



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**VULVAR LEZYON VE KLİNİK ŞİKAYETLERİ
OLAN HASTALARDA VULVAR BİYOPSİ VE
SERVİKAL CO-TEST SONUÇLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hatira BABASOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2023
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**VULVAR LEZYON VE KLİNİK ŞİKAYETLERİ
OLAN HASTALARDA VULVAR BİYOPSİ VE
SERVİKAL CO-TEST SONUÇLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hatira BABASOY

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hatira Babasoy'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “VULVAR LEZYON VE KLİNİK ŞİKAYETLERİ OLAN HASTALARDA VULVAR BİYOPSİ VE SERVİKAL CO-TEST SONUÇLARININ ARAŞTIRILMASI” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

(imza)

(imza)

(imza)

Tarih: __/__/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“VULVAR LEZYON VE KLİNİK ŞİKAYETLERİ OLAN HASTALARDA VULVAR BİYOPSİ VE SERVİKAL CO-TEST SONUÇLARININ ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hatira BABASOY;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hatira BABASOY



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, başta değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Abdulkadir Turgut,

Asistanlığımın ilk gününden beri tecrübeleri ve yol göstericiliğiyle bizlere büyük desteği olan, bana ve tüm asistan arkadaşlarıma eğitimimiz için her türlü kolaylığı sağlayan, hasta yaklaşımını her zaman örnek aldığım, sadece iyi bir doktor değil, iyi birer birey olmamız için çabalayan tüm hayatım boyunca emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim ve kendisini asla unutamayacağım çok değerli sevgili hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Reyhan Ayaz Bilir,

Asistanlığımın ilk zamanlarından beri hiç sıkılmadan yorulmadan asistanlığın sonuna kadar aynı enerjisiyle bize tüm cerrahi tecrübesini aktaran ve bizlere iyi bir cerrahi deneyim kazandırmak için çabalayan, tezime büyük katkı ve yardım eden çok kıymetli uzmanım Op. Dr. Oğuz Devrim Yardımcı'ya,

Eğitimime katkıda bulunan, çok şey danıştığım ve öğrendiğim, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, değerli uzmanlarıma ve uzmanlık eğitimimin başladığı günden beri yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, birlikte uyum içerisinde ve keyifle çalıştığım başta Dr. Eda Güner Özen ve eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm hemşirelere, teknisyenlere, personellere ve sekreterlere,

Ömrümün her döneminde yanımda olan, bugünlere ulaşabilmem için büyük fedakarlıklar yapan, sevgi, şefkat ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Rafiye, Mesleğimin ilk yıllarından itibaren gerek iyi günümde gerek kötü günümde her zaman yanımda olan benden desteğini esirgemeyen hayat yoldaşım, eşim Feyruz'a ve canlarım mutluluk kaynağım olan sevgili kızlarım Maryam ve Sara'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatira BABASOY

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ.....	iii
BİLGİLENDİRME.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. VULVAR ANATOMİSİ, EMBRİOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ	2
2.2. SERVİKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	4
2.3. VULVAR HASTALIKLAR	6
2.3.1. Vulvanın enfeksiyöz hastalıkları	7
2.3.2. Benign neoplazmlar	12
2.3.3. Prekanseroz vulvar lezyonlar	13
2.3.4. Vulvar maligniteler	15
2.4. MUAYENE.....	18
2.4.1. Kolposkopi	18
2.4.2. Biyopsi	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. MATERYAL ve METOD.....	22
3.2. İSTATİSTİK YÖNTEMLER.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR	52
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2. İNTİHAL RAPORU	

KISALTMALAR

AGC	: Atypical Glandular Cell (Atipik Glandüler Hücreler)
AIS	: Adenokarsinoma In Situ
ASC-H	: Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (Atipik Skuamöz Hücreler, HSİL Ekarte edilmemiş)
ASCUS	: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Önemi Bilinmeyen Atipik Skuamöz Hücreler)
CIN	: Servikal Intraepitelyal Neoplazi
DEVIL	: Diferansiye Ekzofitik Vulvar İntraepiteliyal Lezyon
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dVIN	: Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (Diferansiye Vulvar İntraepitelyal Neoplazi)
EAVLP	: Eroziv-Atrofik Vulvar Liken Planus
HPV	: Human Papilloma Virüs
HSIL	: High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüs Tip 1
HSV-2	: Herpes Simpleks Virüs Tip 2
ISSVD	: International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Araştırma Derneği)
LAP	: Lenfadenopati
LAST	: Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LS	: Liken Skleroz
LSİL	: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)
LSK	: Liken Simpleks Kronikus
Rb	: Retinoblastoma Protein
RT	: Radyo Terapi
SCJ	: Squamocolumnar Junction (Skuamokolumnar Bileşke)

