

Bölüm 1

Asetik asit (VIA) ve Lugol solüsyonu (VILI) ile gözle muayenenin anatomik ve patolojik temeli

Giriş

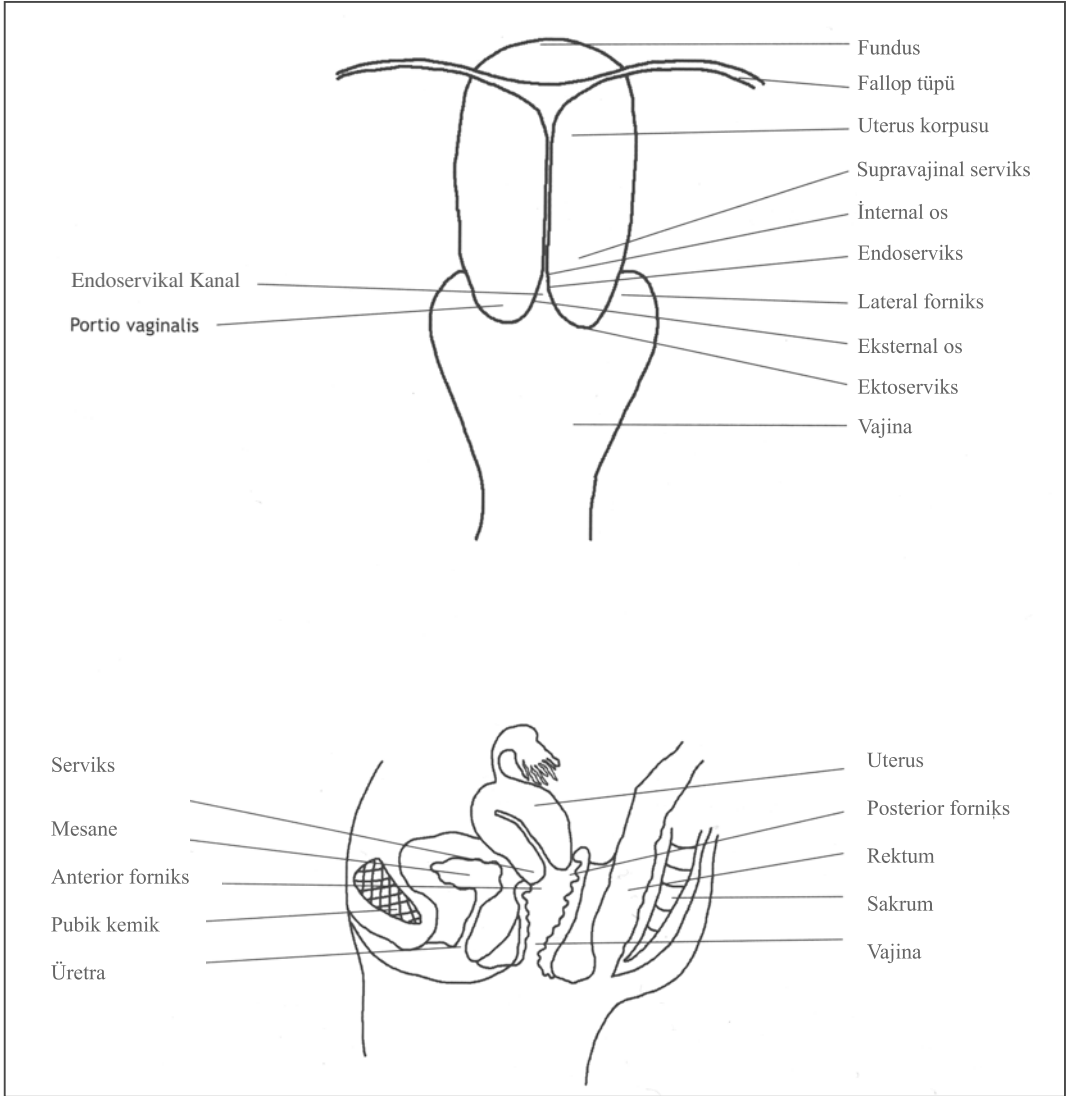
%5 asetik asit (VIA) ve/veya Lugol solüsyonu (VILI) uyguladıktan sonra serviksin gözle muayenesi, servikal prekanseröz lezyonların ve erken invaziv kanserin erken tanısı için basit testleri oluştururlar. VILI 20. yüzyılın 30 ve 40'lı yıllarında servikal kanserlerin erken tanısı için kullanılan fakat servikal sitolojinin bulunmasından sonra bırakılan Schiller'in iyot testine benzer. Kaynaklar kısıtlı olduğunda sitoloji-temelli servikal taramaları uygulamadaki muhtemel zorluklar servikal neoplazinin erken tanısı için VIA ve VILI gibi alternatif basit teknolojik testlerin doğruluğunun araştırılmasını akla getirmiştir.

VIA ve VILI'nin sonuçları hemen elde edilebilir ve herhangi bir laboratuvar desteği gerektirmez. VIA ve VILI sonuçlarının sınıflandırılması servikte gözlenen renk değişikliklerine bağlıdır. VIA ve VILI kullanılarak yapılan taramaların temelini anlaşılmaması ve sonuçlarının yorumlanması için; serviksin anatomi, fizyoloji ve patolojisinin tam olarak anlaşılması kesinlikle şarttır. Bu el kitabının hedefi; doktorlar, hemşireler, ebeler ve sağlık çalışanları gibi sağlık hizmeti verenlere, bu testleri uygulama ve sonuçlarını raporlama deneyimi ve yeterliliğini kazanmaları için, testlerin temelini ve uygulamasını tanımlayarak yardımcı olmaktır.

Serviksin anatomisi

Serviks, uterusun alt bölümünü oluşturur. 3-4 cm uzunluğunda ve 2.5-3.5 cm çapında silindirik veya konik şekildedir. Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna bağlı olarak büyüklüğü ve şekli değişir. Serviksin aşağı yarısı portio vaginalis olarak adlandırılır. Vajinaya, onun ön duvarından çıkıntı yapar. Portio supravaginalis olarak adlandırılan yukarı yarısı vajinanın üstünde kalır (Şekil 1.1). Serviks vajinaya eksternal osla açılır. Portio supravaginalis uterusun gövdesine internal os'ta bağlanır. Doğurmuş kadında, serviks büyüktür ve eksternal os geniş, enine bir yarık olarak görünür. Doğurmamış kadında, eksternal os küçük, yuvarlak (iğne deliği) bir açıklığa benzer.

