



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

**LEVONORGESTREL-RELEASING İNTRAUTERİN
SİSTEM VE BAKIRLI RAHİM İÇİ ARAÇLARIN
KULLANIM SÜRESİ İLE SERVİKAL SİTOLOJİ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NURAY YILDIRIMER

DÜZCE-2012



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

**LEVONORGESTREL-RELEASING İNTRAUTERİN
SİSTEM VE BAKIRLI RAHİM İÇİ ARAÇLARIN
KULLANIM SÜRESİ İLE SERVİKAL SİTOLOJİ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NURAY YILDIRIMER

TEZ DANIŞMANLARI
PROF. DR. SELAHATTİN KUMRU
DOÇ. DR. İSMAİL ÖZDEMİR

DÜZCE-2012

TEŐEKKÖRLER

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerimizin oluşmasındaki katkılarından dolayı tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Nuray YILDIRIMER

Düzce-2012

ÖZET

Levonorgestrel-releasing intrauterin sistem ve bakırlı rahim içi araçların kullanım süresi ile servikal sitoloji değişikliklerinin değerlendirilmesi

Amaç: Bakırlı rahim içi araç ve Levonorgestrel-releasing intrauterin sistem kullanım süresi ile servikal sitolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi belirlemek.

Materyal ve Metod: Çalışma grubuna Eylül 2011 - Mart 2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesine jinekoloji polikliniğine kontrasepsiyon ya da disfonksiyonel uterin kanama için bakırlı rahim içi araç ya da levonorgestrel-releasing intrauterin sistem kullanan 60 olgu dâhil edildi. Çalışma grubu bakırlı rahim içi araç kullanan tek eşli ve cinsel yolla bulaşan infeksiyon hikâyesi olmayan 20 olgu (Grup 1) ve levonorgestrel-releasing intrauterin sistem kullanan tek eşli ve cinsel yolla bulaşan infeksiyon hikâyesi olmayan 20 olgu (Grup 2) olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubu olarak (Grup 3) hiçbir rahim aracı kullanmayan tek eşli ve cinsel yolla bulaşan infeksiyon hikâyesi olmayan 20 olgu seçildi. Çalışma ve kontrol gruplarının servikal smear sitoloji sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Bakırlı rahim içi araç kullanan grupta Klas 1, Klas 2, ASC-US (Anlamı saptanamayan anormal yassı epitel hücreleri), LGSIL (Düşük dereceli yassı epitel lezyonları) ve HGSIL (Yüksek dereceli yassı epitel lezyonları) tespit oranları sırası ile % 30 , % 60 , % 5, % 0 ve % 0 olarak saptandı. Levonorgestrel-releasing intrauterin sistem kullanan grupta ise Klas 1, Klas 2, ASC-US, LGSIL ve HGSIL tespit oranları sırası ile % 60 , % 30 , % 0, % 10 ve % 0 olarak saptandı. Her iki grubu kontrol grubu ile kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.10).

Sonuç: Bakırlı rahim içi araç ve levonorgestrel-releasing intrauterin sistem kullanımını servikal sitoloji sonuçlarını etkiliyor gibi görünmemekle beraber, bakırlı rahim içi araç ve levonorgestrel-releasing intrauterin sistem kullanım süresine bağlı olarak gelişebilecek servikal değişikliklerin tespiti, daha geniş ve ileri araştırılması gereken bir konudur. Bakırlı rahim içi araç ve levonorgestrel-releasing intrauterin sistem uygulanımı öncesi ve sonrası, 1 yıl ara ile smear yaptırmalı, smear sonucu

veya servikal görünümü nedeniyle gerekli görülürse kolposkopik muayene uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Levonorgestrel-releasing intrauterin sistem, Bakırlı rahim içi araç, servikal sitoloji

ABSTRACT (SUMMARY)

Evaluation of cervical cytology changes with respect to levonorgestrel-releasing intrauterin system and the copper intrauterine device utilisation time

Objective: The aim of this study is to determine the changes in cervical cytology with respect to copper intrauterine device and levonorgestrel-releasing intrauterine system utilisation time.

Material and Methods: This study included 60 women who attended to Düzce University School of Medicine gynecology outpatient clinic between September 2011 – March 2012. The study group 1 and group 2 each consisted of 20 women with single partner who were using copper intrauterine device and levonorgestrel-releasing intrauterine system respectively for contraception or dysfunctional uterine bleeding in study group. The group 3 (control group) consisted of 20 women with single partner who were not using of any intrauterine device without a history of sexual transmitted disease. Cervical cytology results of study and control groups were compared.

Results: In copper intrauterine device users, the detection rates of Class 1, Class 2, ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance), LGSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion), HGSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) were 30 %, 60 %, 5 %, 0 % and 0 % respectively. In levonorgestrel-releasing intrauterine system users, the detection rates of Class 1, Class 2, ASC-US, LGSIL, HGSIL were 60%, 30 %, 0 %, 10 % and 0 % respectively. When compared with control group, there was no statistically significant difference in cytology results in either group ($p = 0.10$).

Conclusion: Copper intrauterine device or levonorgestrel-releasing intrauterine system use does not seem to affect the cervical cytology results. However, determining the relationship between the possible cervical cytology changes with copper intrauterine device or levonorgestrel-releasing intrauterine system use should be evaluated with lager series. Cervical cytology smears must be taken before and after with one year interval and colposcopic evaluation should be

done in case of abnormal cervical cytology results in women who use copper intrauterine device and levonorgestrel-releasing intrauterine system.

Key Words: Levonorgestrel-releasing intrauterine system, Copper intrauterine device, Cervical cytology

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIS	: Adenokarsinoma insitu
AGC	: Atipik glandüler hücreler.
AGUS	: Anlamı saptanamayan anormal glanduler hücreler
ALTS	: ASCUS- LSIL TRİAJ çalışması
ASC-US	: Anlamı saptanamayan anormal yassı epitel hücreleri
ASC-H	: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
CIS	: Karsinoma insitu
ECC	: Endoservikal kanal küretajı
HPV	: Human Papilloma Virus
HSIL	: Yüksek dereceli yassı epitel lezyonları
LEEP	: Loop elektrosurgical excision procedure
LNG-IUS	: Levonorgestrel intrauterin sistem
LSIL	: Düşük dereceli yassı epitel lezyonları
N	: Sayı
OKS	: Oral kontraseptif
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyon testi
RİA	: Rahim içi araç
SD	: Standart sapma
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serviks	2
2.1.1. Serviksin Anatomi, Histoloji ve Embriyolojisi	2
2.1.2. Serviksin Benign Lezyonları	3
2.1.3. Servikal Displazi ve Kanser	4
2.1.4. Servikal Displazi ve Kanserdeki Risk Faktörleri	7
2.1.5. Serviks Kanser Tarama Yöntemleri	9
2.1.6. Servikovaginal Sitoloji (Pap-smear)	10
2.1.7. Kolposkopi	13
2.1.8. HPV	18
2.1.9. Anormal Servikal Sitoloji Yönetimleri	20
2.2. RİA (Rahim İçi Araç)	28
2.3. LNG-IUS (Levonorgestrel İntrauterin Sistem)	31
2.3.1. Biyolojik Etkileri	34
2.3.2. Klinik Kullanım	35
3. MATERYAL VE METOD	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48
8. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	55

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Servikal kanser dünyada kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerden sonra en yaygın üçüncü kanser durumundadır. Jinekolojik kanserlerde ise ikinci sıradadır. Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle birlikte ABD’de yıllık 55 milyon kadın servikal displazi tanısı ile takip edilmektedir.

Preinvazif servikal lezyonların ve invazif serviks kanserinin taramasında sitoloji en önemli yeri tutmaktadır.

Levonorgestrel intrauterin sistem (LNG-IUS) hem kontrasepsiyon hem de perimenopozal dönemde disfonksiyonel uterin kanamayı durdurma amacı ile kullanılan ve günde 20 µg/gün levonorgestron salgılayan bir rahim içi araç sistemidir. Kontrasepsiyon ve anormal uterin kanama tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir (1,2).

Bakırlı rahim içi araçların (RİA) nasıl etki gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Sperm, ovum, fertilizasyon, implantasyon ve endometrium üzerine çeşitli etkileri olduğu düşünülmektedir (3).

Serviks kanseri ve servikal preinvaziv lezyonlarla ilgili öne sürülen risk faktörleri arasında; Oral kontraseptif kullanımı, sigara içimi, multiparite, multipartner öyküsü, ilk koitin erken yaşta olması, ırk, immüsupresyon, seksüel geçişli hastalıklar, HPV infeksiyonu yer almaktadır (4).

Bu çalışmada amacımız kullanılan rahim içi sistemine ve kullanım sürelerine göre smear sonuçlarını değerlendirmektir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1- SERVİKS

2.1.1- SERVİKSİN ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİSİ

Serviks Latince'de boyun anlamına gelen ve uterusun fibromusküler bölümünü oluşturan alt bölümüdür. 3- 4 cm uzunluğunda ve 2,5 cm çapındadır. Serviksin boyutları değişkendir; serviksin şekli yaşa, pariteye ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Çocukluk çağında serviksin korpusa oranı 2:1; intrauterin dönemde 5:1, puberteden sonra bu oran 1:3 şeklindedir. Bu durumun nedeni hormonların etkisiyle corpus serviksten daha hızlı ve fazla gelişmesiyle olur. Daha önce gebelik oluşan bir uterusu bu oran 1:4 şeklinde değişebilir (5). Eksternal ve internal os arasındaki bölüme endoservikal kanal denilir. Serviksin stroması yoğun fibromusküler dokudan oluşur ve içerisinde serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçer. Serviksin arterlerini hipogastrik arterden köken alan uterin arter oluşturur. Servikal ve vajinal dalları serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler. Venler arterlere paralel seyrederek. Serviks, önde mesaneden yağlı bir doku ile ayrılır. Serviksin yanlarında damar ve lenfatiklerinin bulunur, ayrıca kardinal ligament ve parametriumlar bulunur. Serviksin lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olurlar. Serviks parametriumlar içinde bulunan üreterle yakın komşuluktadır (6,7).

Endoservikste duyu uçları daha fazlayken, ektoservikste sinir sonlanma noktaları daha azdır. Biyopsi, elektrokoagülasyon, kriyoterapi gibi işlemler lokal anestezi kullanmadan hasta tarafından tolere edilebilir. Endoservikste sempatik ve parasempatik lifler fazla olması nedeniyle endoserviksin maniplasyonu ile baş dönmesi ve bayılma gelişebilir (8).

Mülleriye kanallarının füzyonu ile intrauterin 6. – 7. haftalarda alt genital kanal meydana gelir ve 10 haftalık embriyoda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajinayı oluşturan mülleriye kanal kolumnar epitel ile döşelidir. İntrauterin 4. ayda kolumnar epitel skuamoz epitele dönüşür. Bu kolumnar ve yassı epitel sınırına orijinal skuamo-kolumnar bileşke denir.

Orijinal skuamokolumnar bileşke değişkendir; çocukluk çağında ve perimenarş döneminde, eksternal osa yakın yerleşimlidir. Östrojen etkisiyle

reproduktif dönemde serviks büyür ve genişler. Sonrasında endoservikal kanal uzar ve endoservikal kanalın alt bölümündeki kolumnar epitelin ektoservikse eversiyonunu oluşturur. Ektropiyon (ektopi) bazen erozyon veya ülser olarak yanlış değerlendirilebilir. Ektropiyon gebelikte daha belirgindir. Vajinal asiditeye karşı ektropiyon durumunda olan kolumnar epitel tampon işlevi yapar. Laktobasillerin glikojene etki etmeleriyle vajen pH'sı değişir ve asitli bir ortam oluşur. Asitli ortam epitel hasarına yol açar ve kolumnar epitel metaplastik epitele dönüşür. Asitli ortamla subkolumnar rezerv hücreler uyarılır ve bu hücreler hiperplaziye uğrayarak metaplastik hücreleri oluştururlar. Skuamöz metaplazi durumunda geri dönüş olmaz. Oluşan bu metaplastik süreçte, kaynağı bilinmeyen kolumnar hücrelere gerek vardır.

Menapoz hipoöstrojenemik bir durumdur ve bu dönemde uterusla birlikte serviks hacmini kaybeder ve postmenopozal kadınlarda yeni skuamo-kolumnar bileşke inspeksiyonla muayenede görülemez. Transformasyon zonu orijinal skuamo-kolumnar bileşke ile fizyolojik skuamo-kolumnar bileşke arasındaki değişim bölgesidir. Prekanseroz serviks lezyonları %90 oranında bu bölgeden gelişir (6,9).

2.1.2- SERVİKSİN BENİGN LEZYONLARI

- 1- Serviksin konjenital anomalileri
 - a- Servikal aplazi
 - b- Müller kanalının füzyonunda başarısızlık
 - c- Müller kanallarının resorbsiyonunda başarısızlık
- 2- Servikal zedelenmeler
 - a- Laserasyonlar
 - b- Perforasyonlar
 - c- Ülserasyon
 - d- Anüler ayrılma
- 3- İnflamatuvar hastalıklar
- 4- Benign (selim) tümörler
 - a- Endoservikal polip
 - b- Mezodermal stromal polip (Pseudosarkoma botryoides)
 - c- Desidual pseudopolip
 - d- Plasental site trofoblastik nodül

- e- Leimyoma
 - f- Papiller adenofibrom
- 5- Kistler
- a- Naboth kistleri
 - b- İnküzyon kisti
- 6- Tümör benzeri lezyonlar
- a- Mikroglândüler hiperplazi
 - b- Endometriozis ve tubal metaplazi
 - c- Arias Stella reaksiyonu
 - d- Mezonefrik kalıntılar ve mezonefrik hiperplazi
 - e- Müllerian papilloması
 - f- Postoperatif 'Spindle Cell' nodülü
 - g- Lenfoma benzeri lezyonlar (10)

2.1.3- SERVİKAL DİSPLAZİ VE KANSER

'Plazi' terimi büyüme anlamına gelir. 'Displazi' ise düzensiz büyüme olarak tanımlanabilir. İnvaziv kansere progresyon gösterecek lezyonları belirlemek için ilk olarak 1949 yılında Papanicolaou tarafından "displazi" terimi tanımlanmıştır. WHO, displaziye 'epitelin kalınlığının değişen oranlarında atipi gösteren hücrelerle yer değiştirdiği bir lezyon' olarak tanımlar.

Displazi ve karsinoma in situ malign potansiyel taşıyan gruptan oluşur.

İmmatür skuamöz metaplazi, bazal hücre hiperplazisi, rezerv hücre hiperplazisi ve matür skuamöz metaplazi benign fizyolojik durumlardan oluşur.

Displazi hafif, orta ve ağır derecelere ayrılır (6).

Dereceleme CIN lezyonlarında neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır (11). Displazik lezyonlar CIS'e dönüşmeden de direkt olarak invaziv karsinom geliştirebilir. Bundan dolayı çıkan sonuç displazi de olsa zararsız görülüp bırakılmamalıdır.