TZ	: Transformation Zone (Transformasyon Zonu)
VIN	: Vulvar İntraepitelyal Neoplazi
VPL	: Vulvar Liken Planus
VSCC	: Vulvar Squamous Cell Carcinoma



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. 2006 Dünya kongresi uluslararası vulvovajinal hastalık araştırma derneği (vulvar dermatozların sınıflandırılması).....	6
Tablo 2.2. Premalign skuamöz lezyonların farklı sınıflandırmaları.	14
Tablo 2.3. Diferansiye vulvar intraepitelyal neoplazi ile yüksek dereceli intraepitelyal lezyon arasındaki karşılaştırma.....	15
Tablo 2.4. Uluslararası jinekologlar ve obstetrisyenler federasyonu vulvanın invaziv kanserin evrelendirilmesi.....	200
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı, betimsel istatistikleri.....	24
Tablo 4.2. Vulvar biyopsi patoloji özelliklerinin dağılımı.....	27
Tablo 4.3. Tedavi, sitoloji, HPV-DNA özelliklerinin dağılımı.....	30
Tablo 4.4. Demografik özelliklerin, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	32
Tablo 4.5. Tedavi, sitoloji, HPV-DNA özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	38

ŞEKİL LİSTESİ

Resim 2.1. Keyes punch.	19
Resim 2.2. Servikal biyopsi forsepsi.	19
Grafik 4.1. Menopoz durumu, betimsel istatistikleri.	25
Grafik 4.2. Şikayet özelliklerin, betimsel istatistikleri.	26
Grafik 4.3. Komorbidite özelliklerin, betimsel istatistikleri.	26
Grafik 4.4. Vulvar biyopsi patoloji özelliklerinin dağılımı.	28
Grafik 4.5. Vulvar biyopsi benign patoloji özelliklerinin dağılımı.	28
Grafik 4.6. Vulvar biyopsi premalign patoloji özelliklerinin dağılımı.	29
Grafik 4.7. Vulvar biyopsi malign patoloji özelliklerinin dağılımı.	29
Grafik 4.8. Tedavi özelliklerinin dağılımı.	30
Grafik 4.9. Servikal sitoloji özelliklerinin dağılımı.	31
Grafik 4.10. HPV-DNA özelliklerinin dağılımı.	31
Grafik 4.11. Yaş özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	33
Grafik 4.12. Menopoz süresi(yıl), ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	33
Grafik 4.13. Şikayet, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	34
Grafik 4.14. Gravida, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	34
Grafik 4.15. Parite, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	35
Grafik 4.16. Spontan vajinal doğum, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	35
Grafik 4.17. Sezaryan ile doğum, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	36
Grafik 4.18. Menopoz durumu, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	36
Grafik 4.19. Komorbidite durumu, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	37
Grafik 4.20. HPV-DN özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	39
Grafik 4.21. Servikal sitoloji özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	39
Grafik 4.22. Tedavi özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.	40