Eksternal osun dış kısmını oluşturan serviks parçasına ektoserviks adı verilir ve spekulum ile inceleme sırasında kolayca görülür. Eksternal os'un yukarısındaki parça endoserviks olarak adlandırılır. Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal, uterusun boşluğu ile vajinayı bağlar ve internal os'tan eksternal osa uzanır.

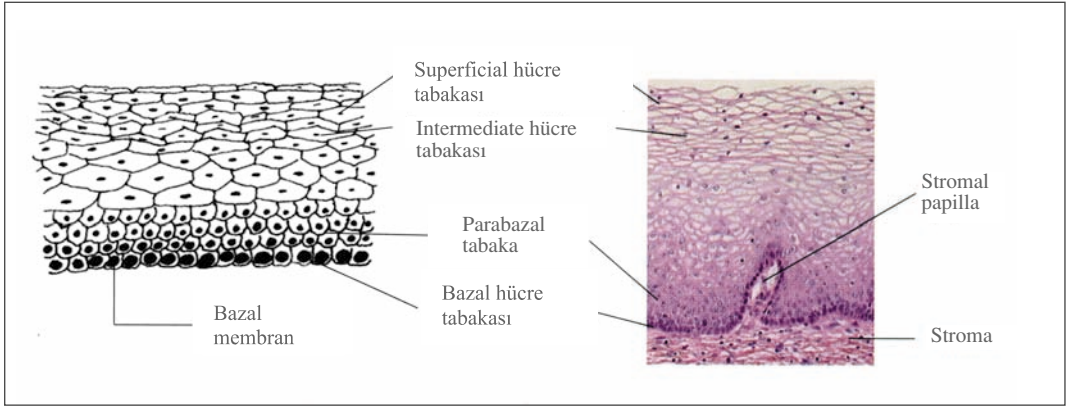


ŞEKİL 1.1: Serviks anatomisi

Portio vajinalisi çevreleyen yukarı vajinal boşluk parçası forniks olarak adlandırılır.

Serviksin stroması, içinden serviksin damar, lenfatik ve sinir dokularının geçtiği yoğun, fibro-müsküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri, internal iliak arterlerden uterin arterlerin servikal ve vajinal dalları aracılığı ile köken alır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler.

Venler arterlere paralel olarak seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Serviksten gelen lenfatik damarlar common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olurlar.



ŞEKİL 1.2: Çok katlı skuamoz epitel (x20)



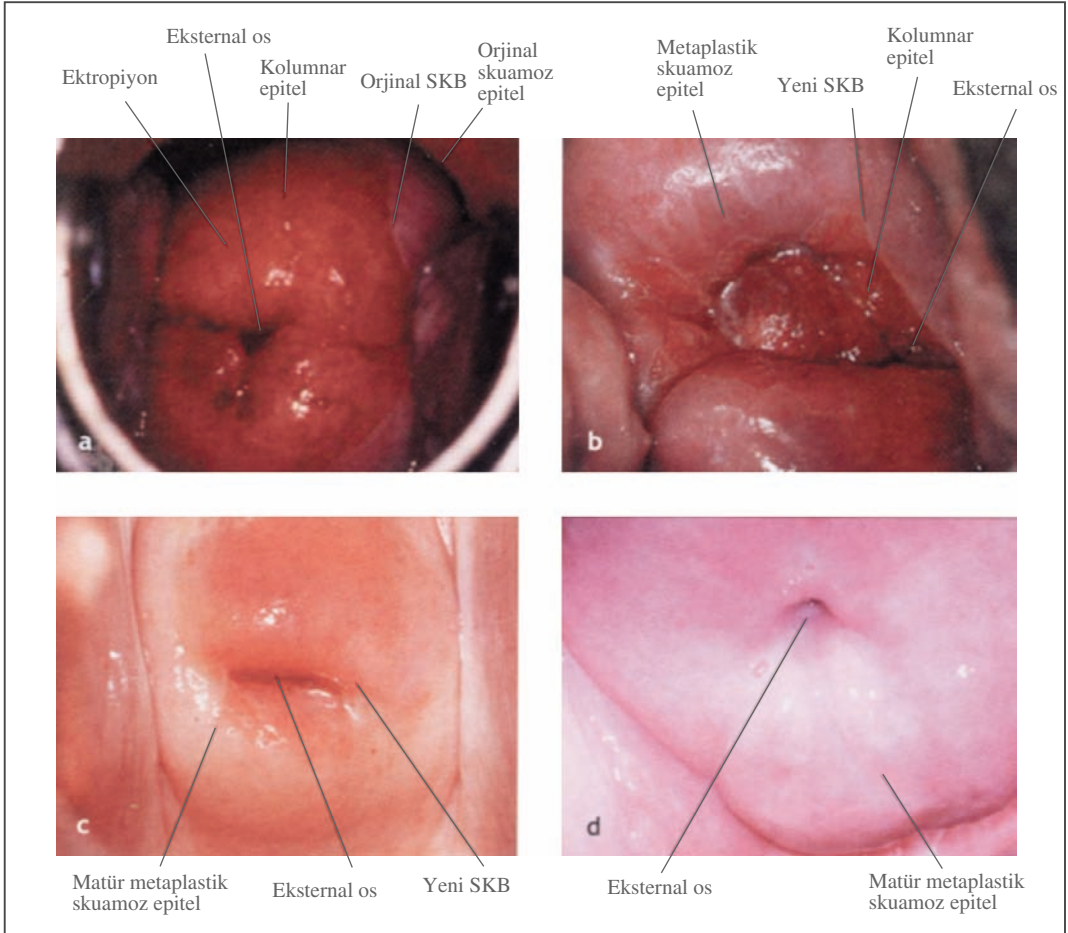
ŞEKİL 1.3: Kolumnar epitel (x40)

Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır. Endoservikste, yoğun duyu siniri uçları vardır ancak ektoservikste çok az bulunur. Bu nedenle, birçok kadında biopsi ve kriyoterapi gibi girişimler lokal anestezi yapılmadan iyi tolere edilir. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikste çok bol bulunduğu için, endoserviksin manipülasyonu bu sinir uçlarını uyarabilir ve arasıra baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir.

Mikroskopik anatomi

Skuamoz epitel

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; skuamoz-kolumnar bileşimde birleşen çok katlı skuamoz epitel ve kolumnar epitel. Ektoserviksin geniş bir kısmı çok katlı, keratinize olmayan, glikojen içeren skuamoz epitel ile kaplıdır. Çoklu (15-20) hücre tabakasından oluşur ve opaktır (Şekil 1.2). Gözle muayenede soluk pembe renkli görünür. Koyu boyanan, büyük çekirdekli ve küçük sitoplazmalı, yuvarlak bazal hücrelerden oluşan tek tabakalı bir bazal membran ihtiva eder.



