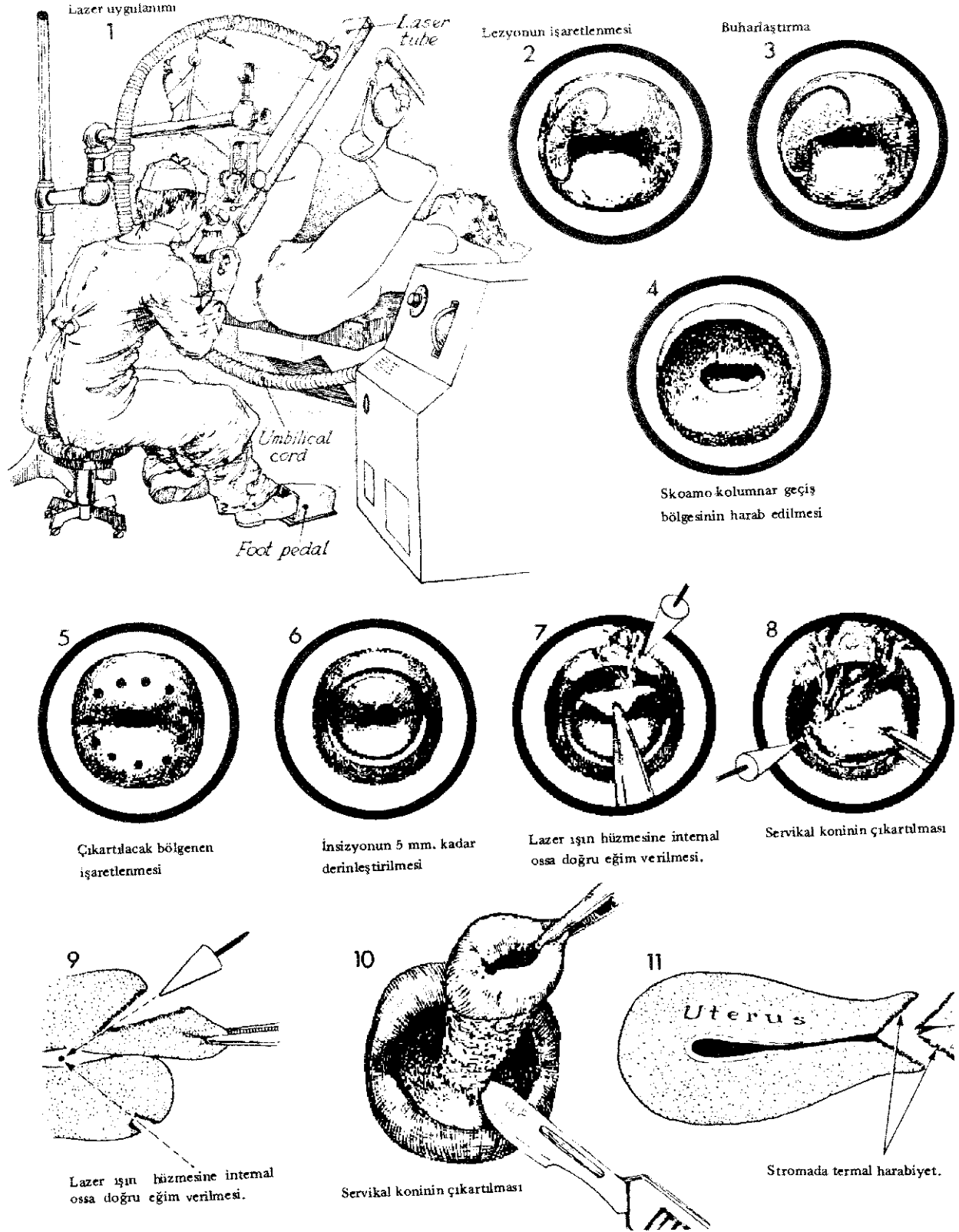
2) Poiklinik'te tedavi uygulanabilir.

En uygun zaman son adet bitiminden 1 hafta sonra uygulanmasıdır, bu şekilde hem gebelik ekarte edilmiş olur hem de rejenerasyon bu dönemde daha hızlı olmaktadır.



Şekil - 8 :

# SERVİKAL INTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİLER



Şekü - 9 :

Anestezi ve analjezi gerekmez. Nitröz oksid en tercih edilen gazdır. Probun aplikasyonundan önce % 3'lük asetik asitle serviks temizlenir. Genellikle en büyük spekulum kullanılır vagen yan duvarını tutarsa problem yaratmaz. Kolposkopik olarak görülen lezyonu tamamen kaplamalıdır. Probun ucu ıslatıldıktan sonra uygulanır. Probun çevresinde 4-5 mm'lik hale olana kadar beklenmelidir ( 2 - 3 ) burada probun ucundaki ısının bilinmesine gerek yoktur.