1968 yılında displazi sınıflaması yapılmış ve Richart ve Barron tarafından modifiye edilerek, invaziv karsinom ile ilişkili lezyonların hepsi 'Servikal İntreapitelyal Neoplazi' (CIN) olarak tek başlık altında toplandı (12). CIN hafif

displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan bir dereceleme yapılarak intraepitelyal değişiklikler toplamıdır.

Tablo 1- Papanicolaou sınıflaması

Klas 1	Normal, atıpk hücre yok
Klas 2	Negatif, Selim bazı hücre değişiklikleri (örneğin infeksiyon)
Klas 3	Şüpheli, Hafif, orta şiddette ya da şiddetli displazi Kesin olarak kanser hücresi olmayan anormal hücreler
Klas 4	Karsinoma in-situ. Büyük olasılıkla kötü huylu hücreler
Klas 5	Kuvvetli pozitif. Tartışmasız kanser hücreleri

CIN 1; Hafif displazi veya LSIL olarak adlandırılır. Yaklaşık %11 vakada CIN 3'e ilerler. (Epitelyal yüzeyin %25'i tutulmuş)

CIN 2; İlmli displazi veya HSIL olarak adlandırılır. Yaklaşık %20 vakada CIN 3'e ilerler. (Epitelyal yüzeyin %50'si tutulmuş)

CIN 3; Ağır displazi veya HSIL olarak adlandırılır. (Epitelyal yüzeyin %75 veya daha fazlası tutulmuş)

CIN'i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

1-Diferansiyasyon (matürasyon, stratifikasyon)

- Varlığı veya yokluğu
- Diferansiyasyon gösteren epitel oranı

2-Nükleer anormallikler

- Nükleo-sitoplazma oranı
- Hiperkromazi
- Nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis

3-Mitotik aktivite

- Mitoz sayısı
- Epiteldeki seviyesi
- Anormal konfigürasyon (6)

CIN I (Hafif Derecede Displazi, Hafif Derecede Atipi, Düşük Grade'li SIL): Hafif nükleer atipi bulunabilir. Çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının

hücreleri normal matürasyondadır. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha fazla ve hafif derecededir. Mitoz bulunabilir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır.

CIN II (Orta Displazi, Orta Derecede Atipi, Yüksek Grade'li SIL): Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilir. Epitelin üst 1/2'si matürdür. Nükleer anormallikler CIN I'e göre daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3' de mevcut ve anormal formları içerebilir.

CIN III (Ağır Displazi, Karsinoma in Situ, Yüksek Grade'li SIL): Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te yer alır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına izlenebilir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelyumun tüm tabakalarında mitozlar sık görülmektedir (6,13).

Dereceleme progresyon riski ile sıklıkla ilişkilidir. Serviks kanseri önlenebilir bir kanser türüdür. Uzun preinvazif dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvazif lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması buna olanak sağlar (12). Serviks kanseri görülme yaşı 20- 80 yaşları kapsayabilir. Ama en sık 50- 59 yaşlarında görülmektedir. İnvaziv serviks kanserlerinin % 65'i ülkemizde 40- 60 yaş grubunda görülmektedir.

Serviks kanserinin muayene görüntüsü değişkendir. Makroskopik olarak serviks kanseri tipi ekzofitik (en sık), infiltratif ve ülseratif tipleridir. Serviks kanserlerinin yaklaşık %85- 90'ı skuamöz hücrelidir ve kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognoza sahip olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipidir. En kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir (14).

Erken serviks kanserinin;

İlk semptomu; ince, su gibi, kanla bulaşık vaginal akıntıdır.

Klasik semptomu; nadir görülen ara ara olan, ağrısız metroraji veya postkoital lekelenmelerdir.

Geç semptomlar; pelvik organ tutulumuna sekonder olarak üreterler, pelvik duvar veya siyatik sinirlerin tutulumuna bağlı yana veya bacağı vuran ağrı oluşur. Şikayetler daha çok dizüri, hematüri, rektal kanama veya konstipasyondan şeklindedir. Üremi terminal dönemde söz konusu olabilir (14).

Tablo 2- Smear değerlendirilmesinde PAP ve Bethesda Karşılaştırılması

PAP sınıflaması	Tanım	Bethesda Karşılığı
Klas 1	Normal	Normal sınırlar içinde
Klas 2	Reaktif değişiklikler CIN 1	İyi huylu hücresel değişiklikler İnflamasyon Atrofi Radyasyon ASC-US Low Grade SIL (LSIL)
Klas 3	CIN 2 CIN 3	High Grade SIL (HSIL)
Klas 4	Karsinoma in-situ	High Grade SIL (HSIL)
Klas 5	İnvazif karsinom (kanser)	Mikroinvazif kanser (tutulum 3 milimetreden daha az) İnvazif kanser (tutulum 3 milimetreden daha fazla)

2.1.4- SERVİKAL DİSPLAZİ VE KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Serviks kanseri, kadınlarda görülen kanserlerinin yaklaşık %10 kadarını oluşturur. Dünya genelinde kadınlarda 2. en sık görülen kanserdir. Serviks kanseri yaşla artmaktadır ve 50'li – 60'lı yaşlarda daha çok görülür. Kansere nedeniyle ölümlerin % 80'i gelişmekte olan ülkelerde orataya çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu hastaların % 80-90'ının yaşı 35 yaşın üzerindedir. Ülkemizde ise serviks kanseri kadınlarda 8. sırada görülür. Yaşları 15 ile 44 yaş arasındadır.

Sağlık Bakanlığı ve GLOBOCAN 2002 'nin istatistiklerine göre, serviks kanseri Türkiye' de kansere bağlı ölümler arasında 13. sırada yer alır ve yılda 1364 olgunun ve %50'sinden fazla ölüm oluşur ve 9. en yaygın kanser türüdür.

Serviks kanseri geri kalmış ülkelerde ölüm nedeni olmasına rağmen asemptomatik devrede tarama programları ile erken tanındığında tedavisi edilebilen bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi imkânının olması karsinojenik sürecin uzun olması ve preinvaziv bir evresinin olmasıyla olur. Eksternal bir genital organ olması nedeniyle serviksin karsinogenezi hakkında önemli bilgiler edinilebilir.

HPV enfeksiyonu serviks kanseri ve öncü lezyonlarının ortaya çıkmasında rol oynar.

Serviks kanseri diğer risk faktörleri şunlardır:

- İlk ilişki yaşının küçük olması

- Yüksek parite
- Irk
- Seksüel partner sayısının fazla olması
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Sigara kullanımı

Human papilloma virüs (HPV)'ün serviks kanseri arasındaki ilişki nettir. 100'den fazla HPV genotipleri bildirilmiş ve bunlardan 20 tanesinin serviks kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiş (15).

Koit ve seksüel davranış

Parite serviks kanser riskini arttırıcı ve ilk tanımlanan faktörlerinden birisidir. Birçok çalışmada risk faktörü olarak seksüel davranış biçimi, seksüel partner sayısı, ilk ilişki yaşı ve cinsel geçişli hastalıklar belirtilmiştir. Çok doğum yapan kadınlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesi serviks kanseri gelişiminde risk artışına neden olduğu ileri sürülmektedir (14). Reprodüktif dönemde oluşan değişiklikler serviks kanseri riskine olan etkileri International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer grubu tarafından yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Kanser riski term gebelik artmasıyla paralel seyrederek ve her bir term gebelik ile serviks kanseri riski 1.13 kat arttığı sonucuna varmışlardır (16).

Sigara kullanımı

Sigara içimi serviks kanseri için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İlk defa sigara kullanımı ile serviks kanseri arasındaki ilişki Winkelstein ve ark. tarafından 1977 yılında göstermişlerdir (17). Pasif içicilikte bile Trimble ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda önemli olduğunu bildirmişler (6,18).

Hormonal kontrasepsiyon (Oral kontraseptifler)

Kullanım süresi arttıkça servikal neoplazi ve özellikle adenokanserlerin daha sık görüldüğü bildiren çalışmalar vardır. Bunun nedeninin oral kontraseptif kullanan kadınlarda bariyer metodlarını daha az kullanmaları nedeniyle servikal kanser riskinin arttığını ileri sürmüşlerdir (8). Yapılan çalışmalarda bazı uzmanlar

kullanımlarının daha yararlı olduğunu ve kullanılmasında bir sakıncanın olmayacağını ileri sürmüş olmalarına rağmen diğer çalışmalarda oral kontraseptiflerin HPV ile indüklenen karsinogenezde öncü olabileceklerini ve servikal adenokarsinom insidansının artmasının nedenleri arasında olabileceği ileri sürülmüştür (19,20).

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar:

Klamidya trachomatis saptanan hastalarda Madeleine ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada skuamöz hücreli kanser için riskin 1,6 kat arttığı gösterilirken adenokanser ile anlamlı bir ilişkinin olmadığını tespit etmişlerdir. 7 vaka- kontrollü çalışmada HPV ile infekte kadınlarda, HSV-2 servikal kanser gelişimi riskini iki kat arttırdığı sonucuna varılmıştır (21,22).

Diyet ve Vitaminler

Vitamin eksikliği malignitede rolü vardır ve servikal kanserde de rolü olduğu düşünülmektedir. Folat eksikliği oral kontraseptif kullanan ve HPV 16 (+) kadınlarda CIN gelişimini 5 kat artırdığı ileri sürülmektedir (8).

HIV (İmmunosupresyon)

HIV (human immunodeficiency virüs) pozitif hastalarda HPV enfeksiyonu (24 kat), CIN olguları daha fazla görülmesine rağmen invazif servikal kanser görülmemektedir (8). AIDS tanısı için HIV pozitif hastalarda servikal kanser bir parametre olarak kullanılır (23).

2.1.5- SERVİKS KANSERİ TARAMA YÖNTEMLERİ

Serviks kanserinin preinvaziv bir evresinin olması ve bu sürecin uzun olması, bu dönemde tarama ile hastaların yakalanabilmesi ve etkin olarak tedavi edilebilmesi nedeniyle tarama, erken tanı ve tedaviye imkân vermektedir.

Tablo 3- Serviks kanserinin taramasında uygulanması önerilen kılavuzlar

	2002 Amerikan Kanser Topluluğu	2003 Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği
Ne zaman taramalara başlanmalı	21 yaşında ya da cinsel birlikteliğin başlamasından 3 yıl sonra	21 yaşında ya da cinsel birlikteliğin başlamasından 3 yıl sonra
Tarama aralığı	- 30 yaşına kadar yıllık, sıvı bazlı sitoloji kullanılıyorsa 2 yılda bir - 30 yaş üzerinde arka arkaya 3 negatif smardan sonra 2- 3 yılda bir - HPV ve sitoloji negatif ise 3 yılda bir	- 30 yaşına kadar sıvı bazlı sitolojide kullanılsa yıllık - 30 yaş üzerinde arka arkaya 3 negatif smardan sonra 2-3 yılda bir - HPV ve sitoloji negatif ise 3 yılda bir
Tarama ne zaman sonlandırılmalı	İyi taranmış ve düşük riskli olgularda 70 yaşında	Üst sınırı belirleyebilmek için bilimsel kanıtlar yeterli değil

1) Sitolojik yöntemler

- Pap smear
- Sıvı bazlı teknikler
- Kompüterize teknikler (AutoPap-Papnet)

2) Visüel Yöntemler

- Asetik asit testi
- Spektroskopi
- Speculoskopi
- Servikografi
- Kolposkopi

3) Diğer

- HPV testleri
- Polarprobe (8)

2.1.6- SERVİKOVAGİNAL SİTOLOJİ (PAP-SMEAR)

Serviks kanseri taraması ucuz, sensitif ve spesifik bir test olan Papanicolau (Pap) testi ile yapılmaktadır. Pap testinin amacı erken tanı ile tedavi edilebilir

anomalliklerin tespit edilerek invaziv kansere dönüşmesini engellemektir. Bu dönüşme yaklaşık 10-15 yıl kadar sürdüğü tahmin edilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi ile servikal kanserinde hayatta kalma oranı %90' nın üzerindedir.

Dr. George Papanicolau endokrin ile ilgilenen bir anatomistti. Vajendeki dökülmüş hücreleri incelerken tesadüfen kanser hücrelerini buldu. Servikal sitoloji Pap test olarak adlandırılır. Tüm kanserler içerisinde en iyi tarama testidir (8).

Sitolojik tanı için ilk olarak 1973 yılında WHO tarafından bir rapor hazırlanmıştır. Servikal sitoloji için bir konsensus sonucunda 1988 yılında ilk Bethesda sistemi geliştirilmiştir. Bethesda sistemi 1991 ve 2001 yıllarında da modifiye edilmiştir.

Güvenirlilik derecesi sitolojide önemlidir. Yanlış olarak anormal hücrelerin görülme sebepleri arasında; atrofi, kronik servisit, trikomonas infeksiyonları, kronik servisit, metaplazi, geçirilmiş radyasyon yer alabilir. Pap testte smear alımı, yorum ve izlem hataları sonucunda yalancı negatif sonuçlar oluşur. Yalancı negatif sonuçların 1/3'ü ise preparat hazırlama ve yorumlama hatasından, 2/3'ü ise smear alım hatalarından kaynaklanmaktadır. Pap testinin yanlış negatif sonuçlarından dolayı servikal sitolojide yeni metodlar ortaya çıkmıştır. Sıvı bazlı teknikte skuamokolumnar bileşke ve ektoserviksin transformasyon bölgesinden örnek alınır. Örnekler fiksativ solüsyonu ile dolu bir şişeye daldırılır. Materyaldeki mukus, protein ve eritrositler azaltılmaktadır. Hücresel sellüler yapıyı slayta düzgün ve diffüz bir şekilde ve ince olarak yayması sıvı bazlı teknik için bir avantajdır. Bir makine tarafından fiksativ ile dolu şişe laboratuarda 40,000 epitelyal hücre ince bir tabaka halinde lama yayılarak hazırlanmaktadır.

Sıvı bazlı preparatlarla daha iyi örnek hazırlanmakta ve daha iyi yorum yapılması sağlanmaktadır. Bu yöntemle atipik skuamöz hücre tanısı azalmaktadır. Aynı preparatla gerekli durumlarda HPV tiplemesi de yapılabilir (8).

2003 Mart Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Dergisinde yayınlanan 2 meta-analizde pap testin sensitivitesi %51, spesifitesi %90 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda düşük ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar için konvansiyonel Pap testin sensitivitesi sıvı bazlı sitoloji testinin sensitivitesinden daha yüksek bulunmuştur (24,25).

Servikal sitoloji alınması için bazı kurallara uyulması gerekmektedir. Bunlar:

- . Smear alınmadan 48 saat önce koit, vaginal duş yapılmamalı, vaginal tedavilerde bir hafta öncesinden bırakılmalıdır.
- . Vaginal spekulum kuru ve steril olmalı, lubrikan kullanılmamalıdır.
- . Hastanın kanaması olmamalı ve mümkünse proliferatif fazda iken yapılmalıdır.
- . Servikal smearde yetersiz sonuç, endoservikal hücrelerin bulunmaması anlamında kullanılır.
- . Postmenopozal hastalarda endoservikal fırça kullanılmalıdır.