ŞEKİL 1.4: Skuamokolumnar bileşke (SKB) yerleşimi

- Erken reproduktif yaş grubunda, genç bir kadında orjinal skuamokolumnar bileşke (SKB). SKB eksternal ostan uzakta yer almaktadır. Ektoserviksın çoğunu kaplayan, dışa dönük ve ektropiyon oluşturan kolumnar epitelin varlığına dikkat ediniz.
- Yeni SKB, 30 yaşlarındaki kadında eksternal osun çok daha yakınına taşınmıştır. SKB %5 asetik asit uygulamasından sonra yeni SKB'ye komşu immatür metaplastik skuamoz epitelin varlığına bağlı olarak ayrı, beyaz bir çizgi olarak görülmektedir.
- Perimenopozal bir kadında yeni SKB eksternal osta bulunmaktadır.
- Postmenopozal kadında yeni SKB görülebilir değil ve endoserviks çekilmiş. Matür metaplastik skuamoz epitel ektoserviksın çoğunu kaplıyor.

Bazal membran, epiteli altındaki stromadan ayırır. Bazal hücreler parabazal, intermediate ve superficial tabakaları oluşturmak için bölünür ve farklılaşırlar.

Bazal tabakadan superficial tabakaya doğru gittikçe, hücreler, sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde azalma gösterirler.

Intermediate ve superficial tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. İodin glikojenle kolayca boyandığından, skuamoz epitele Lugol solüsyonu uygulaması kahverengi veya siyah renge boyanma ile sonuçlanır.

Postmenopozal kadında, skuamoz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamazlar ve intermediate ve superficial hücreler gibi çok katlı olarak birikemezler. Sonuç olarak, skuamoz epitel ince ve atrofik hale gelir. Böylece, soluk ve subepitelyal peteşilerle travmaya meyilli ve çok kırılğan görünür.

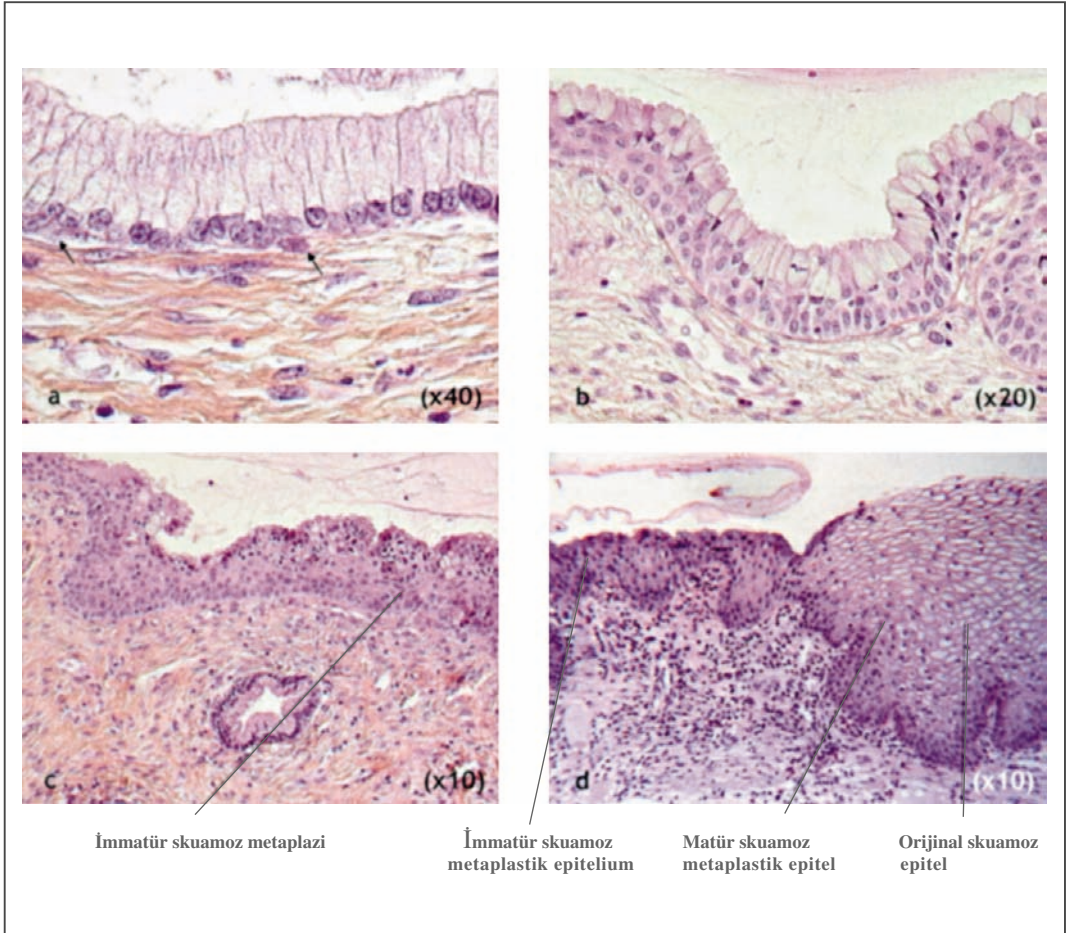
Kolumnar epitel

Endoservikal kanal, çekirdekleri koyu boyanan, yüksek hücrelerin tek tabakasından oluşan kolumnar epitel (bazen glandüler epitel olarak da adlandırılır) tarafından döşenmiştir (Şekil 1.3). Gözle muayenede, damarlı, çarpıcı kırmızı bir alan olarak görünür çünkü ince, tek hücre tabakası altındaki stromanın renginin daha kolayca görünmesine izin verir. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumuyla sonuçlanan (bazen endoservikal gland olarak adlandırılır) çok sayıda invazyonlar oluşturur. Kolumnar hücreler serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgırlar. Üst sınırında, uterusun gövdesinde endometrial epitel ile kaynaşırlar. Alt sınırında, SKB'de skuamoz epitel ile karşılaşır. Arasıra, kolumnar epitelin polip şeklinde lokalize proliferasyonu, eksternal ostan dışarı çıkan kırmızımsı kitle şeklinde görünebilir (Şekil 2.2). Kolumnar epitel glikojen üretmediğinden, Lugol solüsyonu uygulamasından sonra renk değiştirmez veya ince film şeklinde iyot solüsyonu ile hafifçe rengi bozulmuş kalır.