ÖZET

VULVAR LEZYON VE KLİNİK ŞİKAYETLERİ OLAN HASTALARDA VULVAR BİYOPSİ VE SERVİKAL CO-TEST SONUÇLARININ ARAŞTIRILMASI

Vulvar biyopsi, vulvanın benign, premalign ve malign karakterli patolojilerini tanımak ve ayırt etmek için yapılan bir patolojik tanı yöntemidir. Biz de bu çalışmada vulvar lezyon ve vulvar klinik şikayetler nedeniyle başvuran, vulvar biyopsi alınan ve servikal sitoloji ve HPV-DNA sonuçlarına bakılan olguların klinik ve demografik özelliklerini, sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz etmek ve patolojik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Bu retrospektif çalışma 01/01/2019 -31/12/2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalcın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde vulvar lezyon ve klinik şikayetleri ile başvuran ve vulvar biyopsi yapılan 492 hastanın tıbbi kayıtlarının dijital ortamda incelenmesiyle yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, yaş, menopoz durumu, obstetrik öyküleri, başvuru şikayetleri, komorbiditeleri, vulvar biyopsi patoloji sonuçları, biyopsi sonrası uygulanan tedaviler ve servikal sitoloji sonuçlarına ait veriler toplandı. Vulvar biyopsi patoloji sonuçları benign , premalign, malign lezyonlar olmak üzere 3 alt gruba ayrılarak bu verilerin hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri , uygulanan tedavi yöntemleri, hastaların servikal sitoloji ve HPV-DNA sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edildi. Vulvar klinik şikayetler nedeniyle vulvar biyopsi alınan ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane veri tabanından kayıtlarına ulaşılamayan ve eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik olmayan vulvovajinal kandidiyazis olguları ve vulvar kanser nüks olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu retrospektif kohort çalışmaya hastanemizde vulvar biyopsi yapılan 492 hasta dahil edildi. Verilerin vulvar biyopsi patolojik tanıları, servikal co-test sonuçları ve demografik bilgileri tarandı. Kadınların yaş ortalaması 46,16, menopoz süresi ortalaması 15,56'dır. Kadınların gravida sayısı ortalaması 1,68, parite sayısı ortalaması 2,20, spontan vajinal doğum sayısı ortalaması 2,37, sezaryan doğum sayısı ortalaması 1,41'dir. Kadınların %62'si premenopoz, %44'ünün şikayeti kondilom, %30,7'sinde komorbidite görülmüştür. En çok görülen %6,3 ile hipertansiyon ve diyabettir.

Kadınların %90,1'inin vulvar biyopsi patoloji sonucu benignedir. Bening sonuçlu kadınlarda en çok %25,5 oranla kondilom, %27,1 oranla skuamoz papillom, görülmüştür. Premalign sonuçlu kadınlarda en çok %31,6 le Lsil ve Hsil görülmüştür. Malign sonuçlu kadınlarda en çok %31,0 oranla SCC HPV belirsiz, %31,0 oranla SCC HPV ilişkisiz sonucu görülmüştür.

Kadınlarda en çok yapılan tedaviler %47,0 oranla koterizasyon, %29,3 oranla eksizyondur. Kadınların %88,2'sinin servikal sitoloji sonucu benign, %21,8'inin Hpv-DNA sonucu pozitifdir. Pozitif olanlarda %14,8 oranla HPV yüksek risktir.

Vulvar biyopsi patoloji grupları arasında yaş, menopoiz süresi, gravida, parite, spontan vajinal doğum sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Malign sonuçlu kadınlarda yaş (70,59), menopoiz süresi (25,68), gravida sayısı (4,25), parite sayısı (3,32), spontan vajinal doğum sayısı (3,38) daha yüksektir. İkili karşılaştırma Mann Whitney test sonuçlarına göre farkı yaratan grup Malign gruptur. Sezaryan ile doğum için fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

Vulvar biyopsi patoloji grubu ile menopoiz durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Malign sonuçlu kadınlarda postmenopoiz görülme oranı daha yüksektir (%79,4). Farkı yaratan grup malign gruptur. Test geçersiz olmakla birlikte Malign grupta komorbidite görülme oranı daha yüksektir.

Vulvar biyopsi patoloji grubu ile tedavi, HPV-DNA grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Benign sonuçlu kadınlardaki tedavi daha çok koterizasyon (%50,9), premalign sonuçlu kadınlardaki daha çok eksizyon (%38,9), malign sonuçlu kadınlardaki daha çok radikal vulvektomi ve inguinofemoral lenf nodu diseksiyonudur (%50,0). Benign sonuçlu kadınlarda HPV-DNA pozitifliği görülme oranı daha yüksektir (%22,8). Malign grubun tamamı negatiftir. Farkı yaratan grup malign gruptur. Servikal sitoloji için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$).