Liquid freon veya CO2 gazı da kullanılabilir. Double-freezing tekniği tercih edümelidir(2 dondurma arası 3-5 dakika olmalıdır) 24 hafta aşırı vajinal akıntı olur. Hasta 4 ay sonra smear'ie kontrole çağrılmalıdır. Smear daha önceki bir devrede alınırsa yanlış sonuç verebilir. Şayet anormal smear sonucu gelirse 1 ay sonra tekrarlanmalı yine anormal olarak saptanırsa tedavi başarısız kabul edilmelidir.

Laser Surgery - (light Amplification by Stimulated Emission of Radiation)

S.I.N, tedavisinde en başarılı metod olarak kabul edilmektedir. Klinik çalışmalarda CO2 laseri kullanılmaktadır; CO2 nitrojen, helium kanşımı infrared ışın vermektedir. Anesteziye gerek duyulmamaktadır. CO2 lazeriyle tedavi olan servikte repitelizasyon 2-3 hafta gibi kısa bir sürede tamamlanmaktadır. En önemli avantajı serviks yapısını bozmamakta ve skuamo kolumnar junction tamamen sağlam kalmaktadır. Cryoterapide transformasyon zonunun endoservikse migrasyonu sık görülmekte ve takiplerde zorluk çıkartmaktadır.

Müküsün kaybolması yeterli derecede yakılmayı göstermez çünkü S.I.N. lümeni kapamış olabilir. Aynı noktaya uzun süre akım verilmemelidir, çünkü core (serviks derin dokularında)'de ısı çok yükselirse buna bağlı aşırı kramplar görülür (45).

— Aşırı porsiyö buharlaşması uygulanan vakalarda seroanginoz akıntı 2 gün süreyle gözlenmekte

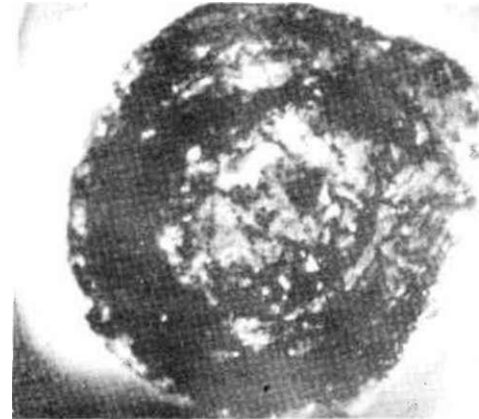
— % 10 oranında ilk 10 günde spotting tarzında kanama gözlenebilmektedir. Antibiyotik vermeye gerek yoktur çünkü CO2 lazer uygulamasından sonra enfeksiyon gözlenmemektedir.

— Servikal Stenoz 200 vakada bir görülmekte Persistan durumlarda erken dönemde tanı konulmaktadır bu vakaların % 74'ünde 2. lazer tedavisinde kür elde edilebilmektedir.

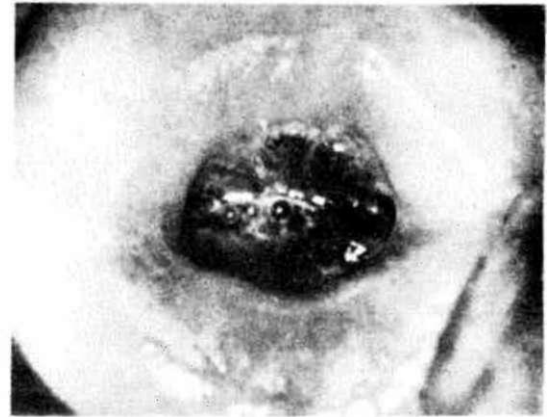
Elektrokoter, cryosurgery ve lazer tedavisinde neoplastik bölge tam olarak görülerek eradike edilmektedir. Konservativ tedavide başarı sadece yüzeysel lezyonu değil aynı zamanda endoservikal kriptlerin tedavi edilmesine bağlıdır (45, 46....) Neoplastik potansiyel nedeniyle tüm transformasyon zonu tah-



Şekil- 10:S.I.N. 3. Asetik asid aplikasyonundan sonraki görünüm. (Bellina H.J., Wright V.C. : Carbon dioxide laser management of cervical intreepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 141: 828, 1981)