Sıvı bazlı preparatların değerlendirmek için ek eğitim gerekmesi, labaratuvar aşamasının daha uzun olması, glandüler hücreleri belirlemenin daha zor olması ve maliyetinin daha yüksek olması dezavantajlarıdır (8).

Bethesda 2001 Klasifikasyonu

Bethesda sistemi 2001 yılında oluşturulan komite tarafından modifiye edilmiştir. Bethesda sistemi; örneğin tipi, örneğin yeterliliği, epitel hücre anormalliklerinin sonuç ve yorumlanmasından oluşmaktadır (26).

Bethesda sistemi 2001'de daha önce kullanılan benign hücresel değişiklik kavramı çıkarılmış onun yerine intraepitelyal lezyon veya malignansi negatif kavramı geliştirilmiştir. AGUS, atipik glandüler hücreler (AGC) olarak değiştirilmiştir.

Tablo 4- Bethesda 2001 sınıflaması

SPESİMEN TİPİ Konvansiyonel , Likit bazlı, v.s.
SPESİMEN YETERLİLİĞİ Değerlendirmek için yeterli (endoservikal transformasyon zonunun komponentlerinin varlığı/yokluğu ve /diğer kalite indikatörleri; kan, inflamasyon, v.s.) Değerlendirmek için yetersiz (sebebi) Örnek işleme konulmadı/reddedildi (sebebi) Örnek işleme konuldu-incelendi. Ancak epitel anormalliklerini değerlendirmek için yetersiz (sebebi)
GENEL KATEGORİZASYON (Opsiyonel) İntraepitelyal lezyon ya da malignensi açısından negatif Epitelyal hücre anormallikleri (sonuç/yoruma bak) (skuamöz/glandüler) Diğer (sonuç/yoruma bak) (≥ 40 yaş kadınlarda endometrial hücreler görülmesi, v.s.)
OTOMATİK GÖZDEN GEÇİRME Otomatik cihazla inceleme yapıldıysa cihazı ve sonucu belirtir.
YARDIMCI TESTLER Test metodunun kısaca anlatımı sonucun klinisyence daha rahat anlaşılmasını sağlar
YORUM/SONUÇ İntraepitelyal lezyon/Malignensi açısından negatif Ayrıca şu durumlardan biri varsa belirtilir. Organizmalar (Trichomonas vaginalis, Morfolojik olarak kandidayı andıran fungal organizmalar, Bakteriyel vajinozis lehine değişen vajinal flora, Aktinomiçesle uyumlu hücresel değişiklikler Diğer non-neoplastik bulgular, Reaktif hücresel değişiklikler İnflamasyon, Radyasyon, RİA, Histerektomi sonrası glandüler hücre durumu, Atrofi Epitelyal Hücre Anormallikleri 1) Skuamöz Hücre Anomalileri Atipik skuamöz hücreler(ASC) (ASC-US, ASC-H) Low-grade skuamöz intraepitelyal lezyon(LSIL) (HPV/Hafif displazi/CIN 1) High-grade skuamöz intraepitelyal hücreler(HSIL) (CIN2/CIN3/CIS) Skuamöz hücreli karsinom 2) Glandüler Hücre Anomalileri Atipik glandüler hücreler (AGC) Endoservikal hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi), Endometrial hücreler(NOS veya açıklayıcı bilgi), Glandüler hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi) Atipik glandüler hücreler (Neoplazi lehine) Endoservikal hücreler(Neoplazi lehine), Glandüler hücreler(Neoplazi lehine) Endoservikal adenokarsinoma insitu Adenokarsinom (Endoservikal, Endometriyal, Ekstrauterin, Baska şekilde belirtilmeyenler)

2.1.7- KOLPOSKOPİ

Serviksin preinvazif lezyonları asemptomatiktir ve spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilir. Sitoloji ve kolposkopi birbirini tamamlayan yöntemlerdir. Kolposkopi serviks kanseri erken tanısında önemli yöntemlerden birisidir. Kolposkopi pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Kolposkopinin kelime anlamı vagina içine bakmaktır. Kolposkop 1925 yılında Hans Hinselman tarafından icat

edilmiştir. Serviks, vagina, vulva, perine, penis ve skrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi giderek her geçen gün daha da fazla kullanıma girmiştir (13). Pozitif sitolojik bulgular sonrasında kolposkopi değerlendirilir ve şüpheli alanlardan biyopsi yapılır.

Kolposkop bir mikroskoptur ve parlak ışıkta, serviksi 6- 40 kez büyütür ve direkt serviksi inceler. Normal kolposkopide orijinal skuamoz epitel, kolumnar epitel ve ikisi arasındaki birleşim yeri kapsayan üç alan incelenmelidir. Servikal kolposkopinin amacı; servikste lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının araştırılması ve anormal pap-smear sonucu olanlarda lezyonlardan biyopsi alınmasını sağlamaktır.

Sitoloji bir laboratuvar metodudur, dökülmüş hücrelerdeki morfolojik değişiklikleri inceler. Kolposkopi ise bir klinik yöntemdir, dokudaki metabolik ve biyokimyasal değişiklikleri yansıtan terminal vasküler ağdaki değişimleri değerlendirir (8).

Kolposkopi Tekniği

Hasta litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra spekulum vaginaya yerleştirilir. Mukus fazlalığı yavaşça alınır. Sonra % 3- 5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60- 90 saniye kadar beklenir ve tekrar serviks ve üst vagina gözlenir. Normal ve anormal alanları birbirinden keskin sınırlarla ayıran yani anormal epitel gri-beyaz bir şekil alır ve aseto-beyaz (aceto-white) adı verilir. Asetik asit nükleus ve sitoplazmadaki proteini koagule eder, anormal epitelde yüksek nükleer dansite ve yüksek konsantrasyonda protein vardır. Işık bu koagule olmuş epitelden geçemez ve bu sahalar normaldeki pembe renk yerine beyaz görülür (8). Aseto-beyaz etki 30- 40 saniye sürer ve bu yüzden birkaç kez asetik asit uygulanması gerekebilir. Kolposkopide amaç normal-anormal alanı birbirinden ayıran bu beyaz alanlardan biopsi almaktır. Ayrıca serviks ve üst vaginaya asetik asit yerine Schiller solüsyonu da (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanabilir. Schiller solüsyonu ile glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyar ve anormal epitel hücreleri glikojen az içerdikleri için açık renkli alanlar olarak görülecektir.

Orijinal skuamöz epitel glikojen içermez ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır.

Normal kolposkopi bulguları;

- Orijinal skuamöz epitel
- Kolumnar epitel
- Transformasyon zonu

Kolposkopi terminolojisi

A) Fizyolojik terminoloji

- 1- Çok katlı yassı epitel (skuamoz epitel)
 - a- Orijinal çok katlı yassı epitel
 - b- Atrofik çok katlı yassı epitel
- 2- Orijinal silindirik epitel (kolumnar epitel)
- 3- Fizyolojik transformasyon zonu
- 4- Fizyolojik vasküler değişiklikler

B) Patolojik terminoloji

- 1- Lökoplaki
- 2- Punktasyon
- 3- Mozaik
- 4- Asetik asit beyazı
 - a- Transformasyon zonu içinde
 - b- Transformasyon zonu dışında
- 5- Erosio vera
- 6- Atipik transformasyon
- 7- Atipik vaskülarizasyon

C) Diğer kolposkopik bulgular

D) Yetersiz kolposkopik bulgular

- 1- Skuamo-kolumnar junction görülmez (8)

Damarlanma kolposkopta yeşil ışık filtresi kullanarak görülür. Transformasyon zonu prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonunda damarlar regüler seyrederek (12).

Kolposkopide displastik olmayan bulgular

İnflamasyon: İnflamatuvar değişiklikte punktuasyonun sınırları keskin olmayıp yaygın şekildedir ama gerçek punktuasyondan sınırları keskindir.

Atrofik epitelyum: Menopozda epitel ince olması, kapillerlerin belirgin ve damarların yüzeye daha yakın olmasından dolayı epitel kanama eğilimdedir.

Granülasyon dokusu: Displastik değişiklikleri granülasyon dokudan alınacak bir biyopsi ile ayırt edilebilir.

Gebelik: Serviksin damar ve lenfatik ağında bir artış nedeniyle stromada ödem oluşur (13).

Anormal kolposkopi bulguları

- Aseto-beyaz epitel
- Lökoplaki
- Punktuasyon
- Mosaizm
- Atipik damarlanma şeklinde sıralanabilir

Aseto-beyaz epitel: Servikse %3'lük asetik asit emdirilmiş tamponun 60 saniye tutulmasından sonra yüzeyden kabarık veya düz lezyonlar oluşur. Beyazlık nukleus ve sitoplazmadaki proteinin koagule olması nedeniyle olur.

Lökoplaki: Kelime anlamıyla beyaz plak (hiperkeratoz) demektir. Epitel yüzeyindeki keratin tabakası nedeniyle asetik-asit sürülmeden önce yüzeyden kabarık beyaz epitel şeklinde görülür. Lökoplaki oluşmasının nedenleri arasında HPV, CIN 'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, kronik travma ve radyoterapi yer alır. Keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (12).

Punktuasyon: Erken evre CIN bulgusu olarak kabul edilir. Peteşi alanları tümör dolayısıyla çok artmış olan damarların kapillerlerinin vertikal kesitleridir (8).

Mozaisizm: Daha ileri evre CIN kabul edilen bir bulgudur. Damarlanma daha da çok arttığı için, artık kapillerler kıvrımlar yapmaktadır. Kolposkopta karşıdan bakarken bu damarların kesitleri karo taşları veya mozaik şeklinde görülmektedir (8).

Atipik damarlanma: Fizyolojik damarlanmanın tersine, damar yapıları irregüler olup simetrilerini kaybetmişlerdir. Kalınlık sırası takip etmezler. Kapiller damarlar çoğunlukla bir ağ oluşturarak yumak şeklinde görülürler. Atipik damarlanma diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktuasyon ve mosaizm ile birlikte bulunabilir.

Yetersiz kolposkopi: Transformasyon zonunun tam görülemediği durumlarda kullanılır. Postmenopozal hastalarda transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine kaymış olabilir. Bu durumlarda servikal kanalı açmak için özel, küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalı. Transformasyon zonu görülemediği takdirde kolposkopi yetersizdir ve endoservikal küretaj uygulanmalıdır.

Kolposkopinin sınırlamaları

Kolposkopi eğitim gerektiren bir incelemedir ve en tecrübeli ellerde bile kesin tanı yöntemi olarak kullanılamaz. Kolposkopide görülen bir lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Kolposkopik muayenenin yetersizse, kolposkopik muayenede pozitif sitolojiyi izah edecek bir bulgu saptanmadığında böyle olgularda ECC uygulanmaktadır. Bu durum genellikle perimenopoz ve postmenopozdaki hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Gebelikte ECC kontrendikedir.

Yapılan bazı çalışmalarda kolposkopiye HPV DNA testinden ve sitolojiden daha duyarlı bulunmuş ve HPV DNA testinin sitoloji tekrarından daha duyarlı olduğunu göstermiş (27). Kolposkopi uygulamasına büyük kolaylık ve ucuzluk getirecek bir uygulama olarak görülmektedir (8).

Kolposkopi ve sitolojinin birbirlerine göre üstün tarafları ve dezavantajları vardır. Sitoloji için kitle taramaları için uygun olması, ekonomik olması ve uygulamanın herhangi bir sağlık personeli tarafından yapılabilmesi avantajlarıdır. Ancak lezyonu lokalize edemez. Kolposkopta lezyonun yeri saptanabilir ama bu yöntem eğitim ve alet gerektirdiğinden pahalıya mal olmaktadır.

2.1.8- HPV

ABD’de seksüel yolla bulaşan hastalıklar arasında gonore ve klamidyadan sonra üçüncü, cinsel yolla bulaşan viruslar arasında da ilk sırada yer almaktadır (8). İnfeksiyon sıklığı hızla artmaya devam etmektedir. Gerçek insidans ve prevalansı bildirim zorunlu bir hastalık olmadığı için bilinmemektedir. Sosyokültürel ve ekonomik düzeyinden bağımsız olarak her kadın risk altındadır. Tahminlere göre yıllık yeni infeksiyon sıklığı 1- 5.5 milyon, prevalansı 20 milyondur (28). Servikal kanser için HPV önemli bir etkidir.

Serviks kanseri ve HPV ilişkisi ilk olarak Alman virologist Herold zur Hausen tarafından 1980’lerde tanımlanmış (29). HPV ve serviks kanseri ilişkisi, akciğer kanseri ve sigara ilişkisi gibi nettir ve aralarındaki ilişki daha sıkıdır. Bilimsel yayınlar, HPV varlığının serviks kanseri gelişimi için ‘gerekli’ ama ‘yeterli’ olmadığı konusunda birleşmişlerdir (30).

HPV özellikleri

Papillomaviruslar, papovaviridae ailesindedir. Bir DNA virüsüdür. 8000 bazçifti uzunluğunda çift sarmal DNA molekülü içerirler. Merkezde DNA çekirdeği ve çevresinde 45 - 55 nm çapında protein kapsitten oluşur. 72 kapsomerden oluşan kapsid ikozahedral şekildedir. Rölatif olarak küçük (55 nm), zarfsız bir virustur. Virüs partikülü ısıya dayanıklı olup DNA içeriği 5.2 milyon daltondur. Papillomavirusla doğal konaklarına göre sınıflandırılır (insan, sığır papillomavirüs gibi). Viral genler üretim sıralarına göre erken (E) ve geç (L) olarak klasifiye edilirler.

Kondülom gibi iyi diferansiye HPV tarafından oluşturulan lezyonlar L1 ve L2 tarafından kodlanan proteinlerden zengindir. Yüksek dereceli CIN lezyonlarda çok az miktarda kapsid proteinleri bulunur (31).

Erken bölge transkripsiyonda etki gösterir. Virüsün erken yaşam döngüsünde ve hücresel genomun konak genomuna yeni viral DNA oluşturmak üzere ilişkisini sağlayan proteinlerin transkripsiyonunda (replikasyonu ve onkogenez) rol oynar. E1, E2, E3, E4, E5, E6 ve E7 olarak isimlendirilmiştir. E1, viral genomun replikasyonunu, E2 transkripsiyonu düzenleyen proteinleri, E5 epidermal büyüme faktörünü aracılığıyla hücre büyümesini arttırır ve p21 tümör supresör genini

baskılayarak hücrenin kontrol sistemini bozar. E6 ve E7 majör onkojenik genlerdir. E6 p53'ü, E7 ise retinoblastoma genini inaktive eder (32).

Geç bölge, DNA'yı çevreleyen kapsid proteinlerinin kodlandığı bölgedir. L1 ve L2 olarak tanımlanır. L1 tarafından kapsidde bulunan başlıca proteindir. L2 antijenite farklılığını ortaya çıkarır.

Papillomavirüsler DNA baz çifti sekanslarına göre sınıflandırılırlar. DNA sekanslarındaki genomik farklılıklara göre 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. 55 tipi iyi bilinmektedir (28).

HPV kutanöz ve muköz olarak sınıflanır. Mukozal tipleri sindirim, solunum ve anogenital bölgeyi infekte eder.