Vulvar klinik şikayetiyle ve vulvar lezyon olan hastalarda malignite sonuçlu en çok %31,0 oranla SCC HPV belirsiz, %31,0 oranla SCC HPV ilişkisiz sonucu görülmüştür. Vulvar klinik şikayetle ve vulvar lezyon ile başvuran hastalarda özellikle ileri yaş, postmenopozal, multiparite ve komorbidite olan olgularda vulvar biyopsi alınması önemlidir.

Anahtar Kelime: Vulvar biyopsi, vulvar kanserler, vulvar lezyon

ABSTRACT

A STUDY OF VULVAR BIOPSY AND CERVICAL CO-TEST RESULTS IN PATIENTS WITH VULVAR LESIONS AND CLINICAL COMPLAINTS

Vulvar biopsy is a pathological diagnostic method to recognize and differentiate benign, premalignant and malignant pathologies of the vulva. In this study, we aimed to analyze the clinical and demographic characteristics, statistical relationships between the results and to compare the pathologic results of patients who presented with vulvar lesions and vulvar clinical complaints, underwent vulvar biopsy and had cervical cytology and HPV-DNA results.

This retrospective study was conducted by examining the medical records of 494 patients who presented with vulvar lesions and clinical complaints and underwent vulvar biopsy in the Gynecology and Obstetrics Clinic of Istanbul Medeniyet University Prof. Dr. Süleyman Yalcın City Hospital between 01/01/2019 and 31/12/2022. Data on demographic characteristics, age, menopausal status, obstetric history, presenting complaints, comorbidities, vulvar biopsy pathology results, post-biopsy treatments and cervical cytology results were collected. Vulvar biopsy pathology results were divided into 3 subgroups as benign, premalignant and malignant lesions and statistical relationships between these data and patients' demographic characteristics, presenting complaints, treatment methods, cervical cytology and HPV-DNA results were analyzed. All patients who underwent vulvar biopsy due to vulvar clinical complaints and whose data could be accessed were included in the study. Patients whose records could not be accessed from the hospital database and patients with missing data were excluded. Non-chronic vulvovaginal candidiasis cases and patients with vulvar cancer recurrence were not included in the study.

This retrospective cohort study included 492 patients who underwent vulvar biopsy in our hospital. Data were collected from vulvar biopsy pathologic diagnoses, cervical co-test results and demographic information were screened. The mean age of the women was 46.16 years and the mean duration of menopause was 15.56 years. The mean number of gravida was 1.68, the mean number of parity was 2.20, the mean number of spontaneous vaginal deliveries was 2.37, and the mean number of cesarean sections was 1.41. 62% of the women

were premenopausal, 44% had condyloma as a complaint, and 30.7% had comorbidities. The most common comorbidities were hypertension and diabetes with 6.3%. Pathology results of vulvar biopsy were benign in 90.1% of women. In women with benign results, condyloma with 25.5% and squamous papilloma with 27.1% were most common. In women with premalignant results, LSIL and HSIL were most common with 31.6%. In women with malignant results, the most common results were SCC, HPV indeterminate with 31.0% and SCC, HPV unrelated with 31.0%. The most common treatments in women were cauterization with 47.0% and excision with 29.3%. Cervical cytology results were benign in 88.2% of the women and 21.8% had positive HPV-DNA results. Among those who were positive, 14.8% were at high risk. There was a statistically significant difference between the vulvar biopsy pathology groups in terms of age, duration of menopause, number of gravida, number of parities, and number of spontaneous vaginal deliveries ($p < 0.05$). Age (70.59), duration of menopause (25.68), number of gravida (4.25), number of parities (3.32), number of spontaneous vaginal deliveries (3.38) were higher in women with malignant results. According to the paired comparison Mann Whitney test results, the group that made the difference was the Malignant group. The difference was not significant for cesarean delivery ($p > 0.05$). There is a statistically significant relationship between vulvar biopsy pathology group and menopausal status ($p < 0.05$). Postmenopause was more common in women with malignant results (79.4%). The group making the difference is the malignant group. Although the test is invalid, the rate of comorbidity is higher in the malignant group. There is a statistically significant relationship between vulvar biopsy pathology group and treatment and HPV-DNA groups ($p < 0.05$). Treatment in women with benign results was mostly cauterization (50.9%), in women with premalignant results mostly excision (38.9%), in women with malignant results mostly radical vulvectomy and inguino-femoral lymph node dissection (50.0%). The HPV-DNA positive rate was higher in women with benign results (22.8%). The malignant group is all negative. The group that makes the difference is the malignant group. The association was not significant for cervical cytology ($p > 0.05$).