Skuamokolumnar bileşke

Skuamokolumnar bileşke (Şekil 1.4) keskin bir sınır olarak görünür. Skuamokolumnar bileşke'nin eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, doğum travması ve gebelik gibi çeşitli fizyolojik durumlara bağlı olarak değişir (Şekil 1.4). Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reproduktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece, serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoservikste kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna (dışa dönme) yol açar ve ektropiyon veya ektopi ile sonuçlanır. Bu nedenle, reproduktif çağda ve gebelik sırasında skuamokolumnar bileşke ektoservikte eksternal ostan uzakta yerleşmiştir (Şekil 1.4a). Gözle muayenede, ektropiyon çarpıcı kırmızı ektoserviks olarak görünür (Şekil 1.4a).

Dışa dönen kolumnar epitel asidik vajen ortamı ile karşılaştığında kolumnar hücreleri kaplayan mukusun tamponlayıcı etkisi asitle etkileşir. Bu durum, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamoz epitel tarafından nihai olarak yerinin alınmasına yol açar. Metaplazi, bir epitel tipinin bir diğeri tarafından değiştirilmesi veya yerinin alınmasıdır. Bir kadın reproduktif yaşamında perimenopozal yaş grubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoservikten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar (Şekil 1.4b ve c). Bu nedenle, ektoservikte kolumnar epitelin etkilenen alanlarında yeni metaplastik skuamoz epitelin artarak oluşması sonucu eksternal ostan değişen uzaklıklarda yer alır.



ŞEKİL 1.5: Skuamoz metaplastik epitelin gelişimi

- (a) Oklar subkolumnar rezerv hücrelerinin ortaya çıkışını göstermektedir.
- (b) Rezerv hücreleri üstteki kolumnar epitel tabakasının altında iki sıra halinde rezerv hücre hiperplazisi oluşturmak için çoğalırlar.
- (c) Rezerv hücreleri immatür skuamoz metaplastik epitel oluşturmak için çoğalmaya devam eder ve farklılaşırlar. Glikojen yapımı belirtisi yok.
- (d) Matür skuamoz metaplastik epitel orijinal skuamoz epitelden pratik olarak hiç bir bakımdan ayrılamaz.

Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür, ve bunun sonucu olarak skuamokolumnar bileşke'nin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır (Şekil 1.4c).

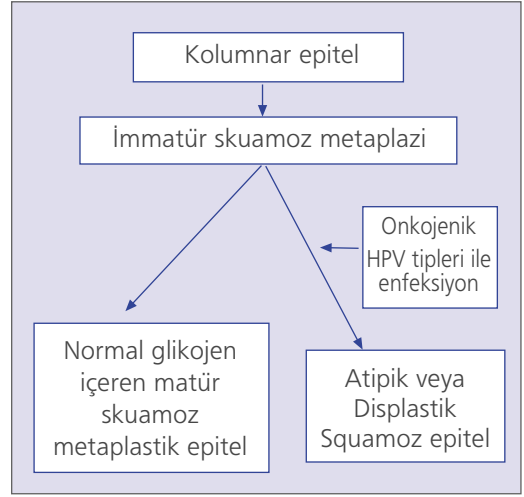
Postmenopozal kadında, skuamokolumnar bileşke endoservikal kanal içinde yerleşmiştir, ve bu nedenle, sıklıkla gözle muayenede görülemez (Şekil 1.4d).

Skuamoz metaplazi

Skuamoz metaplazide ilk olay kolumnar epitelin ekspozite alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak, subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır (Şekil 1.5a). Bu rezerv hücreler çoğalırlar (Şekil 1.5b) ve ince, tabaka oluşturmeyen, çok hücreli immatür skuamoz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar (Şekil 1.5c). İmmatür skuamoz metaplastik epiteldeki hücreler glikojen oluşturmazlar ve, bu nedenle, Lugol solüsyonu ile kahverengi veya siyah boyanmazlar. Aynı anda bir çok immatür skuamoz metaplazi odakları ortaya çıkabilir.

Yeni oluşan immatür metaplastik epitelin sonraki gelişimi iki yolun herhangi birine doğru olabilir (Şekil 1.6). Kadınların büyük çoğunluğunda; matür, sıralı, glikojen oluşturan, pratik olarak her bakımdan ektoservikte bulunan skuamoz epitele benzeyen skuamoz metaplastik epitel gelişir (Şekil 1.5d). Bu nedenle, Lugol solüsyonu uygulanması sonrası kahverengi veya siyaha boyanır. Naboth kistleri adı verilen bir çok kist, matür metaplastik skuamoz epitelde gözlenebilir (Şekil 2.3). Bunlar, üstlerini örten metaplastik skuamoz epitel tarafından sıkıştırılan kolumnar epiteldeki kriptlerin ağzlarının tıkanması sonucu gelişen retansiyon kistleridir. Kistlerin içine gömülen kolumnar epitel mukus salgılamaya devam edebilir, sonuçta kistleri büyütebilir. Kapalı kalan mukus gözlem muayenesinde kiste fildişi beyazı bir renk verir.

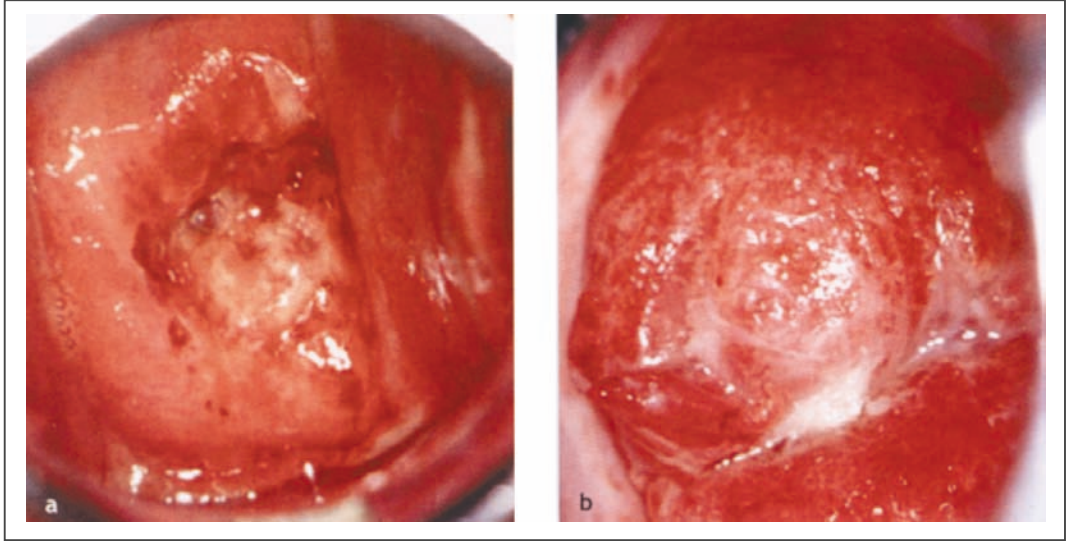
Kadınların çok küçük bir azınlığında, immatür skuamoz metaplazi, bazı human papillomavirus (HPV) tipleri ile enfeksiyon sonucu displastik bir epitele (prekanseroz hücresel değişiklikler gösteren değişime uğramış epitel) dönüşebilir (Şekil 1.6).