Servikal kanser ve prekürsör lezyonları yüksek, orta, düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır. En sık görülen anogenital HPV'ler neoplazi oluşturma yeteneklerine göre üç gruba ayrılır.

Düşük onkojenik risk genital siğillerde, düşük dereceli CIN lezyonlarında ve düz kondilomlarda bulunur. Serviksin adenokarsinomlarında ve invaziv skuamoz hücreli kanserlerinde hemen hemen hiç bulunmazlar.

Orta onkojenik riskli HPV tipleri düşük dereceli ve yüksek dereceli CIN lezyonlarında bulunabilirler ancak invaziv karsinomlarda çok sık görülmezler.

Yüksek onkojenik riskli HPV tipleri yüksek dereceli lezyonlar ve invaziv kanserlerde oldukça fazla bulunmaktadır.

Tablo 5- HPV DNA tipleri

Onkojenik Risk	HPV DNA Tipleri
Düşük Riskli Tipler	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
Orta Riskli Tipler	26, 53, 66
Yüksek Riskli Tipler	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82

Servikal kanser gelişiminde en riskli görülen HPV, HPV 16 enfeksiyonudur. Servikal kanserlerin yarısından fazlasında izole edilmiştir (33). HPV 16 enfeksiyonu diğer türlerden daha uzun süre persiste kalır ve adenokanserde skuamoz kansere göre daha az rastlanır ve HPV 16 enfeksiyonu 2 yıl içinde saptanamaz hale gelir (34). HPV

18 ise CIN olgularında az oranda, invazif servikal kanserde daha fazla görülür. HPV tip 18 kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmakta ve adenokanserde tip 16'dan daha fazla görülmektedir.

Bu virus sıcağa ve kuruluğa oldukça dayanıklıdır. Yavaş üreyen bir virüstür. Yeni bir infeksiyonun latent dönemi ortalama olarak 9-12 aydır. Bulaş yolu HPV infeksiyonu asıl olan cilt temasıdır ama seksüel yolla, vertikal geçiş şeklinde de olabilir. HPV infeksiyonu, en çok seksüel aktif genç kadınlarda görülür. Servikal kanserdeki infeksiyonun seksüel temasla geçişi nettir (35). Bariyer yöntemlerinden kondom kullanımı yeterli koruma sağlamaz. Çünkü infekte labium, skrotum ve anal dokulardan da bulaşabilir. HPV infeksiyonunun çoğu asemptomatik ve geçicidir. Genellikle % 70'i bir yıl içinde, % 91' i 2 yıl içinde negatif hale gelir (36).

2.1.9- ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ YÖNETİMLERİ

Pap smear sonucu, kolposkopi ve biyopsi tanısı hep birlikte uyum içinde olmalıdır. Klinisyenler için sitoloji (Pap smear) ile biyopsi (histolojik) arasındaki fark önemlidir. Genellikle anormalliğin derecesi konusunda bu üç yöntem tam bir uyum içinde olmazlar (31).

Adolesanlarda minor sitolojik anormalliklerde kolposkopi yapılması uygun bulunmamaktadır. Gebelikte vajinal kanaması olanlar ve postkoital kanaması olanlar mutlaka serviks kanseri yönünden araştırılmalıdır. Gebelik serviks kanserinin prognozunu etkilemez (37).

ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)

Tüm smearların yaklaşık %5,2'si anormal olarak tespit edilmekte ve genelin %3,4'ünü ASC-US tanısı oluşturmaktadır. ALTS çalışmasında prospektif olarak bir çalışma yapılmıştır. ASC-US tespit edilen kadınlara 6 aylık aralıklarla tekrar sitolojik inceleme, HPV DNA testi veya yalnız kolposkopik incelemelerin hepsi güvenli ve etkili yönetimdir (39). 2001 konsensus yönergesi her 3 yaklaşımı da ASC-US'lu kadınlara önermektedir. HPV negatif olan ASC-US lu kadınlar 12 ayda tekrar sitoloji testi yapılarak takip edilebilir. ASC-US lu HPV DNA pozitif olan kadınlarda kolposkopi sonrası yönetim, 12. ayda DNA testi veya 6 ve 12. aylarda tekrar sitolojik testlerdir. HPV DNA testlerinin 12 aydan daha kısa süreli zaman aralıklarında

yapılması tavsiye edilmez. Yüksek risk (onkojenik) HPV türleri için DNA testi, tekrar servikal sitolojik test veya kolposkopi gibi her üç yaklaşım da 20 yaş üzeri ASC-US bulunan kadınlarda yönetim olarak kullanılır. HPV infeksiyonunun en sık bulgusu CIN1 'dir ve bunların %60'ı spontan geriler. ASC-US bulunan kadınlarda tekrar sitoloji testleri uygulandığında sitoloji testlerinin, iki test sonucu malignite negatif çıkana kadar 6 aylık zaman aralıklarıyla tekrar edilmesi tavsiye edilir. Tekrar edilen testte ASC-US veya daha yüksek anormallikler çıkan kadınlara kolposkopiye yönlendirilir. Rutin taramaya 2 kez yapılan smearde intraepitelyal lezyon veya malignite negatif sonucu çıktığında alınır.

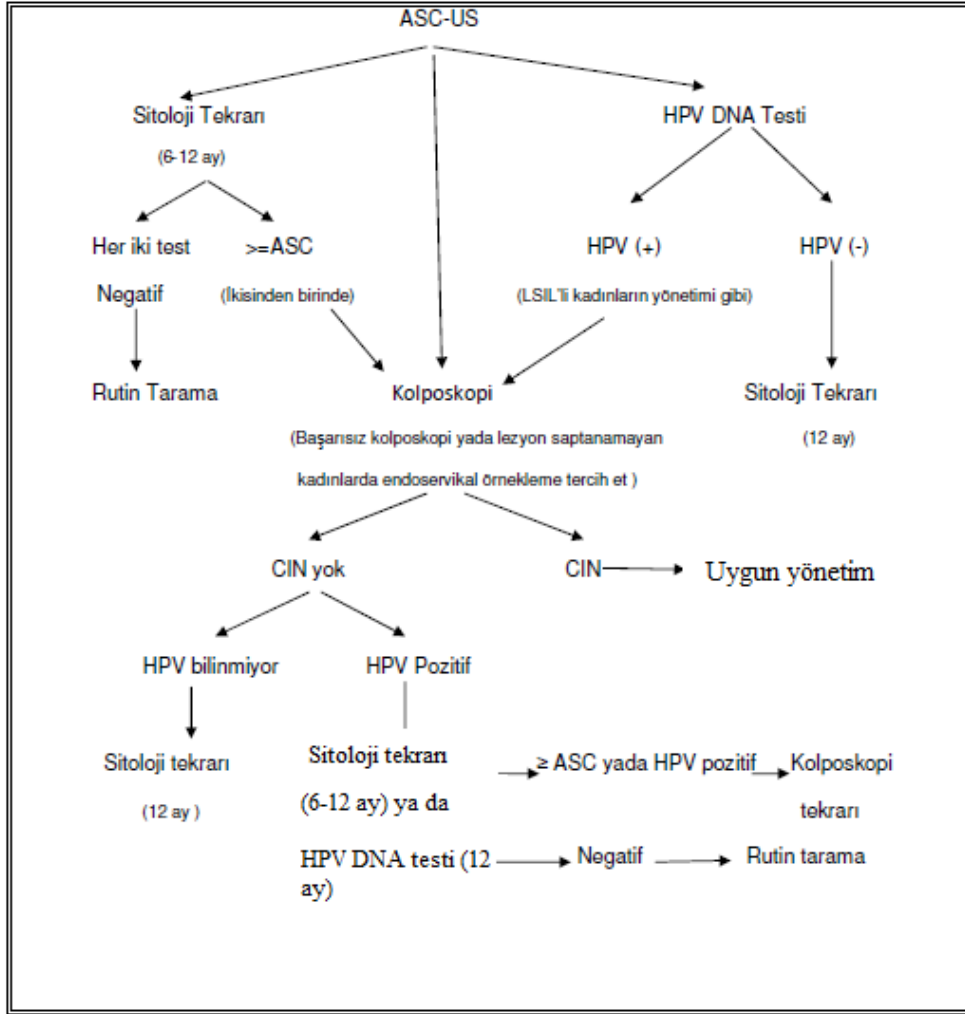
Yapılan başka bir çalışmada ise HPV (+) ASC-US'ların %16'sında high grade lezyonlar, %38'inde low grade lezyonlar, %2'sinde karsinom saptanmıştır (38).

Endoservikal örnekleme, lezyon teşhisi yapılmayan ve yetersiz kolposkopi durumunda tercih edilir (6).

Hamile Kadınlarda ASC-US yönetimi

Kolposkopinin doğumdan 6 hafta sonrasına ertelenmesi ve endoservikal küretaj dışında, gebe olmayan kadınlardaki yönetimle aynıdır.

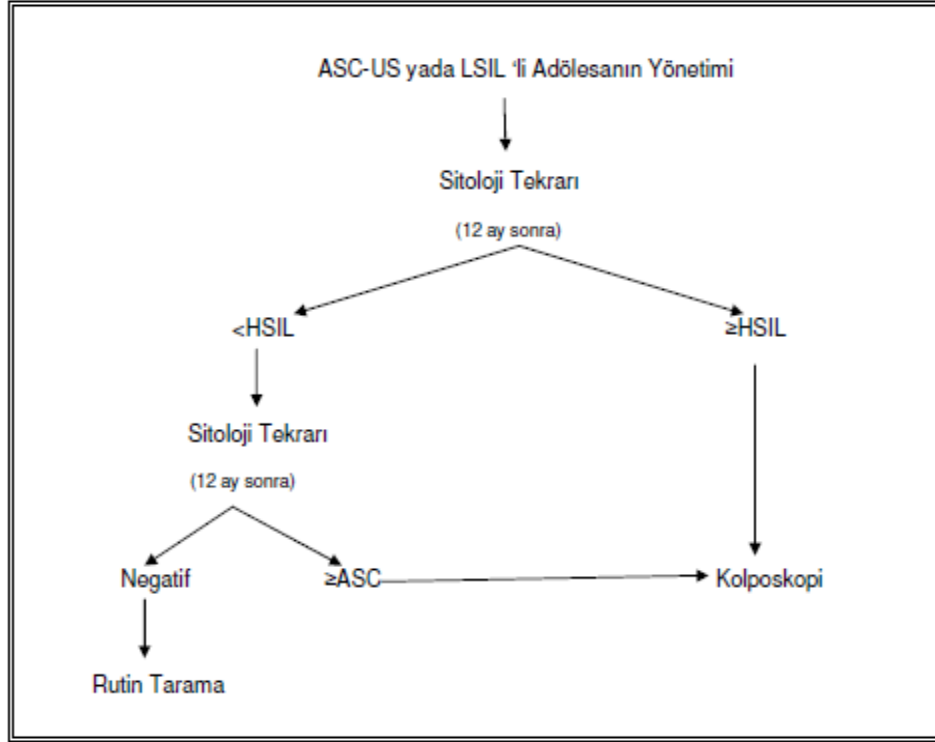
Şekil 1 - ASC-US yönetimi



Adelosaada ASC-US yönetimi

ASC-US bulunan kadınlarda yıllık sitolojik takip yapılır ama takipte HSIL veya daha yüksek adolesanlar kolposkopiye gönderilmelidir. 24 aylık takipten sonra ASC-US veya daha yüksek servikal sitolojili adolesanlar kolposkopiye gönderilmelidir. ASC-US bulunan adolesanlara HPV DNA testi ve kolposkopi kabul edilmemektedir. HPV testi LSIL'li adolesanlar için kabul edilmemiştir.

Şekil 2 - Adölesan kadınlarda ASC-US veya LSIL yönetimi



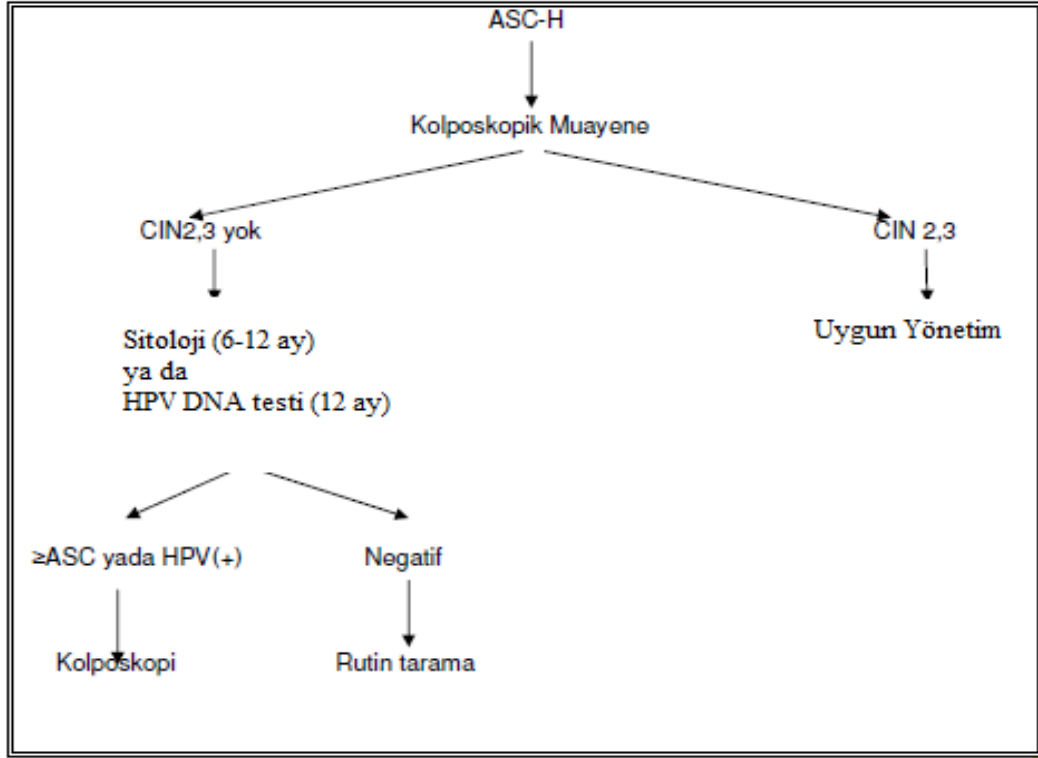
İmmüsuprese ve Postmenopozal Kadınlarda ASC-US yönetimi

ASC-US bulunan immüsuprese ve postmenopozal kadınlarda yönetim aynı olmalıdır. LSIL yönetiminde HPV prevalansı yaşla azaldığı için postmenopozal kadınlarda daha az agresif davranılmalı. Postmenopozal LSIL'li hastaların yönetimi perimenopozal ASC-US 'lu kadınların yönetimi gibi yapılabilir.