Şekil-11 :Lazer tedavisinden hemen sonra izlenen görünüm. Tüm skuamo kolumnar geçiş bölgesi 5 - 6 mm. derinlikte harab edilmiştir. (Bellina H.J., Wright V.C. : Carbon dioxide laser management of cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 141:828, 1981)



Şekil -12:Lazer tedavisini takiben 21 gün sonra oiuşımı yem transformasyon bölgesinin görünümü. (Bellina H.J., Wright V.C. : Carbon dioxide laser management of cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 141:828, 1981)

rip edilmelidir. Kolposkopi lezyonun sınırını tam olarak belirleyip biopsi alınımında büyük kolaylık sağlamaktadır fakat lezyonun derinliği ve kriplere yayılımını gösterememektedir.

S.İ.N tip III.te kript tutulumu ile ilgili yapılan çalışmalar göstermektedir ki porsiyoda 5 mm endoservikal kanal kriplerinde 5.2 mm'lik tutulum olmaktadır. Ortalama olarak tüm S.t.N. 'de porkiyo'da 3 ve endoservikal kanalda 1.2 mm.lik kript tutulumu olmaktadır. Bu nedenle persistan lezyonları önlemek için 5-6 mm'lik tahribat yeterli olmaktadır. Lazer tedavisinde lezyon ve tüm trasformasyon zonu istenilen derinlikte ve genişlikte tahrip edilebilmektedir, bu nedenle diğer konservatif metodlara göre üstünlüğü bulunmaktadır.

Lazer diğer konservatif tedavi yöntemlerine göre pahalı olması ve tedavi süresinin uzun olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

#### Konizasyon

Lezyonu içine alacak biçimde koni şeklinde (serviks'ten) parça çıkartılır. Konizasyondan önce serviks'e Phenyl ephrine enjeksiyonuyla kanama miktarı azaltılmaktadır. Konizasyon derinliği lezyona göre değişmektedir. Kanama odakları hemostatik stürlerle kontrol altına alınır ve anterior-posterior Sturmdorf stürleri konulur.

Bazıları hemostaz sağladıktan sonra konizasyon yatağını olduğu gibi bırakarak sekonder iyileşmeyi tercih ederler.

#### Tedavi Seçimi

S.İ.N'de hastanın durumu göz önüne alınarak seçilebilecek en emin yöntemler konizasyon ve histerektomidir.

S.İ.N I ve II lezyonlarında hastada çocuk arzusu varsa kolposkopik inceleme E.C.C. ve lezyonun tam lokalizasyonu yapıldıktan sonra cryosurgery, lazer tedavisi veya lokal eksizyon uygulanmalıdır, bu serviks'te lokalize edilebilen S.İ.N. III içinde geçerlidir. Yaygın S.İ.N. III lezyonlarında konizasyon tercih edilmelidir. S.İ.N. tip I'de 6 ay süreyle kondom kullanılarak spontan regresyon beklenebilir bu arada 3 ayda bir sitolojik inceleme yapılmalıdır.

S.İ.N. tip II'de şayet sukamo kolumnar junction'-da lezyon kriplere doğru ilerliyor ve 3-4 mm'nin üstünde bir derinlikte ise cryosurgery'nin başansızlık oranı % 20'e çıkmaktadır. CO2 lazer tedavisi istenilen derinliğe ulaşabilmektedir. Tedavi sonrası doku nokrozuna bağlı örneğin cryoterapiden sonra görülen vajinal akıntı olmamaktadır, çünkü burada dokular buharlaştırılarak yok edilmektedir.

Özellikle Skandinav ülkelerinde konizasyon geniş ölçüde tercih edilen metoddur. Bjerre 2.099 vakada 1500 karsinoma in situ saptamış bu grupta % 87 oranında kür sağlamıştır. Tedavide başansızlık anormal bölgelerin konizasyon sınırına alınmamasıyla ortaya çıkmaktadır. Şayet konizasyondan sonraki 1 yıl içindeki smear'ler negatif ise tekrar anormal görünümde smear % 04 oranında saptanmaktadır. Karsinoma in situ vakalarında cryosurgery, koterizasyon, lazer tedavisi, immunoterapi, topikal 5 fluorourasil kullanımı gibi konservatif metodlar atipik vaskülarizasyon bulunduğu takdirde kullanılmamalıdır.

S.İ.N III'de bu gün için kabul edilen en iyi tedavi şekli konizasyondur, şayet çocuk istemi yoksa veya ek bir patoloji mevcutsa histerektomi tercih edilmelidir. (Örneğin Disfonksiyonel kanama veya Myoma uteri...)