ŞEKİL 1.6: İmmatür skuamoz metaplazinin sonraki matürasyonunun şematik diagramı.

Transformasyon zonu

Transformasyon zonu kolumnar epitelin metaplastik skuamoz epitel tarafından değiştirildiği ve/veya değiştirileceği serviks alanıdır. Çıplak gözle, transformasyon zonunun içteki sınırı skuamokolumnar bileşkeyi izleyerek ve dıştaki sınırı en uzaktaki naboth kistlerini (eğer varsa) veya kript ağzlarını (çoğunlukla büyütme altında görülebilir) belirleyerek tanımlanabilir. Premenopozal kadınlarda, transformasyon zonu öncelikle ektoservikte yer alır. Menopozdan sonra, ve ileri yaşlara doğru östrojenlerin azalan seviyeleri ile serviks küçülür. Sonuç olarak, transformasyon zonu kısmen, ve daha sonra tamamen endoservikal kanalın içine doğru çekilir.



ŞEKİL 1.7:

- (a) İltihaplı serviks; ülser, kanamalı, nekrotik, yeşilimsi sarı akıntı ve iltihabi eksüda ile.
- (b) Kırmızı (angry-looking) görünümlü iltihaplı serviks, kolumnar epitelde villuslar kaybolmuş ve iltihabi eksüda ile kaplı.

Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir.

Uterin serviksin enflamasyonu (Şekil 1.7)

Kadınların serviksini etkileyen en yaygın patolojik olay enflamasyondur. Bu çoğunlukla enfeksiyon (genellikle polimikrobiyal) ve daha az sıklıkla, yabancı cisimler (unutulan tamponlar vs.), travma ve jeller ve kremler gibi kimyasal iritanlar tarafından oluşturulur. Servikte enflamasyon oluşturan enfeksiyon etkenleri şunları kapsar: *Trichomonas vaginalis*; *Candida albicans*; *Gardnerella vaginalis*, *G. mobilluncus* ve peptostreptococcuslar gibi anaerobic bakterilerin aşırı çoğalmasını; *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, streptococci ve staphylococci gibi diğer bakteri enfeksiyonlarını; ve Herpes simplex gibi viral enfeksiyonları.

Kolumnar epitel enfeksiyonlara skuamoz epitelten daha duyarlıdır. Bu el kitabında, servisit terimini, bütün servikovajinal iltihabi olayları tanımlamak için kullandık. Klinik olarak, servisit aşırı akıntı, vulva ve vajinada kaşıntı, ağrı ve cinsel ilişkide yanma hissi ve alt abdominal ağrı gibi belirtilerle ilişkili olabilir. Klinik bulgular; aşırı, renkli [grimsi, grimsi-beyaz, süt kesiği-beyaz (kandida enfeksiyonu varlığında), sarı veya yeşilimsi-sarı], kötü kokulu veya kokusuz, köpüklü veya köpüksüz akıntılar, hassas, veziküllü veya vezikülsüz kırmızımsı serviks, ülserasyonlar ve/veya fibrozisi içerebilir. Kolumnar epitel düzleşmiş görünebilir. Vulvar eritem ve ödem, vulvada, vajina ve uyluk içleri ile perinede ekzoriyasyon işaretleri bulunabilir.

Mikroskopik olarak, servisit, hücresel artıkları ve epiteli kaplayan aşırı sekresyonlar, şişmiş ve iltihaplı hücreler; dökülmüş, glikojen ihtiva eden superficial ve intermediate hücreler, aşınmış epitel ve altta uzanan servikal stromanın yüzeyel ve derin ülserasyonu ve konjesyonu ile karakterizedir. Kronik iltihap tekrarlayan ülserasyonlar ile sonuçlanır ve fibrosis ile iyileşmeye yol açar.

Servisit tanısı klinik görünümle temel alınarak konabilir. Gözle muayenede, kandida dışı enfeksiyonlara bağlı servisit vulva eritemi ve ödemi, vulva ve vajinada sıyrıklar, ve kötü kokulu, yeşilimsi sarı veya grimsi-beyaz mukopürülan akıntı, ülsere veya ülsere olmayan, kırmızimsı, hassas serviks ile karakterizedir. Gonokokal servisit olgularında, ağırlı üretral akıntı da gözlenebilir. Kandida servisit, vulva ödemi ve eritemi, sıyrıklar ve yoğun, süt kesiği-beyazı, kokusuz akıntı ile karakterizedir. Herpes enfeksiyonu, servikal hassasiyet yanı sıra dış genital organlarda, vajinada vezikül ve ülserlerin varlığı ile ilişkilidir. Kandida dışı servisit olan kadınlar, yedi gün, günde iki kez ağızdan 400 mg metronidazole ve 100 mg doxycycline kombinasyonu ile tedavi edilebilirler.

Kandida servisit olanlar günlük intravajinal 200 mg clotrimazole veya micanazole ile üç gün tedavi edilebilirler.

Servikal neoplazi

İnvaziv servikal kanserler genellikle uzun bir preinvaziv hastalık evresini izlerler. Mikroskopik olarak, invaziv karsinomlara ilerlemeden önce hücresel atipiden, değişen derecelerde servikal intraepitelyal neoplazilere (CIN) ilerleyen prekürsor lezyonlar spektrumu ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine katılan bir dizi risk faktörünü belirlemiştir. Bunlar, bazı human papillomavirus (HPV) tipleri ile enfeksiyonu, erken yaşta cinsel ilişkiyi, çok sayıda seksüel partneri, mültpariteyi, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik durumu, *Chlamydia trachomatis* ile enfeksiyonu, yetersiz beslenme ve sebze ve meyvelerden yoksun diyeti kapsar. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 tipleri ile CIN ve invaziv kanser kuvvetli bir şekilde ilişkilidir.