ASC- H Yönetimi

ASC olgularının %5-10 kadarını oluşturur. High grade intraepitelyal lezyon düşündürülen, ancak HSIL kriterlerini tam taşımayan lezyonlar için kullanılmaktadır. ASC-H, HSIL eşleniği gibi değerlendirilmeli ve doğrudan kolposkopiye gönderilmelidir. HPV DNA testi negatif veya 6. ve 12. ayda yapılan sitolojik testlerde malignite negatifse rutin sitolojik taramaya girmelidir. CIN 2 ve 3 saptanmayan kadınlarda 12 aylık HPV DNA test takibi veya 6 ve 12 aylık sitolojik test kabul edilebilir. Takip testlerinde HPV DNA pozitif çıkan ve tekrar sitolojik testlerde ASC-US veya daha yüksek anormal sitoloji bulunan kadınların kolposkopiye sevk edilmesi önerilmektedir.

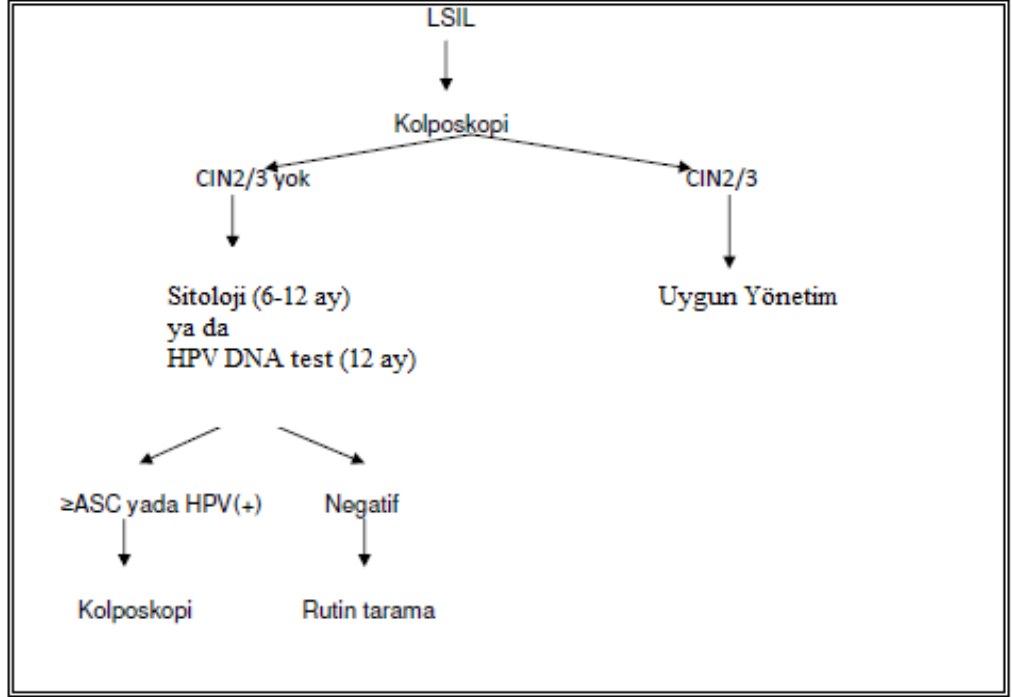
Şekil 3 - ASC-H yönetimi



LSIL Yönetimi

Anormal sitoloji sonuçları arasında ASC-US'tan sonra en sık görülen ikinci anormalliktir. Tüm smearler içerisinde %2 oranında görülür (40). ALTS verileri LSIL ile ASC-US'la beraber yüksek risk HPV DNA pozitif olan kadınlarda CIN2 ve 3 riskinin aynı olduğunu göstermektedir (39). LSIL sonucu, HPV enfeksiyonu için iyi bir delildir. LSIL'lere biyopsi yapıldığında %85 oranda CIN saptanır. Özel popülasyonlar hariç, LSIL bulunan kadınların yönetiminde kolposkopi tavsiye edilmiştir. CIN2, 3 teşhisi olmayan LSIL sitoloji bulunan kadınlarda yönetim, 12 ay sonra HPV testi veya 6 ve 12. aylarda servikal sitolojinin tekrarlanmasıdır. HPV DNA testinin pozitif çıkması veya tekrar sitolojilerden birisi ASC-US veya daha yüksek çıkmışsa, kolposkopi tavsiye edilir. HPV DNA testi negatifse veya iki kez tekrarlanan sitolojik testler malignite negatifse rutin sitolojik taramaya dönülmesi önerilir. Histolojik olarak CIN teşhis edilmediği durumlarda LSIL bulunan hastalarda diagnostik eksizyonel veya ablatif uygulamalar kabul edilemez (41).

Şekil 4 - LSIL yönetimi



Hamilelerde LSIL yönetimi

Gebelerde LSIL sitoloji olması durumunda kolposkopi tercih edilir. Gebe kadınlarda endoservikal küretaj kabul edilemez ve postpartum döneme ertelenir. Sitolojik, histolojik veya kolposkopik olarak CIN 2, 3 şüphesi taşımayan veya ilk kolposkopiye kanser görülmeyen gebelerde ilave kolposkopik ve sitolojik incelemeler kabul edilemez.

Adolesanlarda LSIL yönetimi

Adölesanda 36 ayda %91'i geriler. HPV testi LSIL'li adölesanlar için kabul edilmemiştir. LSIL bulunan adölesanların takibinde yıllık sitolojik test tavsiye edilir. 12 aylık takipte, sadece HSIL saptanan adölesanlar kolposkopiye sevk edilmelidir. 24 aylık takipte, ASC-US veya daha yüksek olanlar kolposkopiye sevk edilmelidir.

Postmenapozal Kadınlarda LSIL yönetimi

LSIL bulunan postmenapozal kadınlarda yönetim HPV DNA testi, 6 ve 12 aylarda tekrarlanan sitolojik testler ve kolposkopiye içermektedir. HPV prevalansının yaşla azalmasından dolayı postmenapozal kadınlarda LSIL yönetiminde HPV testini

kullanarak hastaları ayırıp daha az agresif davranılmalı. Postmenapozal LSIL’li hastaların yönetimi perimenopozal ASC-US ‘lu kadınların yönetimi gibi yapılabilir. HPV DNA testi negatifse veya kolposkopide CIN teşhis edilmemişse, 12 ayda tekrar sitoloji tavsiye edilir. HPV DNA testi pozitifse veya tekrarlanan sitolojide ASC-US veya daha yüksek sitolojik anormallik saptanıyorsa, kolposkopi tavsiye edilir. Birbiri ardına yapılan iki sitoloji testi malignite negatifse, rutin sitolojik taramaya dönülmesi önerilir.

HSIL Yönetimi

HSIL’li hastaların %1-2’si invaziv kansere dönüşür. HSIL oranı yaşa göre değişmektedir. ABD laboratuvarlarında ortalama HSIL rapor edilme oranı % 0,7’dir (42). ABD’de bir merkezde 20–29 yaş arası kadınlarda HSIL oranı % 0.6’dır. 40- 49 yaş arası grupta %0.2, 50–59 yaş arası grupta % 1 çıkmıştır. HSIL bulunan kadınların yaklaşık % 2 sinde invaziv kanser vakası görülür (43).

HSIL bulunan kadınlarda HPV testi veya sitoloji yerine direkt kolposkopi önerilmelidir. Hamileler gibi özel populasyon dışındaki kolposkopik incelemeleri yetersiz saptanan HSIL li kadınlara, LEEP tavsiye edilir.

Sitolojik ve kolposkopik gözlem sonrasında tekrar HSIL sitolojik sonuç bulgusu çıkan kadınlara LEEP önerilir. Bir yıllık gözlemden sonra iki tekrar testte malignite negatif çıkan kadınlar rutin sitolojik taramaya dönebilir.

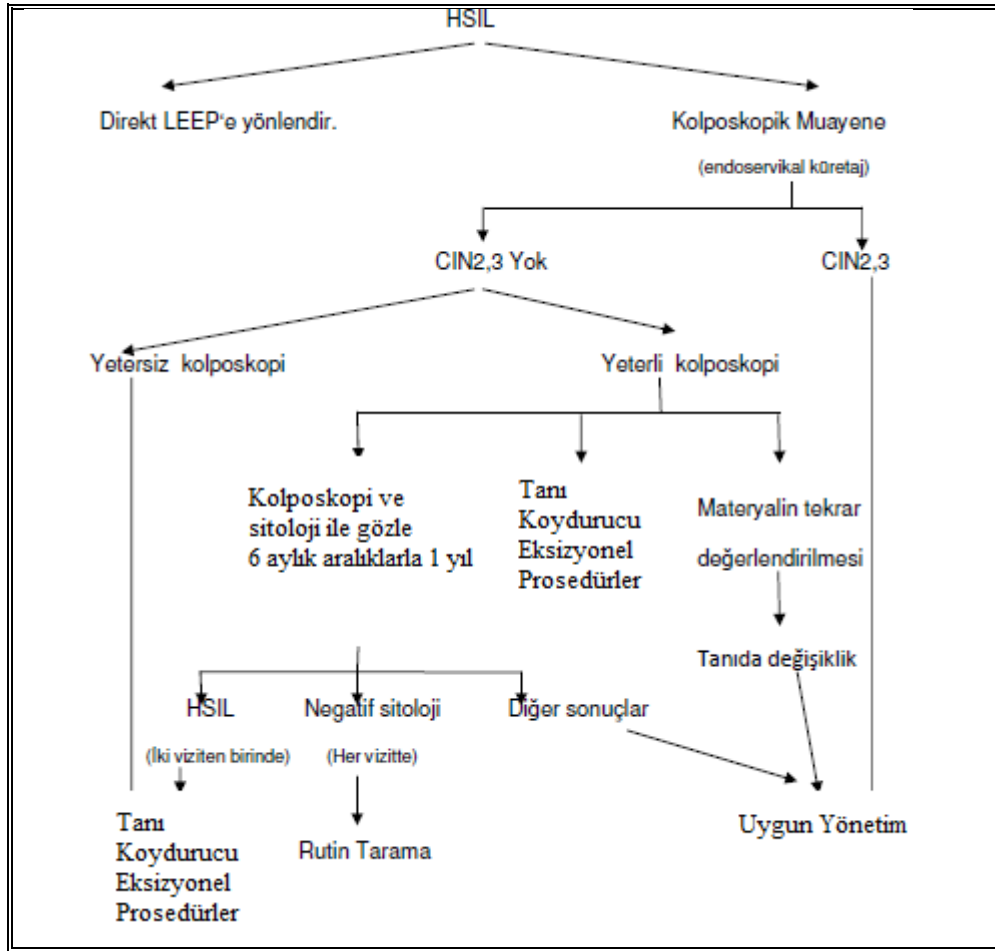
Özellikle adolesanlarda ve genç yetişkinlerde çoğu CIN 2-3 lezyonlarının kendiliğinden gerileyebilmektedir. HSIL bulunan kadınların çoğu LEEP ve benzeri yöntemlerle tedavi görürler. HSIL bulunan kadınlara, başlangıç yönetimi olarak (gör ve tedavi et) yaklaşımı kabul edilmektedir.

Histolojik olarak CIN 2-3 tanısı konulmadığında, LEEP veya 6 aylık aralıklarla 1 yıl boyunca kolposkopik ve sitolojik takip kabul edilebilir. Sitolojik takipte kolposkopik gözlem tatmin edici ve endoservikal örnekleme negatif olması durumunda tercih edilir.

Adolesan Kadınlarda HSIL yönetimi

Adolesan kadınlarda gör ve tedavi yaklaşımı uygun değildir. HSIL bulunan adolesan kadınlara kolposkopi tavsiye edilmektedir. HSIL; CIN 2 ve 3 teşhisi yapılmadan 24 ay boyunca kalırsa LEEP tavsiye edilir. İki tekrar smearinde malignite negatif sonucu çıktıktan sonra adolesanlar rutin sitolojik taramaya dönebilirler. Kolposkopi yetersizse veya endoservikal değerlendirmede CIN teşhisi konulursa HSIL bulunan adolesan kadınlara LEEP tavsiye edilir.

Şekil 5 - HSIL yönetimi



Hamilelerde HSIL yönetimi

HSIL bulunan hamile kadınlara kolposkopi tavsiye edilir. CIN 2, 3 veya kanser şüphesi taşıyan lezyonlara biopsi yapılması tercih edilir. Hamile kadınlarda endoservikal küretaj kabul edilemez. İnvaziv kanser şüphesi olmadıkça LEEP kabul edilemez. CIN 2 ve 3 teşhisi konulmayan HSIL bulunan hamile kadınlarda sitoloji ve

kolposkopi ile tekrar değerlendirildikten sonra doğumu takiben 6 haftadan sonra yapılması önerilir.

AGC Yönetimi (Atipik Glandüler Hücreler)

AGC sonuçları genelde daha az görülür. Kadınlarda AGC oranı yaşa göre değişiklik göstermektedir. 35 yaş altı kadınlarda jinekolojik malignite, daha üst yaşlara göre daha az yaygındır. ABD’da yapılan bir çalışmada tüm smearler içinde oranı % 0,4 olarak bulunmuştur (42). AGC’ye genelde reaktif değişimler, polip gibi benign durumlar sebep olur. AGC durumunda multipl test modalitelerini kapsamalıdır. Bu modaliteler; kolposkopi, endoservikal örnekleme, HPV DNA testi ve endometriyal değerlendirmeyi içerir. AGC ve AIS’in tüm alt kategorileri için başlangıç triajı için tek başına HPV testi veya tekrar servikal sitoloji programı kabul edilemez.

Tüm AGC ve AIS alt kategorileri bulunan kadınlarda endoservikal örnekleme ile kolposkopi önerilmektedir. Tüm AGC ve AIS alt kategorileri bulunan 35 yaş üzeri kadınlarda kolposkopi ve endoservikal örnekleme ile birlikte endometrial örnekleme de tavsiye edilmektedir. Histolojik olarak tanımlanmış CIN veya glandular neoplazi yoksa kolposkopi sonrası önerilen yönetim, HPV DNA pozitif iseler HPV DNA testi ile birlikte sitolojik testi 6 ayda tekrarlamak, HPV DNA negatif iseler 12 ayda bir tekrarlamaktır. Her iki testin de negatif olması halinde kadınlar rutin sitolojik testlere dönebilirler. Birbirini takip eden 4 malignite negatif smear sonucu elde edildikten sonra rutin sitolojik testlere dönebilirler (6).

2.2- RİA (RAHİM İÇİ ARAÇ)

İlk olarak 1909’da Richter tarafından uygulanan RİA, ipek böceği bağırsağından yapılmış halka şeklinde bir araçtı (44,45). Bakırlı rahim içi araçlar, dünyada en yaygın olarak kullanılan geri dönüşümlü ve uzun süre etkili doğum kontrol yöntemidir. Dünyanın her yerinde kadınlar, RİA’yı etkili, güvenilir ve kullanışlı bulmuşlardır (46). RİA’ların nasıl etki gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde en çok kullanılan RİA’lar; Lippes Loop, Copper T, multiload ve Nova T’dir.