In patients with vulvar clinical complaints and vulvar lesions, the most common malignancy results were SCC, HPV indeterminate with a rate of 31.0% and SCC, HPV unrelated with a rate of 31.0%. It is important to perform vulvar biopsy in patients presenting with vulvar clinical complaints and vulvar lesions, especially in patients with advanced age, postmenopausal, multiparity and comorbidities.

Keywords: vulvar biopsy, vulvar cancers, vulvar lesion

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vulvar kaşıntı kadın doğum pratiğinde sik rastlanan bir bulgudur. Kaşıntı, lezyon, kitle, kondilom gibi şikayetler birlikte görülebilir. Rahim ağzı kanser tarama testleri premalign lezyonların belirlemek ve rahim ağzı kanseri insidansını azaltmasınada etkili olduğu gibi, vulvar kanserler ve premalign lezyonlar için de böyle bir tarama testi mümkün mü sorusu araştırılmıştır. Ancak vulvar patolojiler için tarama testi geliştirilmemiştir. Polikliniğe herhangi bir şikayet ile başvuran hastalarda vulvar muayene mutlaka yapılmalıdır. Özellikle rutin servikal sitoloji taramasına gelen hastalarda vulvar muayene gözden kaçırmamalıdır. Vulvar kanser olan kadınlarda semptomlar genellikle uzun yıllardır mevcut olmakla beraber hastaların bu şikayetleri göz ardı ettiği ve muayene için geç başvurduğu düşünülmektedir. Bu durum tanıda gecikmelere sebep olmaktadır. Vulvar intraepitelial neoplazma (VIN), vulvanın premalign bir lezyonudur ve son yıllarda özellikle kadınlarda 40'lı yaşlarda giderek artan bir sıklıkta görülmektedir. Şüpheli vulvar lezyonların araştırılmasında tanı için altın standart prosedür biyopsidir.