Tablo1: CIN, displazi ve Bethesda terminolojileri arasındaki ilişki

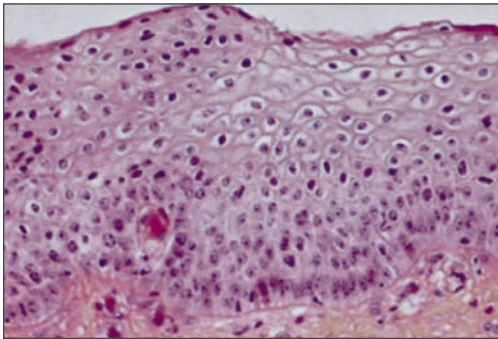
CIN 1	CIN 2	CIN 3
Hafif displazi	Orta displazi	Ağır displazi Karsinoma in situ
Low-grade skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)	High-grade skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)	High-grade skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)

Yukarıdaki HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile persistan enfeksiyonun servikal neoplazi için gerekli neden olduğu kabul edilir.

Onkojenik HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile enfeksiyon viral genomun konakçı hücre genomuna entegrasyonu ile sonuçlanır ve servikal neoplastik hücrelerin oluşumu ile neticelenir. Bu hücrelerin proliferasyonu, değişen derecelerde CIN (eş anlamlıları: displazi veya skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)) oluşumuna yol açar. CIN de invaziv kansere ilerleyebilir. Bu el kitabında kullanılan CIN terminolojisi ile diğer terminolojiler arasındaki ilişki Tablo 1 de verilmiştir.

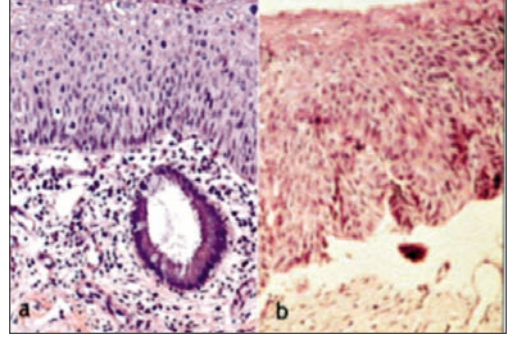
Servikal intraepitelyal neoplazi

CIN ile ilişkili spesifik bir belirti veya görülebilir bir bulgu mevcut değildir. Bununla birlikte, CIN varlığından, %3-5 asetik asit uygulanmasından sonra transformasyon zonunda skuamokolumnar bileşkeye yakın veya ona bitişik, iyi tanımlanmış asetowhite alanların veya Lugol solüsyonu uygulanması sonrası transformasyon zonunda iyi belirlenen hardal veya safran sarısı iyot tutmamış alanların çıplak gözle tespit edilmesi ile şüphe edilebilir.

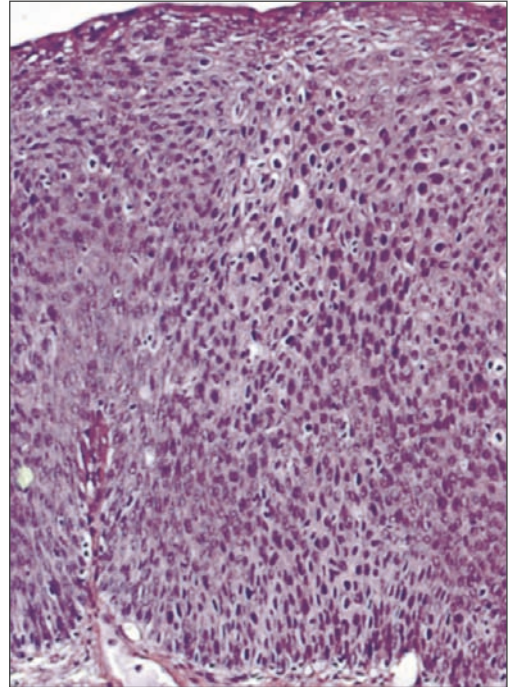


ŞEKİL 1.8:
CIN 1 Histolojisi: Displastik hücreler epitelin alt üçte birine sınırlıdır x20.

CIN'in kesin tanısı serviksten doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konulur.



ŞEKİL 1.9:
CIN 2 Histolojisi: Atipik hücreler çoğunlukla epitelin alt üçte ikisinde bulunmaktadır x10.



ŞEKİL 1.10:
CIN 3 Histolojisi: Displastik hücreler epitelin tam katına dağılmıştır ve hücrelerde polarite kaybı vardır x20.

CIN'deki indifferansiye hücreler büyümüş nükleus, artmış nükleer boyanma yoğunluğu, nükleer polimorfizm ve nükleer boyutlarda değişim, ve sitoplazma miktarında azalma ve artmış nükleer sitoplazma oranı ile karakterizedir. İndifferansiye hücreler içeren epitel kalınlığının oranı CIN derecelendirilmesinde kullanılır. CIN 1'de indifferansiye hücreler epitelin derin tabakalarına (alt üçte bir) sınırlıdır (Şekil 1.8). Mitotik figürler mevcuttur fakat çok sayıda değildir. CIN 2, CIN 1'e göre daha belirgin nükleer anormalliklerin bulunması, displastik hücresel değişikliklerinin çoğunlukla epitelin alt yarısı veya alt üçte ikisine sınırlı olması ile karakterizedir (Şekil 1.9). Mitotik figürler epitelin alt yarısının her tarafında görülebilir. CIN 3'te, çok sayıda mitotik figürle birlikte, diferansiyasyon ve sıralanmanın tamamen ortadan kalktığı veya sadece epitelin yüzeyel dörtte birinde var olduğu görülür (Şekil 1.10). Nükleer anormallikler epitelin kalınlığının her tarafına yayılmıştır. Bazı mitotik figürler anormal şekiller içerebilir.

CIN 1 lezyonların büyük çoğunluğunun geçici olduğu; nispeten kısa dönemlerde normale gerilediği veya yüksek derecelere ilerlemediği iyi bilinmektedir. Diğer taraftan, yüksek dereceli CIN (CIN 2-3), her ne kadar bu tür lezyonların da büyük çoğunluğu geriler veya persiste olurlarsa da, yüksek oranda invaziv kansere ilerleme olasılığı taşır. Servikal prekürsörlerin invaziv kansere ilerlemesinin ortalama 10 ila 20 yıl kadar uzun bir zaman aldığı kabul edilmektedir.

Takiplerinin sağlanamayacağı CIN 1 olan kadınlarda lezyon kriyoterapi, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) veya soğuk konizasyon ile hemen tedavi edilmelidir.