Günümüzde kullanılan üç tip RİA vardır; Katkısız (inert) RİA'lar, Bakırlı RİA'lar, Hormonlu RİA'lar (gövdede progesteron içeren progestasert, Levonorgesterol içeren Levo Nova, Mirena)

Güvenli ve etkili bir araç olması, cinsel ilişkiden bağımsız olması ve emziren kadınlarda uygun olması olumlu yönlerindedir. Ağrılı bir işlem olması, perforasyon ve infeksiyon riski olması olumsuz yönleridir. Bakır, östrojenin endometrium üzerindeki etkilerini engeller ve endometrium'da atipik inflamasyona yol açarlar. Bakırlı RİA'lar lokal olarak prostaglandin yapımını arttırarak tubalarda motilite artışına yol açar ve ayrıca implantasyonu engeller. Sperm, ovum, fertilizasyon, implantasyon ve endometrium üzerine çeşitli etkileri olduğu düşünülmektedir. Lökositler fertilize ovuma zarar verir. Endometrial sıvı, mukoza ve daha az ölçüde stroma ile myometriumda lökositler birikir (44,45).

Bakırlı rahim içi araçların etki mekanizmaları:

- Spermin serviks ve endometriumdan transportunun engeller
- Ovumun tüpten transport hızının değişmesi
- Ovumun parçalanmasını sağlar
- Fertilizasyon oranının azaltır
- Endometrial değişiklikler ve implantasyonun engeller

Bakırlı RİA' nın yerleştirilmesi için en uygun zaman servikal kanal iyice genişlemesi ve yerleştirme esnasında hastanın gebe olma olasılığı en az olması nedeniyle menstrasyon zamanıdır. Siklusun başka bir döneminde de bakırlı RİA yerleştirilebilir. Postpartum bakırlı RİA'nın yerleştirilmesi; postpartum kontrol muayenesinde veya doğumdan 4-8 hafta sonra yapılabilir (47).

Bakırlı RİA'nın uygulanım kontraendikasyonları;

- Gebelik şüphesi
- Dış gebelik anamnezi
- Septik düşük (enfekte düşüklerden hemen sonraki dönem)
- Ağır servisit
- Genital organların malign lezyonları

- Kesin tanısı konmamış pozitif veya şüpheli vajinal smear
- Sebebi bilinmeyen vajinal kanamalar
- Pelvik tüberküloz
- RİA'nın yerleştirilmesine engel genital organ malformasyonları
- Servikal kanal stenozu
- Akut veya subakut salpenjit

Relatif kontraendikasyonlar;

- Valvular kalp kapak hastalığı
- Demir eksikliği anemisi
- Multiple seksual partner
- Orta veya şiddetli dismenore
- Nulliparite
- Cinsel yolla bulaşan hastalık anamnezi
- 25 yaşından genç olması

Bakırlı RİA'ların etkinliği inert olanlardan fazladır. Bakır salınımı arttıkça koruyuculuk süresi artar. Yapılan çalışmalarda bakırlı RİA'ların pelvik infeksiyon riskini arttırdığı ve dış gebeliğe yol açtığı desteklenememiş ve bakırlı RİA ile beraber gebe kalan kadınların bebeklerinde kongenital anomali sıklığında artış görülmektedir. Bakırlı RİA kullanımı sırasında gebelik olursa, bunun dış gebelik olma olasılığı yaklaşık 2 katına çıkar. Bakırlı RİA kullanımı normalde dış gebelik sıklığını arttırmamaktadır (45).

Bakırlı RİA uygulanacak hastaların; multipar, cinsel yolla geçen hastalık ve salpinjit anamnezi olmayan, hormonal kontrasepsiyon yöntemi kullanmaması gerekir.

Normal olarak gebelikte düşük oranı %12 dir. Ancak bakırlı RİA ile beraber gebelik olursa spontan düşük olma olasılığı artar ve yaklaşık %50 civarında görülür. İntrauterin gebelik eğer küçük ise bakırlı RİA çıkarılmalıdır. Bakırlı RİA ile beraber olan gebeliklerin %30'una yakın bir kısmında abort, erken membran rüptürü ve preterm doğum gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (46).

Uygulanımından birkaç ay sonra kendiliğinden bakırlı RİA çıkabilir. Ağrı ve kanama olursa bakırlı RİA'nın çıkarılması gerekir. Bakırlı RİA çıkarılırken senkop gelişebilir. Bu da servikal kanalın maniplasyonu sonrası gelişen vazovagal durumla açıklanır.

Bakırlı RİA'nın şekli ve boyutu ile başarısızlıklar olabilir. Perforasyon bakırlı RİA yerleştirilmesinde nadir ama görülebilen bir komplikasyonudur. Bakırlı RİA'nın uterin kaviteyi delip pelvise yerleşme olasılığı 1/1000 'den azdır. Jinekolojik muayene ve ayakta direk karın grafileri ile bakırlı RİA'nın yeri tespit edilmelidir.

Bakırlı RİA kullanımına bağlı olarak en sık görülen sitolojik bulgu, normalde bulunmaması gereken dönemlerde smear'de endometrial hücre kümelerinin varlığıdır. Bu hücreler genellikle normal görünümündedir. Ancak hafif büyüme gösterebilirler. Bu durumda endometrial hiperplazi veya neoplazilerle karıştırılabilir. RİA'nın endoservikal kanala uzanan kısmının irritasyonuna bağlı olarak endoservikal kanaldan dökülen endoservikal ya da immatür metaplastik hücreler HSIL'i taklit edebilirler ancak sayılarının azlığı ve nukleus sınırlarının düzenli oluşu nedeniyle SIL'den ayırtebilirler (8).

Bakırlı RİA'nın çıkarılmasını gerektiren durumular; Bakırlı RİA'nın yerleştirilmesi sırasında uterus perforasyonu, kontrol sırasında bakırlı RİA'nın servikal kanalda bulunması, şiddetli uterus krampları veya alt kadran ağrısı, 4 aydan sonra devam eden menoraji ve metroraji, intrauterin gebelik, kullanım sırasında pelvik infeksiyon gelişimi şeklinde sıralanabilir (45).

2.3- LNG-IUS (Levonorgestrel İntrauterin Sistem)

LNG-IUS, dikey bir sap etrafında basit bir plastik T şeklinde baryum sülfat içeren steroid rezervuarlı bir araçtır. Bu rezervuar, polidimetilsiloksan elastomerle karıştırılan 52 mg levonorgestreden yapılan bir koldan oluşmaktadır. Bu kol dikey sapı çevreler ve 24 saatte 20 µgr uterus içi salınımı düzenleyen bir zarla örtülüdür. Salınım hızı 5 yılda yavaşça yaklaşık 15 µgr ve 5 yılda yaklaşık 11 µgr'a düşer. LNG-IUS endometrial kaviteye uygulanabilmektedir.

Levonorgestrel 19 nortesteronprogestindir. Polidimetilsiloksan in vitro lokal ya da sistemik toksisitesi olmadığı gösterilmiş bir materyaldir. Önerilen kullanım yılı 5 yıldır. Kullanımın 6. yılında araç çıkartılmalı ve yenisi ile değiştirilmelidir (1,2).

LNG-IUS (Mirena) ile endometriumda, baskılanma ve antiproliferatif etki görülür. LNG-IUS menstrüel kan kaybı miktarını azaltır. Progestin komponenti olarak adenomyozis ve endometriyozis gibi hastalıkların tedavisinde ve kombine hormon replasman tedavisinde kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda Mirena ovulasyonu inhibe edebilecek düzeydeki levonorgestrel miktarının kontraseptif etkinlik için gerekli olmadığı gözlenmiştir (48).

Lökosit infiltratı endometriyumda rahim içi araç nedeniyle olur ve fokal nekroz alanları da mevcuttur (49).

LNG-IUS ile glandular atrofi, stromal desidualizasyon ve inflamasyon oluşur. Bu etkiler ilk aydan sonra başlar, menstrüel fazla ilişkili olarak 7 yıla kadar devam eder. Bir yıllık kullanımdan sonra siklusların çoğu ovulatuardır. Ovulatuvar sikluslarla osteoporoz önlenir (51).

Hasta yeterince bilgilendirilmezse amenore tedaviyi bırakmanın en sık nedeni olabilir. Kanama miktarında azalmanın overin bozukluğundan veya gebeliğin göstergesi olmadığı vurgulanmalıdır.

LNG-IUS sabit konsantrasyonlarda sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok daha yüksek oranda endometriumda lokal etkileri vardır. Endometrial incelleme, hemoglobin konsantrasyonları ve dismenoreye olumlu etkilere neden olurlar (52).

Intrauterin rahim içi araçlara ait pelvik inflamatuvar hastalıkta LNG-IUS da servikal mukusun kalınlaşması ve bakterilerin üst genital organlara geçişini engellemesiyle risk oldukça düşüktür. Bir çalışmada bakırlı Novo T ile LNG-IUS kıyaslandığında pelvik inflamatuvar hastalık anlamlı derecede LNG-IUS kullanan grupta düşük bulunmuştur. Amerika'da ektopik gebelik oranı LNG-IUS kullananlarda hiçbir kontrasepsiyon kullanmayanların %10'u olarak bulunmuşlardır (52). Başka bir çalışmada ektopik gebelik oranları fark az olsa da bakırlı RIA'ya göre LNG-IUS kullananlarda daha az tespit etmişlerdir (51).

Takıldıktan 15 dk. sonra kanda levonorgestrel tespit edilebilir. LNG-IUS lokal olarak yüksek konsantrasyonlar sağlamaktadır, takıldıktan 1 ay sonra endometriyal levonorgestrel konsantrasyonu 470-1500 ng/gram olurken,

myometriyum ve fallop tüplerindeki konsantrasyon 1.8-2.4 ng/gram olarak bulunmuştur. Dismenore ve premenstruel semptomları geriletirken menstrüel kanamayı da azlatır (53).

İlk bir yıl 20 µgr salgılayan dozun kullanımının overler üzerine etkisi dört tiptir:

1. Östradiol üretiminde inhibisyona bağlı gözlenen anovulasyon
2. Anovulasyonla birlikte artan östradiol üretimi
3. Yetersiz luteal faz
4. Tümüyle normal ovulatuvar siklus (50).

LNG-IUS çıkartıldıktan 2-6 ay sonra yapılan endometrial örneklemelelerde endometrial bulguların tamamen düzeldiği ve araç çıkartıldıktan sonra ilk siklusta gebelik planlanabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve oluşan gebeliklerde sorun gelişmemiş (50). Haberal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LNG-IUS sterilizasyona eşdeğer düzeyde kontrasepsiyon sağlar ve çıkartıldığında fertilitate eski düzeyine dönebileceği bildirilmiştir (54).

LNG-IUS lokal ve hormonal etkileriyle endometriyum proliferasyonunu engellemekte ve menstruel kan kaybını %95'e varan oranda azaltmaktadır (55). Yaşam kalitesini artırdığı kanıtlanmıştır (56). Endometrial değişiklikler kullanım boyunca görülmesi nedeniyle medikal bir tedavi olmasına karşın etkinliği diğer tüm medikal tedavilerden yüksek bulunmuş ve histerektomiye alternatif olabilmektedir (57). Yapılan bir çalışmada etkinliği endometriyal ablasyon ve histerektomiye eşit düzeyde olduğu ve dismenorenin ve premenstruel semptomların azaldığı gösterilmiş (56,57).

LNG-IUS ve endometriyal ablasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada benzer yaşam kalitesi ve psikososyal iyilik hali bulunmuştur (57). Başka bir çalışmada da termal balon ablasyonu ile LNG-IUS karşılaştırılmış ve etkinlikleri benzer bulunmuştur (58).

LNG-IUS kullanımı ile ilk aylarda vajinal kanama artabilir ama sonrasında giderek azalır. İlk yıl hormonal yan etkiler (memelerde şişlik, bulantı) daha sonra kanama düzensizliği görülebilir. Over kistleri genelde asemptomatiktir ve spontan olarak geriler (56).

Menorajisi olan ve kontrasepsiyon isteyen hastalarda birinci seçenek olabilir. Sigara içen 35 yaşından büyük kadınlar, diabet hastalığı olan, tromboembolik hastalık, ailede arteriel hastalığı olanlar, migreni olanlar ve obez hastalarda kullanımı uygun değildir (59).

Kontrendikasyonları; uterus anomalileri, rahim kanseri, aktif karaciğer hastalığı, aktif tromboembolik hastalıktır.

LNG-IUS'un medikal ve cerrahi yöntemlere kıyasla daha düşük maliyetli olduğu saptanmıştır (60). 2007 yılında Günay ve arkadaşlarının 42 hastayı kapsayan bir çalışmada kullanılan ped sayısında azalma, siklus süresinde uzama, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artma, endometriyum kalınlığında azalma saptanmıştır (61).

2.3.1- BİYOLOJİK ETKİLERİ

Serviks:

LNG-IUS uygulandıktan sonra servikal mukus daha visköz hale gelir ve sperm penetrasyonu azalır. Lahtenmaki ve ark. servikal smear taramasında bakırlı RİA kullanıcıları ile LNG-IUS kullanıcıları arasında anormal smear sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir (52,62). LNG-IUS rahim içi ve tüplerdeki ortam, sperm motilitesi ve fonksiyonu olumsuz etkilenecek fertilizasyon önlenir.

Endometriyum:

LNG-IUS kullanımında yabancı cisim reaksiyonu yaparak endometriyumda morfolojik değişikliklere neden olur. Morfolojik özellikler stromanın yüksek oranda desidualizasyonu ile birlikte lökosit infiltrasyonu, atrofik glandüler, yüzey epiteli ve damarlanmada değişikliklerdir. Endometriyumun proliferatif aktiviteleri inhibe olur. LNG-IUS'un takılmasından sonraki ilk aylarda endometriyum desidualize olur ve bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur (51). Endometriyumun morfolojik görünümü LNG-IUS çıkarıldıktan sonraki 3 ay içinde normale döner ve hemen gebelik planlanabilir (63).

4 yıldan fazla LNG-IUS kullananlarda endometriyal mikropolipler uzun süreli kullanım nedeniyle görülür. Sonradan gelişen vajinal kanama problemleri poliplerle bağlantılı olması yüksektir (48).

Overler:

LNG-IUS'in lokal etkisi nedeniyle overlere etkisi sınırlıdır. Ovulasyon devam eder. Hipotalamo-hipofizer-over aksı inhibe etmeden endometriyuma lokal etkilerden dolayı amenore oluşur.

VUOKKO çalışmasında LNG-IUS kullananlarda kullanım sürelerine göre artan oranda 3 cm'den büyük ovaryen kist oluşumu tesbit edilmiş ve histerektomize grupta LNG-IUS'a göre FSH seviyeleri yüksek bulunmuş, ateş basmaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Genellikle kistlerde bekle gör tedavisi uygulanır (64).

2.3.2- KLİNİK KULLANIMI

Kontrasepsiyon:

LNG-IUS'in kontraseptif etkinliği yüksektir ve tek bir mekanizma sorumlu değildir. French ve ark. bir meta-analizinde LNG-IUS kullananlarda gebelik oranlarının Nova-T,Copper T 220C ve Copper 200 kullananlara göre belirgin olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ovulasyon inhibisyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir (65).

Svin ve ark. yaptığı bir çalışmada LNG-IUS kullanan kadınlarda 7 yıl boyunca hiç ektopik gebelik tespit etmemişlerdir (66). Endometriyum baskılandığında progesterin insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 1 gibi (IGFBP-1) proteinlerin sentezini uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF1 ve IGF2) endometriyumda steroid hormon etkilerini düzenlediklerine inanılmaktadır (48,67).