Gebelerde abnormal servikal smear saptandığında kolposkopik incelemenin önemi artmaktadır. Serviks'de eversiyon oluşması nedeniyle transformasyon zonu daha rahat olarak gözlenir. Gebelerde konizasyon nadiren endikedir. Alınan punch biopsi mikroinvaziv karsinom olarak gelirse kesin tanıyı koymak için uygulanır. Mikroinvaziv ve preinvaziv lezyonlarda vajinal doğuma müsaade edilir ve doğum sonrası tedavi planı yapılır. Gebelikte punch biopsi ve konizasyonda aşırı kanama olacağından şayet kolposkopik inceleme negatif ise işlemler doğum sonrasına bırakılır. Lurain ve Gallop 131 gebe hastaya bu şekilde tedavi planı uygulamışlar ve serilerinde hiçbir invaziv karsinomu kaçırmamışlardır.

Gebelerde muhtemelen föük acid eksikliğine bağlı serviks smear'de morfolojik olarak neoplaziden ayrılmayacak değişiklikler olur. Doğumu takiben 6 ay içinde stilolojik inceleme normala döner.

S.İ.N.'de tedavi yöntemi ne olursa olsun hasta sık kontrollara çağrılmalıdır. Konizasyon sonrası % 2-3 rekürens histerektomi sonrası vajinal apekte % 1-2 rekürens ihtimali mevcuttur.

## KAYNAKLAR

1. Parsons L. Sommers S.C: Gynecology W,B. Saunders Comp. Philadelphia, 1963.
2. Cramer, D.W., and Cutler, S.J. : Incidence and histopathology of Malignancies of the female genital organs in the united States, Am. J. Obstet. Gynecol. 118: 443, 1974.
3. Kolstad P: Diagnosis and management of precancerous lesions of the cervix uteri. Int. J Gynaecol Obstet. 8: 551, 1970.
4. Stall A, Mattingly R.F: Vaginal adenosis: Aprecancerous lesion? Am. J. Obstet Gynecol 120: 666, 1974.
5. Staffl A, Mattingly R.F: Angiogenesis of cervical neoplasia. Am.J. Obstet Gynecol 121:845, 19 75.
6. Staffl A, Mattingly, Foley D.V. Fetherston WC: Clinical diagnosis of vaginal adenosis. Obstet Gynecol. 43: 1 18, 1974.
7. Kyriakos M. Kempson R.L, Konikov N.F: A cilinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. Cancer 22: 99, 1968.
8. Danforth, David N: Obtetrics and Gynecology, Philadelphia: Harper and Row p.p. 1048 - 1059, 1982.
9. Yavuz Hikmet : Kadin Genital Kanserleri, Ankara Yargicioglu Yayinevi, 1978, p.p. 85: 269.
10. Benson, Ralph : Current obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment (4th Edition) 1982 p.p. 216: 244.
- 1 1. Disaro, J. Philip, Creasman T William: Clinical gynecologic oncology Missouri: Mosby, 1981, p.p. 1: 38.
12. Fox, C.H: The necessary for conversion of normal to displastic cervical epithelium. Obstet. Gynec. 31: 749, 1968.
13. kessler, IJ. : Venereal factors in human cervical cancer: FA-idence from marital clusters, Cancer 39: 1921, 1977.
14. Kessler, I.I : On the etiology and prevention of cervical cancer - A status report, Obstet. Gynecol Surv. 34:790, 1979.
15. Singer, A. Reid, B.L., and Coppleson, M. : A hypothesis: The role of a high-risk male in the etiology of servical carcinoma, Am.J. Obstet Gynecol. 126: 100,1976.
16. Richart, RAI. : Natural History of cervical intraepithel neoplasia, Clin. Obstet. Gynecol. 10: 748, 1967.
17. Reid, B.L., French, P.W., Singer A., : Sperm basic proteins in cervical carsinogenesis correlation with socioeconomic class, Lancet 2: 60, 1978.
18. Beral V. : Cancer of the cervix; a sexually transmitted infection? Lancet 1: 1037, 1974.
19. Wentz, W.B. : The significance of mucosal lesions antedating mause cervical cancer, Am. J. Obstet. Gynecol. 84 : 1506, 1962.
20. Reagen J.W. and Wentz, W.B : Genesis of carcinoma of the vetcrine cervix, Clin. Obstet. Gynecol. 10:883, 1967.
21. Richardson, A. Cullen, and Lynn, B. James :The effect of condom use on squamous cell cervical intraepithelial neoplasia 140:909, 1981.
22. Rawls, W.E., Tompkins, W.A., Figueroa, M.E., and others'. Herpes virus type 2; assosiation with carcinoma of the cervix, Science 161: 1255, 1968.
23. Ottaviano, M\_, Torre P. : Examination of the, cervix with the naked eye wing acetic acid test Am. J. Obstet. Gynecol. 143: 139, 1982.
24. Kolstad, P., and Staffl, A. : Atlas of Colposcopy, Univer-sitesforlaget Oslo-London, Baltimore 1972, University Park Press, p.p. 26, 102.
25. Towsend, D.E. : Colposcop in Caplan, R.M., and Sweeney, W.L., III editors : Advanges in Obtetrics and Gynecology, Baltimore, 1978. The William and Wilkinns Co.
26. Walton, R.J., Blanchet, M., Boyles, D.A., et al: Walton Commtee Report. Servical cancer screening programs. I. Epidemidogy and natural historv of carcinoma of the cervix, can. Med. Assoc.j. 114: 1003, 1976.
27. Dunn, J£., and Schweitzer, V. : The relationship of cervical cytology to the incidence of invazive Cancer and mortality in Alameda County, California, 1960 to 1974, Am.J. Obsket.Gynecol. 139:868: 1981.
28. Yajima, A., Morr, T\_, Sato, S.Wakisaka, T., and Suzuki, M. : Effect of cytologic screening on the detection of cervical carcinoma, Obstet. Gynecol 59: 565: 1982.
29. Jordan, S.W. Smith, NX. and Dike. L. : The significance of cervical cytologic dysplasia, Acta Cytol. 25: 237,1981.
30. Jordon, S.W., and Key, C.R. : Carcinoma of the cervix in Soutwestern American Indians, Cancer 47: 2523, 1981.
31. Mac. Gregor, J.E : Rapid onset cancer of the cervix. Br.Med. J. 284: 441, 1982.
32. Eddy, D. : Cancer of the cervix. Guidelines for the cancer related check-up, CA 30: 215, 1980.
33. Eddy, D., in discussion of Session III, Richart, R.M. : Screening of cervical neoplasia. Gynecoi. Oncol. 12: 212, 1981.