Takiplere gelebilecek CIN 1'li kadınlarda ise lezyon altı veya dokuz ay ara ile iki takip vizitinde persistan veya progressif hastalık ortaya çıkarsa tedavi edilmelidir.

Kolumnar epiteliden gelişen prekürsör lezyonlar adenokarsinoma in situ (AIS) olarak adlandırılır. AIS'de normal kolumnar epitel; anormal, hücre ve nükleus boyutları artmış, nükleer hiperkromazi, mitotik aktivite, sitoplazmik musin ekspresyonu ve hücrelerin tabaka oluşturması azalmış, düzensiz dizilmiş hücrelerin oluşturduğu anormal epitel ile yer değiştirmiştir.

İnvaziv kanser

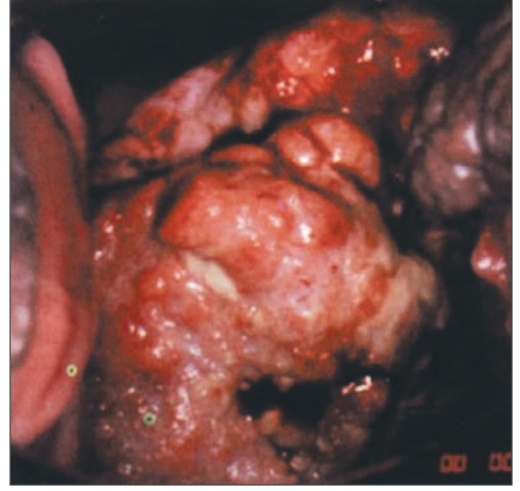
Serviks kanseri, invazyonun çok erken dönemlerinde aşkar belirti ve bulgularla ilişkili olmayabilir ve bu nedenle preklinik invaziv kanser olarak bilinir. Orta derecede ilerlemiş veya ilerlemiş invaziv serviks kanseri olan kadınlar sıklıkla aşağıdaki belirtilerden biri veya fazlasını gösterirler: intermenstrüel kanama, postkoital kanama, aşırı seropürülan akıntı, tekrarlayan sistit, bel ağrısı, alt abdominal ağrı, alt extremitelerde ödem, obstrüktif üropati, barsak obstrüksiyonu, ciddi anemiye bağlı nefes darlığı ve kaşeksi.

Stromal invazyon ilerledikçe, hastalık klinik olarak belirgin hale gelir, spekulum muayenesinde görülebilen çeşitli büyüme paternleri gösterir. Erken lezyonlar, dokunmakla kanayan; kaba, kırmızımsı, granüler alanlar şeklinde görülür (Şekil 1.11). Daha ileri kanserler, kanama ve kötü kokulu akıntı ile birlikte, proliferen olan, kabartı oluşturan, mantar veya karnıbahar benzeri büyüyen lezyonlar şeklindedir (Şekil 1.12). Bazen fazla yüzeyel büyüme göstermeden, kaba, granüler yüzeyli, bütünü ile büyümüş irregüler serviks şeklinde görülür.



ŞEKİL 1.11:
Erken invaziv servikal kanser: dokunmakla kanayan irregüler, granüler, nodüler yüzeye dikkat ediniz.

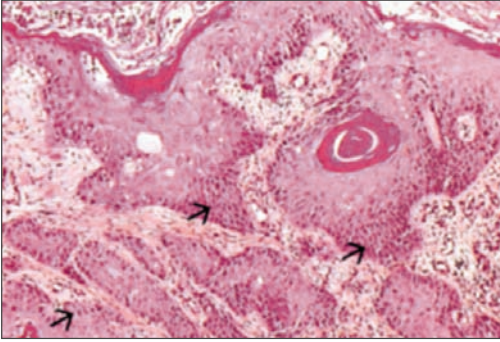
İnvazyon ilerlemeye devam ettikçe, vajina, parametrium, pelvik yan duvarlar, mesane ve rektum tutulur. İlerlemiş lokal hastalığa bağlı olarak üreter kompresyonu, hidronefroz ile sonuçlanan üreteral obstrüksiyona neden olur ve sonunda böbrek yetmezliği gelişir. Lokal invazyonun yanı sıra bölgesel lenf nodlarına metastaz olur. Para-aortik nodlardaki metastatik kanser nod kapsülünden dışarı yayılabilir ve doğrudan vertebrayı ve sinir köklerini invaze ederek sırt ağrısı oluşturabilir. Siyatik sinir köklerinin dallarının doğrudan invazyonu sırt, bel ve bacak ağrısına, pelvik duvar venlerinin ve lenfatiklerinin sıkıştırılması ise bacaklarda ödeme neden olur. Hastalıkta uzak metastazlar geç olur, genellikle para-aortik nodlar, akciğerler, karaciğer, kemik ve diğer yapılar tutulur. Histolojik olarak, gelişmekte olan ülkelerde görülen servikal kanserlerin yaklaşık %90-95'i skuamoz hücreli kanserler (Şekil 1.13) ve %2-8'i adenokarsinomlardır (Şekil 1.14). Bütün invaziv kanserlerin klinik olarak



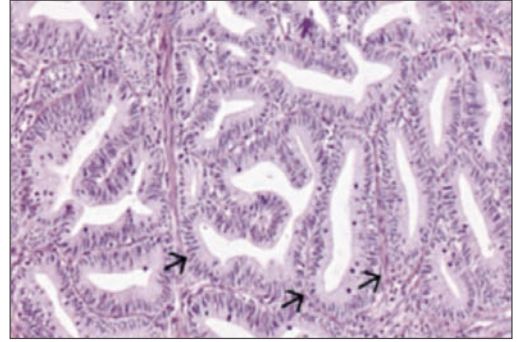
ŞEKİL 1.12:
İlerlemiş invaziv servikal kanser: kanama ve nekrozla beraber karnıbahar benzeri kabartı oluşturan, ülseroproliferatif büyüme.

evrelenmesi zorunludur. Servikal kanserler için en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından geliştirilmiştir (Ek 1'e bakınız). Temelde tümör büyüklüğü ve hastalığın pelvisteki yayılımını esas alan bir klinik evreleme sistemidir. Kanserlin büyüklüğü ve yaygınlığı klinik olarak bir çok inceleme ile değerlendirilerek, hastalık evreleri I'den IV'e doğru kategorize edilmiştir. Evre I servikte sınırlı büyümeyi temsil ederken, evre IV, kanserlin metastaz ile uzak organlara yayıldığı büyüme dönemini belirtir.