Menoraji:

LNG-IUS menoraji tedavisinde etkin olarak kullanılır. 1990 yılında Anderson ve Rybo'nun yaptığı bir çalışmada, menstrüel kan kaybının mirena uygulanmasından 3 ay sonra %86 ve 1 yıl sonra %97 oranında azaldığını tespit ettiler (68). Uygulama

sonrası ilk 3 aylık dönemde, endometriyum desidualizasyon vardır ve endometrium incedir. Endometriyal kalınlık, 4.5mm'ye kadar düşer ve bu sınırdadır (69).

Kadınlara LNG-IUS'un kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve çıkarıldıktan hemen sonra fertilitenin geri döneceği hastalara anlatılmalıdır. Amenore (Son 90 günde hiç kanamanın olmaması), ilk yılın sonunda kadınların %20-35'inde görülmektedir (70).

Hormon Replasman Tedavisi:

Östrojen replasman tedavisi ile beraber kullanılan progestinler kadınları endometriyal hiperplazi ve neoplaziye karşı korur. Östrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda Varila ve ark. 2001 yılındaki bir çalışmada intrauterin levonorgestrel uygulamasının endometrium supresyonunun 5 yıla kadar sürdüğünü ve endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağladığını bildirmişlerdir (71).

Tamoksifen Tedavisinde:

McGavigan J.C ve ark. yaptığı çalışmada LNG-IUS'un tamoksifenin endometriyum üzerindeki olumsuz etkilerine karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir (72).

Endometriyozis:

Vercellini P. ve ark. yaptığı çalışmada semptomatik endometriyozisin tedavisinde LNG-IUS'un etkili olduğunu göstermişlerdir. Amenore ve hipomenoreye yol açarak menstrüel ağrıyı azaltmaktadır (73).

Adenomyozis:

Endometriyal dokunun miyometriyumda bulunmasıdır. Adenomyozisli uterusda mirena kullanımıyla uterus boyutlarında belirgin azalma olabilir ve 1 yıllık takip sonrasında kadınların çoğunda semptomatik düzelme olduğu gibi hemoglobin ve ferritin konsantrasyonlarında belirgin artışlarla birlikte görülmüştür (74,75).

Uterin Myomlar:

Myomu olan kadınların genellikle menstrüel kan kaybı 200 ml'den fazladır. Uterin myomlarla ilgili en sık semptomlar pelvik ağrı ve menorajidir. Uterin

myomlar özellikle uterin kaviteyi distorsiyone ettiklerinde LNG-IUS kullanımı için göreceli kontrendikasyon oluşturabilirler (75,76).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Eylül 2011 ile Mart 2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniğinde kesitsel (cross sectional) olarak yapıldı. Çalışmamızda bakırlı RİA veya LNG- IUS kullanım ve süresinin servikal sitoloji üzerindeki etkilerinin saptanması amaçlandı.

Çalışmaya kontrasepsiyon ya da disfonksiyonel uterin kanama için bakırlı RİA ya da LNG-IUS (levonorgestrel intrauterin sistem) kullanan premenopozal 40 olgu (çalışma grubu) ile herhangi bir kontrasepsiyon ve/veya rahim içi araç kullanmayan 20 premenopozal olgu (kontrol grubu) dâhil edildi. Çalışma grubu bakırlı RİA kullanan tek eşli ve cinsel yolla bulaşan infeksiyon hikâyesi olmayan 20 olgu (Grup 1) ve LNG-IUS kullanan tek eşli ve cinsel yolla bulaşan infeksiyon hikâyesi olmayan 20 olgu (Grup 2) olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubu olarak daha önce bakırlı RİA ve LNG-IUS kullanım anamnezi olmayan ve hâlihazırda başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan 20 olgu kontrol (Grup 3) dâhil edildi. Çalışma ve kontrol gruplarının smear sonuçları karşılaştırıldı.

Hastaların servikal smearleri cervex-brush kullanılarak servikal external os üzerinde 3 defa saat yönünde ve 3 defa saat yönünün tersine olmak üzere çevrilerek alındıktan sonra lam üzerine yayılıp alkol ile fiske edilerek incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Tüm servikal smearler Papanicolaou boyası ile boyandı ve bu smearler patoloji laboratuvarındaki patologlar tarafından Bethesda 2001 sistemine göre değerlendirildi.

Smear alınırken; hastanın kanamalı olmadığına, en az üç gün içinde koitus anamnezinin olmamasına ve havanın kurutucu etkisini azaltmak için alınan materyalin hemen fikse edilmesine dikkat edilmiştir.

Anamnezinde cinsel yolla bulaşan hastalık, çok eşlilik veya son 2 yılda başka kontraseptif yöntem olarak hormonal veya rahim içi araç kullanım ve daha önce sitolojik anomali hikayesi ile klinik olarak muayenede servisit veya vajiniti tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olguların yaş, gravide, parite, doğum şekli gibi demografik bilgilerinin yanında kullandıkları kontrasepsiyon yöntemi, kullanım süreleri, kullandıkları RİA

tipi ve tercih nedenleri gibi klinik bilgiler standart bir form üzerinde dolduruldu ve bilgisayardaki PASW statistics 18 (Predictive Analytics SoftWare, Chicago, Illinois, SPSS Inc. August 2009) programı üzerindeki datasheet'e aktarıldı.

Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı değerler sayı ve % frekans, ortalama±SD olarak tablolar halinde verildi. Smear sonuçları ile kategorik yapıdaki demografik ve klinik özellikler, doğum şekli ve rahim içi araç kullanımı arasındaki ilişkiler Likelihood ratio ki-kare analizi ile incelendi. Ayrıca yine smear sonuçları ile sayısal yapıdaki özellikler arasındaki ilişkiler ise student t-testi ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P<0.05$ alınmıştır. Hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanılmıştır.

3-BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 olgunun yaş ortalaması $35,3\pm 7,39$ yıl idi. Kullanılan rahim içi araç süresi ortalama $39,8\pm 39,13$ ay idi. Olguların demografik özelliklerine ait değerler Tablo 6’da verildi.

Tablo 6 – Olguların demografik özelliklerine ait değerler

	Sayı (n)	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Yaş	60	35.3	7.39	21.00	48.00
Gravida	60	2.9	1.80	.00	9.00
Parite	60	2.36	1.28	.00	8.00
Abort	60	0.40	.81	.00	3.00
D&C	60	0.15	.51	.00	3.00
Ağırlık	60	71.9	14.15	45.00	110.00
Boy (cm)	60	1.60	.065	1.40	1.78
BMI (body mass index)	60	27.9	5.54	17.67	44.44
Kullanım süresi (ay)	40	39.8	39.13	3.00	144.00

Olguların doğum şekli, kronik hastalıkları, servikal operasyon, sigara, ailede malignite öyküsü, rahim içi araç kullanma nedeni ve smear sonuçları Tablo 7’de olguların demografik özelliklerin devamı şeklinde verildi.

Tablo 7 - Olguların demografik özelliklerin devamı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
--	----------	-----------

Doğum Şekli	Yok	2	3.3
	Vaginal doğum	42	70.0
	Sezaryen	9	15.0
	Vaginal doğum+sezaryen	7	11.7
Kronik Hastalık	Yok	51	85.0
	Diabetes Mellitus	1	1.7
	Hipertansiyon	2	3.3
	Guatr	1	1.7
	Migren	4	6.7
	Diabetes Mellitus+Hipertansiyon	1	1.7
Operasyon öyküsü (Serviks)	Yok	48	80.0
	Var	12	20.0
Sigara kullanımı	Yok	41	68.3
	Var	19	31.7
Aile öyküsü	Yok	51	85.0
	Serviks Kanseri	1	1.7
	Endometrium Kanseri	3	5.0
	Meme Kanseri	5	8.3
Kullanım nedeni	Yok	20	33.3
	Kontrasepsiyon	24	40.0
	Disfonksiyonel uterin kanama	16	26.7
Smear sonuçları	Klas 1	29	48.3
	Klas 2	27	45.0
	LGSIL	2	3.3
	ASC-US	1	1.7
	Atrofi	1	1.7

Rahim içi araç kullanım sonrası servikal smear incelemesinde aşağıdaki bulgulara ulaşıldı (Tablo 8).

Tablo 8 - Smear sonuçlarının rahim içi araç kullanımına göre dağılımı

		Klas 1		Klas 2		LGSIL		ASC-US		Atrofi		P
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)	
Rahim içi araç	Kontrol	11	55	9	45	0	0	0	0	0	0	0.10
	RİA	6	30	12	60	0	0	1	5	1	5	
	LNG-IUS	12	60	6	30	2	10	0	0	0	0	

Olguların 27'sinde Klas 2 inflamasyon belirlendi. Bunlardan 1 tanesinde Klas 2 aktinomiçes infeksiyonu (Bakırlı RİA grubu), 3 tanesinde Klas 2 kandida infeksiyonu tespit edilmiş olup bunların 1 tanesi rahim içi araç kullanmayanlarda (Kontrol grubu), 2 tanesi ise bakırlı RİA kullananlarda gözlemlendi. Ayrıca 2 olguda ise

klas 2 bakteriyal vajinoz gözlenmiş olup bunların 1 tanesi hiç rahim içi araç kullanmayanlarda (Kontrol grubu), 1 tanesi de bakırlı RİA kullananlarda ortaya çıktı.

Smear sonuçları bakımından her ne kadar kullanılan rahim içi araç tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da (P=0.10) Klas 1 sıklığının LNG-IUS kullananlarda, Klas 2 sıklığının ise bakırlı RİA kullananlarda daha fazla olduğu tespit edildi. LGSIL, ASC-US ve atrofi ise çok az sayıda gözlemlendi, hiçbir grupta HGSIL saptanmadı (Tablo 9).

Smear sonuçlarının dağılımı açısından doğum şekilleri arasında (Tablo 9) anlamlı bir farka rastlanılmadı (P=0.974).

Tablo 9 – Doğum şekilleri açısından smear sonuçlarının dağılımı

Kategori	Klas 1		Klas 2		LGSIL		ASC-US		Atrofi		P	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	N	(%)		
Doğum şekli	NP (n=2)	1	50	1	50	0	0	0	0	0	0.974	
	VD (n=42)	18	42.9	20	47.6	2	4.8	1	2.4	1		2.4
	CS (n=9)	5	55.6	4	44.4	0	0	0	0	0		0
	VD+CS (n=7)	5	71.4	2	28.6	0	0	0	0	0		0

NP: Nullipar, VD: Vajinal doğum, CS: Sezaryen, VD+CS: Vajial doğum+Sezaryen

Rahim içi araç kullananların kullanım sürelerine ait tanımlayıcı değerler Tablo 10’da verildi. Süreler karşılaştırıldığında bakırlı RİA kullanım süresinin anlamlı düzeyde daha uzun olduğu söylenebilir (P=0.001).

Tablo 10 - Rahim içi araç kullanım sürelerine ait ortalama değerler

Rahim içi araç	N	Ortalama	SD
RİA	20	58.6	45.4
LNG-IUS	20	21.1	18.3

Tablo 11 – Klas 1 ve Klas 2 smear sonucuna göre ortalama bakırlı RİA kullanım süreleri

Rahim içi araç	N	Ortalama	SD
Klas 1	18	28.1	28.4
Klas 2	18	50.9	44.2

Klas 1 ve Klas 2 smear sonuçlarına sahip bireylerin rahim içi araç kullanım süreleri karşılaştırıldığında smear sonucu Klas 1 çıkanlarda rahim içi araç süresinin daha kısa olduğu belirlendi ($P=0.05$), (Tablo 11). Bunun yanında kullanım süresinin 1 ay uzaması durumunda Klas 2 ıkma olasılığı yaklaşık 1.1 kat artmakta olduğu belirlendi.

3- TARTIŞMA

Biz çalışmamızda bakırlı RİA, LNG-IUS kullanım süresine göre oluşabilecek servikal değişiklikleri araştırdık. Bakırlı RİA kullanan grupta Klas 1, Klas 2, ASC-US, LGSIL, HGSIL tespit oranları sırası ile % 30 , % 60 , % 5, % 0, % 0; LNG-IUS kullanan grupta ise Klas 1, Klas 2, ASC-US, LGSIL, HGSIL tespit oranları sırası ile % 60 , % 30 , % 0, % 10, % 0 olarak saptandı. Atipik servikal sitolojik değişikliklerin hiçbirisi bakırlı RİA, LNG-IUS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (P=0.10). Bakırlı RİA kullanan, LNG-IUS kullanan ve hiçbir rahim içi araç kullanmayan olgu grubunda skuamöz kanser vakasına rastlanmadı. Klas 2 servikal smear sonucu daha çok bakırlı RİA kullananlarda görülürken, Klas 1 smear sonucu LNG-IUS kullananlarda görüldü.

Bakırlı RİA kullanımı kontrasepsiyonda, LNG-IUS hem kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalarda etkili yöntemlerden biridir. LNG-IUS günde 20 µg/gün levonorgestron salgılayan bir rahim içi araç sistemidir. Günümüzde korunma ve anormal uterin kanama tedavisinde yaygın olarak en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Her iki yöntem de uzun etkili kontraseptif etkili olduğu için sitolojik değişiklikler üzerindeki etkilerinin bilinmesi önemlidir.

Bakırlı RİA kullanımı sonucunda serviksin skuamöz ve kolumnar epitelinde atipik bulguları taklit eden sitolojik görünüme sebep olabilir (8). Bakırlı RİA kullanımına bağlı olarak vaginit gelişmesi ve normalde bulunmaması gereken dönemlerde smear'de endometrial hücre kümelerinin varlığı en sık görülen sitolojik bulgudur. Bu hücreler genellikle normal olmakla beraber hafif büyüme gösterip endometrial hiperplazi veya neoplazilerle karışabilir. Bakırlı RİA'nın endoservikal kanala uzanan kısmının irritasyonuna bağlı olarak endoservikal kanaldan dökülen endoservikal ya da immatür metaplastik hücreler HSIL'i taklit edebilirler ancak sayılarının azlığı ve nukleus sınırlarının düzenli oluşu nedeniyle SIL'den ayırtebilirler (8,77).

Usha ve ark. jinekolojide maligniteler ve bakırlı RİA için yaptığı çalışmada bakırlı RİA'nın karsinojenik etkisi hakkında kesin bir sonuca ulaşılammışlar ve 5 yıllık bakırlı RİA kullanımının servikal displazi veya kanser gelişimi için bir risk oluşturmadığı belirtilmiştir (78). Fiore ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bakırlı RİA kullanan kadınlarda OKS kullanan kadınlara göre servikal smear sonucu hafif

diskaryosis oranı daha fazladır (79). Fahmy ve ark. yapmış oldukları çalışmada bakırlı RİA kullanılan grupta infeksiyon oranının kontrol grubuna göre anlamlı bir farkla fazla saptandığı görülmüştür (77). Deborah L ve ark. ise RİA tipleri ve kullanım süreleri ile servikal kanser ilişkisi araştırmış ve bakır içeren RİA kullanımı ile servikal kanser riskinin anlamlı bir şekilde azaldığı ve uzun süreli bakırlı RİA kullanımının invazif servikal kanser gelişiminde koruyucu etkisininin olmadığı sonucuna varmışlardır (80). Lahteenmaki ve ark. servikal smear taramasında bakırlı RİA kullanıcıları ile LNG-IUS kullanıcıları arasında anormal smear sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir (52,62). Lessard ve ark. yapmış oldukları çalışmada LNG-IUS uygulanan 187 hasta 7 yıl süre ile takip edilmiş ve servikal sitopatolojik değişiklik ve vaginal flora açısından bir farklılık bulunmamıştır (81). Bizim çalışmamızda sitolojik değişiklikler açısından gruplar arasında fark tespit edilememiş olması gruplardaki olgu sayısının az olmasına bağlanabilir.