34. Robert, W.B., Diane W. Crocker. : Rapid Onset of cervical cancer in an upper socioeconomic group, Am. J. Obstet. Gynecol. 146: 366, 1983.
35. Sillman, F., Bayce J. : The Significance of atypical vessels and neovascularization in cervical neoplasia, Am. J. Obstet. Gynecol. 139: 154, 1981.
36. Coppleson, M. Pixley, E., and Reid, B. : Colposcopy, ed. 2 Springfield, Illinois, 1978 Charles C. Thomas, Publisher.
37. Folkman, J., Merter, E., Abernathy, C, and Williams G. : Isolation of the tumor responsible for angiogenesis, J. Exp. Med. 133: 275, 1971.
38. Folkman, J. : Tumor angiogenesis : Therapeutic implications, N. Engl. J. Med. 133: 275, 1971.
39. Stafl, A., and Mattingly, R. : Angiogenesis of cervical neoplasia, Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 845, 1975.
40. Richardson, A. Culten, Lyon B. James : The effect of condom use on squamous cell cervical intraepithelial neoplasia, Am. J. Obstet. Gynecol. 140: 909, 1981.
41. Crisp, W.E. : Cryosurgical treatment of neoplasia of the uterine cervix, Obstet. Gynecol. 39:490,1972.
42. Creasman, W.T., weed, J.C., Curry, S i ., Johnuton, W.W., and Parker, R.T. : Efficacy of cryosurgical treatment of severe cervical intraepithelial neoplasia, Obstet. Gynecol. 41: 501, 1973.
43. Tredway, D.R: Townsend, D.E., Hovland, D.N., and Upton, R.T. : Colposcopy and cryosurgery in cervical intraepithelial neoplasia Am. J. Obstet. Gynecol. 131: 381, 1978.
44. Peckham, M.B. Sonek, G.M. : Outpatient therapy : Success and faire with dysplasia and carcinoma in situ, Am. J. Obstet. Gynecol 142: 323, 1982.
45. Bellina, HJ. Wright V.C. : Carbon dioxide laser management of cervical intraepithelial neoplasia, Am. J. Obstet. Gynecol. 141: 828, 1981.
46. Wright, V.C. : The conservative management of cervical intrepithelial neoplasia : the use of cryosurgery and the carbondioxide laser, Br. J. Obstet. Gynecol.
47. Jordan, J. A. : Laser treatment of cervical intraepithelial neoplasia, Obstet. Gynecol. Surv. 34: 831, 1979.