Vulvar biyopsi, vulvanın benign, premalign ve malign karakterli patolojilerini tanımak ve ayırt etmek için yapılan bir patolojik tanı yöntemidir. Biz de bu çalışmada vulvar lezyon ve vulvar klinik şikayetler nedeniyle başvuran, vulvar biyopsi alınan ve servikal sitoloji sonuçlarına bakılan olguların klinik ve demografik özelliklerini, sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz etmek ve patolojik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Üçüncü basamak bir hastane olan kliniğimizde benign, premalign ve malign vulvar patolojilerin histopatolojik sonuçlara göre insidanslarının bulunup, servikal sitoloji ile karşılaştırılıp hastaların klinik ve demografik özellikleri araştırılacaktır. Ulaşılan sonuçlarla vulvar biyopsi alma endikasyonlarının polikliniklerde atlanmaması, HPV ilişkili hem vulvar, hem servikal hastalıklar ve malign olma potansiyeli göz önünde bulundurularak doktorların dikkatinin arttırılması amaçlanmıştır. Ayrıca patoloji sonuçlarında malignite saptanan hastaların demografik özelliklerini kıyaslayarak doktorların bu mevzuda farkındalığını arttırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VULVAR ANATOMİSİ, EMBRİOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Vulva simfis pubisten perineal cisme kadar tüm yapıları içeren yapı olarak tanımlanır. Dışideki dış genital organlar erkekteki yapıların homologlarıdır. Labia majora skrotuma, labia minora ise penisin homologudur. Glans klitoris, klitoral gövde ve corpora cavernosa klitoris, erkekteki penis yapılarının homologlarıdır. Klitoris kaputu ve penis sünnnet derisi de aynı şekilde benzer kökenlidir. Labia majora vulvanın her iki yanında belirgin kabarıklık oluşturan kıl folikülleri, yağ bezleri ve ter bezleri olmak üzere deri ve uzantılardan oluşan bir yapıdır. Labia majora üstte mons pubiste devam eder ve round ligamentler labia majora üst sınırında sonlanır. Arkaya doğru labia majora posterior kommisurayı oluşturarak perieal cismin üzerini örterek birleşir. Pudental arterin yüzeysel dalları labiayı kanlanmasını sağlar, innervasyonu ise pudental, ilioinguinal, genitofemoral ve femoral kutanöz sinirlerin dalları sağlar. Labia minora klitoral frenulum ve klitoral kaputun yapısınada bulunur. Bu yapılar kıl folikülü içermez ancak bol miktarda yağ bezi ve ter bez içermektedir. Ayrıca apokrin bezleri perine ve perianal deride de bulunmaktadır (1). Mons pubis, pubis kemiğini kaplayan yumuşak yağ dokusudur. Mons pubisin alt kısmı, mons pubisi labia majoraya ayıran pudental yarık adı verilen bir fissür ile bölünmüştür. Labia majora ve labia minora interlabial sulkus adı verilen bir olukla ayrılır ve klitoral başlığı (prepusyum olarak da bilinen) yapığı oluşturmak için labia minora anteriorda birleşir. Vajinal giriş başlangıçta himen adı verilen ince bir zarla kaplıdır. Vestibül içinde Bartholin bezleri ve Skene bezleri bulunur. Erkeklerde bulboüretal bezlerin homologları olan Bartholin bezleri vajinal introitusun sağında ve solunda posteriorda yer alır. Bu bezler cinsel uyarılma sırasında vajinal kayganlığı sağlamak için mukus salgılar. Erkeklerdeki prostat bezinin homologları olan Skene bezleri, üretral meatusun sağında ve solunda bulunur. Bu bezler aynı zamanda cinsel uyarılma ile vajinal kayganlığı sağlayan sekresyonlar üretir. Ürogenital üçgenin apeksi anteriorda simfizis pubiste ve tabanı posteriorda iskiyal tüberositler arasında çizilen bir çizgi ile oluşturulur. Yukarıda bahsedilen dış yapıların altında, pubik rami arasında uzanan ve üretra ile vajina tarafından delinen fasyal ve musküler bir tabaka olan ürogenital diyafram yer alır. Ürogenital üçgenin kasları derin ve yüzeysel transvers perineal kaslar, klitorisin krurasını örten çift iskiokavernöz kasları ve vajinal introitusun her