Bizim çalışmamızda bakırlı RIA kullananlarda ortalama kullanım süresi 58,6±45,4 ay; LNG-IUS kullananlarda ise ortalama kullanım süresi 21,1±18,3 ay olarak tespit edildi. Bakırlı RİA kullanan hastaların smear sonucu LNG-IUS kullanan hastaların smear sonucu ile karşılaştırıldığında bakırlı RİA kullananlarda daha fazla Klas 2 tespit edildi. Donders ve ark. yapmış oldukları çalışmada 1 ay ile 24 ay LNG-IUS kullanan toplam 286 hastada pap smearda vaginal flora değişikliği incelenmişler ve bakteriyel vaginosis, kandida vaginit, anormal vaginal flora açısından bir farklılık bulunmamıştır (82).

Bizim çalışmamızda 1 olguda ‘Klas 2 aktinomiçes’ (bakırlı RİA kullananlarda), 3 olguda ‘Klas 2 kandida’ olup bunların 1 tanesi rahim içi araç kullanmayanlarda, 2 tanesi ise bakırlı RİA kullananlarda gözlenmiştir. Ayrıca 2 olguda ise ‘Klas 2 bakteriyel vajinoz’ gözlenmiş olup bunların 1 tanesi hiç rahim içi araç kullanmayanlarda (kontrol grubu), 1 tanesi de bakırlı RİA kullananlarda ortaya çıktı. LNG-IUS kullanan grupta bakteriyel vaginosis, kandida vaginit görülmedi. Bizim çalışmamızdaki Klas 1 ve Klas 2 ile ilgili bulgular bakırlı RİA’nın kullanım süresinin LNG-IUS kullanan gruba göre daha uzun sürmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki atipik sitoloji bulgular açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen infeksiyon ile ilgili sitolojik değişikliklerin bakırlı RİA

grubunda daha fazla gözlenmesi, preiinvazif servikal lezyonların hemen hemen tamamının HPV infeksiyonu ile ilgili olması nedeniyle bakırlı RIA kullanımı ile HPV infeksiyonu ilişkisini ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

4- SONUÇ

Bakırlı RİA dünyada en yaygın olarak kullanılan uzun etkili, geri dönüşümlü doğum kontrol yöntemi iken LNG-IUS hem kontrasepsiyon hem de perimenopozal dönemde disfonksiyonel uterin kanamayı durdurma amacı ile kullanılan bir araçtır. Servikal patolojilerinin tanısında en sık kullanılan Pap smear ve kolposkopik muayenedir.

Biz çalışmamızda bakırlı RİA ve LNG-IUS kullanan olguları kullanım sürelerine göre smear sonuçlarını değerlendirdik. Bakırlı RİA ve LNG-IUS kullanım süresine göre oluşabilecek servikal değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P=0.10$).

Bakırlı RİA, LNG-IUS kullanım süresine bağlı olarak gelişebilecek servikal değişikliklerin tespiti için daha geniş ve ileri araştırılmaları ihtiyaç duyulmaktadır. Bakırlı RİA ve LNG-IUS uygulanacak kadınlara uygulanımı öncesi ve sonrası, 1 yıl ara ile smear yaptırmaları önerilmelidir. Ayrıca smear sonucu veya servikal görünümü nedeniyle gerekli görülürse kolposkopik muayene uygulanmalıdır.

5- KAYNAKLAR

- 1- Mc Gavigan J.C, Cameron I.T. The Mirena Levonorgestrel System. *Drugs of Today* 2003;39: 973-84
- 2- Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, ed. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St Louis: Mosby; 1997:285-92.
- 3- Jinekoloji, Prof. Dr. Turgay Atasü, Prof Dr. Sezai Şahmay, 2000 sf:689.
- 4- Gomel'in Jinekolojisi. Editörler: Prof.Dr. Erkut Attar, Dr. Barış Ata. Nobel tıp kitabevi, 2007; sf.99-135.
- 5- Pratap Kumar, Narendra Malhotra. *Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition*; 2006; 31-32, 409-422.
- 6- Kölükfızı Batmaz G, servikal sitolojileri anormal ve normal saptanan hastalarda yapılan HPV DNA testinin servikal intraepitelyal neoplazileri belirlemedeki önemi, Uzmanlık tezi, 2008.
- 7- Jinekoloji, Prof. Dr. Turgay Atasü, Prof Dr. Sezai Şahmay, 2000 sf:689.
- 8- Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürgen T; *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*; Güneş Kitabevi 2. Baskı; 2008; sf. 1103-1123.
- 9- Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papilloma virus DNA to cervicalcancer screening. *N Engl J Med*. 2003;348:489-490.
- 10- Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürgen T; *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*; Güneş Kitabevi 2. Baskı; 2008; sf. 975-985.
- 11- Buckley CH, Butler EB, Fox H: Cervical intra epithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1982;35:1-13.
- 12- Berek SJ, Adashi EY, Hillard AP; *Novak Jinekoloji*; 1998; 1.baskı; 435-458.
- 13- Atasü T, Aydınlı K; *Jinekolojik Onkoloji*; 1999; 2.baskı:178-259.
- 14- Disaia JP, Creasman TW; *Klinik Jinekolojik Onkoloji*; 2003; 6.baskı; 3-61.
- 15- Bedia Dinç, Seyyal Rota, Anıl Onan, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies. *Braz J Infect Dis* 2010;14(1):19-23.
- 16- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;119:1108-24.

- 17- Winkelstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidemiol.* 1977;106:257- 259.
- 18- Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2005;105:174-181.
- 19- Smith JS, Green J, Berrington DG, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.
- 20- Gomel'in Jinekolojisi. Editörler: Prof. Dr. Erkut Attar, Dr. Barış Ata. Nobel tıp kitabevi, 2007;sf.99-135.
- 21- Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM . Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer* 2006;120: 650-655.
- 22- Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virüs-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* November 2002; 94(21);1604-1613.
- 23- Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;41-6.
- 24- American Journal of Obstetric&Gynecologic March 2003. Meta-analysis of Pap smear sensitivity and spesifity.
- 25- Belinso J, Qiao YL, Pretorius Rea. Shanxi province cervical cancer screening study: a cross-sectional comparative tRIAl of multipl techniques o detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2001;83:439-444.
- 26- Apgar B, Zoschnick L, Wright CT. The 2001 Bethesda System Terminology. *Am Fam Physician* 2003;68:1992-1998.
- 27- Solomon D, Shiffman M, Tarone R. For the ASCUS/LSIL tRIAge Study for Cervical Cancer (ALTS) Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. Baseline resuts from a randomized tRIAl. *J Natl Cancer Inst.*2001;92:293-299.
- 28- Cates W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. *Sex. Transm. Dis.* 1999;26:2-7.

- 29-**Zur Hausen H. The role of viruses in human tumors. *Adv Cancer Res.* 1980;33:77-107.
- 30-**Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189:12–19.
- 31-**Te Linde's Operative Gynecology 9.Basım (Türkçe Basım) Edi. John A.Rock, Howard W. Jones, s 1231-1254.
- 32-**Doorbar J, Elston RC, Napthine S, et al. The E1E4 protein of human papillomavirus type 16 associates with a putative RNA helicase through sequences in its C terminus. *J Virol* 2000;74: 10081-95.
- 33-**Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;3:3-13.
- 34-**Ho GY, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-428.
- 35-**Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to dessication. *J Inf Dis* 1997;176:1076-1079.
- 36-**Woodman CB, Collins S, Rollason TP. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 2003;361:40-43.
- 37-**Eksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıtaş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce F. *Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi&İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji*, Ankara: Medical Network İnterepitelyal serviks, vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-1359.
- 38-**Wright TC Jr, Cox JT, Massa LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ.2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama* 2002;287:2120-2129.
- 39-**Schiffman M, Adriañza ME. ASCUS- LSIL TRIAge Study, Design, methods and characteristics of tRIAl participants. *Acta Cytol* 2000;44:726-742.


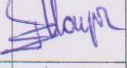
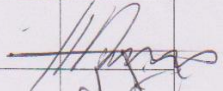
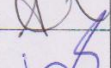

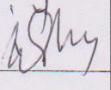

- 40-** Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A "see and treat" management for high-grade squamous intraepithelial lesion pap smears. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7:104-6.
- 41-** Thomas C, Wright Jr, L.Stewart Massad, Dunton C, Spitzer M, Wilkonson J.E, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics&Gynecology*. October 2007;346-355.
- 42-** Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224-9.
- 43-** Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:672-81.
- 44-** Şentürk M, Uzun süre RİA kullanan olgularda servikal sitolojik ve kolposkopik değişiklikler, Uzmanlık tezi, 2005.
- 45-** Jinekoloji, Prof. Dr. Turgay ATASÜ, Prof Dr. Sezai ŞAHMAY, 2000 sf:689.
- 46-** Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi, Prof.Dr. M. Nedim Çiçek, Prof.Dr. Cemalettin Akyürek, Doç. Dr. Çetin Çelik, Doç. Dr. Ali Haberal, 2004, sf:566.
- 47-** Farley TMM, Rosenborg Mj, Rowe PJ, et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1991; 330:785.
- 48-** Uzunçakmak C, menometroraji nedeniyle mirena uygulanan hastalarda uterin arter doppler usg, hemoglobin, hematokrit, pıhtılaşma parametrelerinin 1 yıllık değişimlerinin incelenmesi, Uzmanlık tezi, 2009.
- 49-** Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, ed. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St Louis: Mosby; 1997:285-92.
- 50-** Luukkainen T. Lahtenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990;22 (2):85-90
- 51-** Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5: 235-41

- 52-**Lahteenmaki P, Allonen H, Kulmala Y. Endocervical cytological smear abnormalities (Papanicolaou class III-IV) during use of levonorgestrel IUD and copper-IUD (Nova T). Leiaras Study Report 1991;1206-9.
- 53-**Nelson AL. Levonorgestrel intrauterine system: a first-line medical treatment for heavy menstrual bleeding. *Women's Health* 2010;6(3):347-56.
- 54-**Haberal A, Kayıkçıoğlu F, Güneş M, et al. Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system in menorrhagia: A one-year follow-up study. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2005,6(2):130-3.
- 55-**Krishnan M, Joo LK, Ismail G, Pheng NS, Mahmood NMZN, Noor SRJ. Management of menorrhagia. Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia. 2004:1-22.
- 56-**Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2007;86:749-57.
- 57-**Hurskainen R. Managing drug resistant essential menorrhagia without hysterectomy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2006;20(5):681-94.
- 58-**de Souza SS, Camargos AF, de Rezende CP, et al. A randomized prospective tRIAl comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Contraception* 2010;81:226-31.
- 59-**Samendra Nath Roy and Siladitya Bhattacharya, Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia, Department of obstetric and gynecology, Aberdeen, UK;2004.
- 60-**Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R, et al. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel releasing intrauterine system. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011;112:171-8.
- 61-**Günay T, Tüfekçi C, İter E ve ark. Atipisiz Basit Endometrial Hiperplazi ve Menoraji Tedavisinde Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Aracın (Mirena®) Etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007, 17:7-13.

- 62-** Günay T, Anormal uterin kanamalar ve atipisiz basit endometrial hiperplazilerde LNG IUS ile tedavi etkinliğinin araştırılması, Uzmanlık tezi, 2005.
- 63-** Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992;46:575-84.
- 64-** Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(6):487-90.
- 65-** French RS, Cowan FM, Mansour D. Levonorgestrel-releasing intrauterine system(Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1218-25.
- 66-** Sivin I, Stern J, Coutinho E. Prolonged intrauterine contraception: a seven year randomized study of levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and copper Tcu 380Ag IUDs. *Contraception* 1991;44:473-80.
- 67-** Pekonen F, Nyman T, Lahteenmaki P. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 660-4.
- 68-** Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:690-4.
- 69-** Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995;10:2390-4.
- 70-** Nilsson C, Allonen H, Diaz J. Two years experience with two LNG IUS and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Ferti Steril* 1983;39:187-92.
- 71-** Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76:969-73.
- 72-** McGavigan J.C, Cameron I.T. The Mirena Levonorgestrel System. *Drugs of Today* 2003;39:973-84.
- 73-** Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of

- dysmenorrhea associated with endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-8.
- 74-** Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
- 75-** Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;60:173-5.
- 76-** Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: A multicentre casecontrol study. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:909-14.
- 77-** Fahmy K, Ismail H, Sammour M, el-Tawil A, Ibrahim (1990) Cervical pathology with intrauterine contraceptive devices- a cyto-colpo-pathological study. *Contraception* 41:317-322.
- 78-** Usha K. Luthra, M.D. F.I.A.C. A.B. Mitra, Ph. D. , A.K. Prabhakar, M. Sc. S.S. Agarwal, M.Sc. P. Bhatnagar, M.Sc. The International Academy of Cytology 1980.
- 79-** Fiore N (1986) Epidemiological data, cytology and colposcopy in UID (intrauterine device), E-P (estrogen-progestogens) and diaphragm users. Study of cytological changes of endometrium UID related. *Clin EXP Obstet Gynecol* 13: 34-42.
- 80-** Deborah L Lasse, David A Savitz, Richard F Hamman, Anna E Baron, Louise A Brinton and Robert S Levines: *International Journal Epidemiology*, International Epidemiological Association 1991.
- 81-** Donders GG, Berger J, Heuninckx H, Bellen G, Cornelis A. Vaginal flora changes on Pap smears after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 2011 Apr;83(4):352-6.
- 82-** Lessard T, Simões JA, Discacciati MG, Hidalgo M, Bahamondes L. Cytological evaluation and investigation of the vaginal flora of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Contraception*. 2008 Jan;77(1):30-3.

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI**
DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL
RESEARCHES APPROVAL FOR APPLICATION

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI	“Levonorgestrel-releasing intrauterin sistem ve bakırlı rahim içi araçların kullanım süresi ile servikal sitoloji değerlendirilmesi”		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	Evaluation of the cervical cytology with duration of use of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and copper intrauterin devices		
	SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER)	Doç. Dr. İsmail Özdemir, Prof. Dr. Selahattin Kumru		
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS)	Dr. Nuray Yıldırım		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)		
ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)				
KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2011/187-D2		Tarih (Date:dd.mm.yyyy) : 25/08/2011	
			Düzeltilme Tarihi : 17/07/2012	
Doç. Dr. İsmail Özdemir ve Prof. Dr. Selahattin Kumru sorumluluğunda yapılmış tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.)				
Ünvanı/Adı/Soyadı (Members)	Uzmanlık Alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	Şerh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any])	İmza (Signature)
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi		
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi		
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---		