Erken invaziv kanserli (Evre I ve II A) kadınlar radikal cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilebilir. Evre IIB ve III kanserleri olanlar, cisplatin-temelli kemoterapi ile birlikte veya tek başına radyoterapi ile tedavi edilirler. Evre IV kanserli kadınlar genellikle palyatif radyoterapi ve/veya kemoterapi ile belirtileri ölçüsünde tedavi edilirler.



ŞEKİL 1.13:
Histoloji - Keratinize iyi diferansiye invaziv skuamoz hücreli karsinom. Stromanın malign hücre tabakaları tarafından infiltrasyonu x10.



ŞEKİL 1.14:
Histoloji - İyi diferansiye invaziv adenokarsinom. Servikal kriptleri örten malign hücreler x20.

Diğer durumlar

Lökoplaki (hiperkeratoz), keratoza bağlı olarak servikste (asetik asit uygulanmasından önce) bulunan, çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz alandır. Lökoplaki genellikle idiyopattır, ancak kronik yabancı cisim iritasyonu, HPV enfeksiyonu veya skuamoz neoplazi tarafından da oluşturulabilir. Kondilomlar veya genital siğiller genellikle servikste ve bazen vajina ve vulvada bulunan 6 ve 11 gibi bazı HPV tipleri ile enfeksiyon sonucu oluşan, sıklıkla çok sayıda olan ekzofitik lezyonlardır. Serviks ve vajinayı tutan diffüz, grimsi-beyaz lezyonlar şeklinde de olabilirler. Kondilomlar (asetik asit uygulamasından önce) çıplak gözle görülebilirler.

VIA' in fizyopatolojik temeli

%5 asetik asit uygulamasının geri dönebilir koagülasyona veya hücresel proteinlerin presipitasyonuna neden olduğuna inanılır. Epitel dokusunda özellikle kolumnar ve her türlü anormal skuamoz epitel

sahasında şişme ile hücrelerin dehidrasyonuna neden olur ve serviksin mukus sekresyonlarının koagülasyonu ve temizlenmesine yardım eder. Işığın altta yatan kan damarlarından zengin stromadan yansımaları sonucu normal skuamoz epitel pembe ve kolumnar epitel kırmızı görünür. Eğer epitel fazla hücresel protein içeriyorsa, asetik asit bu proteinleri koagüle ederek stromanın rengini yok eder. Oluşan asetowhite saha, onu çevreleyen serviksin normal skuamoz epitelinin normal pembemsi rengi ile karşılaştırıldığında farklı olarak görünür, bu etki genellikle çıplak gözle de görülür. Asetik asitin etkisi epitelde bulunan hücresel proteinlerin miktarına göre değişir. Artmış nükleer aktivite ve DNA içeriği alanları en dramatik beyaz renk değişimini gösterir.

Asetik asit normal skuamoz epitele uygulandığında, seyrek nükleus içeren superficial hücre tabakasında çok az koagülasyon olur. Her ne kadar derindeki hücreler daha fazla nükleer protein içeriyorlarsa da asetik asit yeterince

derine giremez ve, bu nedenle oluşan presipitasyon alttaki stromanın rengini yok etmeye yeterli olmaz. CIN ve invaziv kanser alanları yüksek nükleer protein içerikleri nedeniyle (epitelde bulunan çok sayıda indifferansiye hücreden dolayı) maksimal koagülasyona uğrarlar ve ışığın epitel içinden geçmesini önlerler. Bunun sonucunda, subepitelyal damar paterni silinir ve epitel yoğun olarak beyaz görünür. CIN’de, asetik asit beyazlaşması skuamokolumnar bileşke yakınında transformasyon zonuna sınırlıyken, kanserde sıklıkla bütün serviksi tutar.

Asetowhite görünüm sadece CIN ve erken kansere özgü değildir. İmmatür skuamoz metaplazi, iyileşen ve rejenere olan epitel (iltihapla ilişkili), lökoplaki (hiperkeratoz) ve kondilom gibi artan nükleer proteinin olduğu diğer durumlarda da görülebilir. CIN ve erken invaziv kanser ile ilişkili asetowhite epitel daha yoğun, kalın, opak ve çevreleyen normal epitelden iyi sınırlanmış kenarlarla ayrılırken, immatür skuamoz metaplazi, enflamasyon ve rejenere olan epitel ile ilişkili asetik asit beyazlaşması daha soluk, ince, sıklıkla şeffaf ve iyi sınırlanamayan yamalar şeklindedir. Enflamasyon ve iyileşmeye bağlı asetik asit beyazlaşması servikte genellikle yaygın şekilde dağılır, transformasyon zonuna sınırlı değildir ve hızla kaybolabilir (bir dakikada). Lökoplaki ve kondilomlar asetik asit uygulamasından sonra yoğun grimsi-beyaz görünür. Asetik asit etkisi CIN lezyonlarında ve erken preklinik invaziv kanserlerde, immatür skuamoz metaplazi ve enflamasyona göre çok daha yavaş geri döner. CIN 2-3

olduğunda ve invaziv kanserde hızla oluşur ve 3-5 dakika sürer.

VIII ‘nin fizyopatolojik temeli

Skuamoz metaplastik epitel glikojen içerir oysa CIN ve invaziv kanser hücreleri çok az veya hiç glikojen içermezler. Kolumnar epitel glikojen içermez. İmmatür skuamoz metaplastik epitel genellikle glikojen içermez veya bazen kısmen içerir. İyot glikofiliktir ve bu nedenle iyot solüsyonu uygulanması glikojen içeren epitelde iyot tutulması ile sonuçlanır. Bu yüzden, normal glikojen içeren skuamoz epitel, iyot uygulanması sonrası koyu kahverengi veya siyah boyanır. Kolumnar epitel iyot tutmaz ve boyanmadan kalır, fakat iyot solüsyonunun oluşturduğu ince film tabakası nedeniyle hafifçe rengi bozulur; immatür skuamoz metaplastik epitel iyotla boyanmadan kalır veya sadece kısmen boyanır. Skuamoz epitelin enflamasyonu ile ilişkili olarak eğer superficial ve intermediate hücre tabakalarında dökülme (erozyon) varsa, bu alanlar iyot ile boyanmazlar ve çevredeki siyah veya kahverengi arka plan içinde belirgin şekilde renksiz kalırlar. CIN ve invaziv kanser sahaları iyot tutmazlar (glikojen eksikliğinden) ve yoğun hardal sarısı veya safran rengine boyalı alanlar olarak görünürler. Lökoplaki (hiperkeratoz) alanları iyotla boyanmaz. Kondilomlar da iyotla boyanmaz, ancak seyrek olarak boyandıklarında sadece kısmen boyanırlar.