iki yanında uzanan erektile vestibüler ampulleri örten bulbokavernöz kaslarından oluşur (2). Ürogenital diyaframın ince kaslarının yüzeyinde membranöz bir yağ birikintisi bulunur. Bu Colles fasyasıdır, simfiz üzerinden yukarı doğru ve inguinal ligamentin üzerinden karın ön duvarının Scarpa fasyasına kadar devam etmektedir (1). İnternal iliak arterin dalı olan internal pudental arterin obturator internus kası boyunca fasyal bir tünel olan Alcock kanalından geçerek perineal yapılarının kanlanması sağlar. Alcock kanalından çıkan internal pudental arter, ürogenital üçgenin anterioruna dallar gönderir. Mons pubise kan akışı femoral arterin bir dalı olan inferior epigastrik arterden sağlanır. Ürogenital diyaframdan venöz dönüş ve lenfatik drenaj internal iliak ve femoral venlere olur. Ürogenital üçgenin innervasyonu sakral pleksusun S2 ila S4 anterior liflerinden kaynaklanan ve internal pudental arter ve ven ile birlikte Alcock kanalı boyunca ilerleyen internal pudental sinirden inerve edilir. Ön dallar dış genital bölgeyi besler. Mons pubis ve anterior labia inguinal kanal boyunca ilerleyen ve yüzeysel inguinal halkadan çıkan lomber pleksustan ilioinguinal ve genitofemoral sinirler tarafından innervasyonu sağlanır. Klitoral ereksiyondan sorumlu visseral efferent sinirler pelvik splanknik sinirlerden kaynaklı ve ürogenital diyaframdan geçerken üretra ve vajina ile birlikte dış genital bölgeye ulaşır (2). Gebeliğin 8. haftasında erkek ve dişilerin dış genital organları ürogenital sinüsten (pelvik ve fallik kısımlara ayrılır), genital tüberkül veya fallustan, ürogenital kıvrımlardan ve labioskrotal şişliklerden gelişmeye başlar. Klitorisin korpora kavernosası, prepusyum ve glans klitoris fallustan oluşur. Dişilerde bu yapılar erkeklerde olduğu kadar büyük değildir, fakat erken evrelerde klitoris uzunluğunu erkekteki homolog yapısının uzunluğunu aşar (3). Vestibülüm vajina, labia minora, vestibüler bulbuslar ve dişî korpus spongiosum, ürogenital sinüsün pelvik ve fallik kısmından ve birleşemeyen ürogenital kıvrımlardan oluşur. Labioskrotal şişlikler birleşmez ve labia majorayı oluştururlar (4). Kadınlarda ürogenital sinüsün pelvik kısmı aşağı doğru inerek fallik kısım ile birleşip vajinal ve üretral giriş olarak dışa açılır. Erkek ve kadın genital organları arasındaki temel fark, ürogenital kıvrımların füzyonunun olmamasının bir sonucu olarak dış üretranın dışide gelişmemesidir (3). Labia majora tüm kutanöz yapıları içeren keratinize deri ile kaplıdır: kıl folikülleri, sebace bezler, apokrin bezler ve ter (ekrin) bezleri. Labia minora, vestibüler yüzeylerinde keratinize olmayan tabakalı skuamöz epitel ile kaplıdır, ancak lateral taraflarında ince bir keratinize tabakası bulunur. Deri ekleri genellikle yoktur, ancak bazen hem ter hem de yağ bezlerine rastlanır. Bartholin bezinin diğer adı majör vestibüler bezdir ve tubuloalveolar bir yapıya sahiptir. Mukus salgılayan kolumnar hücrelerden oluşan asinüslerden ve transizyonel epitel ile kaplı kanallardan oluşur. Minör vestibüler bezler basit tübüler tiptedir ve mukus salgılayan bir kolumnar epitel ile kaplıdır. Skene veya periüretral bezler erkek prostat bezinin analogudur.

Skene bezleri psödomembranoz mukus salgılayan kolumnar epitel ile döşeli, kanalları ise transizyonel tip epitel ile kaplıdır. Vulvar lenf damarlarının çoğu yüzeysel inguinal lenf nodlarına drene olur, ancak klitoristen olan lenf drenajı doğrudan derin zincire boşalır (5).

2.2. SERVİKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Uterin serviks, endometriyal kavite ile vajina arasında kanal görevi yapan tübüler bir yapıdır. Üst kısmı uterus ile devamlılık gösterir. Serviksin alt kısmı vajinaya doğru çıkıntı yapar. Servikal kanal internal osta endometrial boşluğa ve eksternal osta vajinaya açılır. Ortalama 3 cm uzunluğunda ve birkaç milimetre genişliğinde olan servikal kanal, uterus boşluğunu vajina ile birleştirir (6). Dış servikal os nullipar hastalarda küçük, yuvarlak ve merkezi yerleşimdedir. Multipar kadınlarda ise transvers bir yarık şeklindedir. Ektoserviks, serviksin vajinaya doğru çıkıntı yapan yüzeyidir. Endoservikal kanal glandüler epitel ile kaplıdır. Bu epitel menarş sonrasında vajinada bulunan asidik ortama maruz kalma nedeniyle ektoservikte çok katlı skuamöz epitele dönüşür. Endoservikal kanal ise kolumnar epitel ile kaplıdır. Skuamoz epitel ile kolumnar epitelin birleştiği yere skuamokolumnar bileşke (SKB) denir. Kolumnar epitelin metaplastik skuamoz epitele dönüştüğü alan transformasyon zonu olarak bilinir (7). Bu alan serviksin displazi ve malign transformasyona en duyarlı kısmıdır (8). Sagittal eksende serviks, mesane ve rektum arasında yer alır. Serviksin posterior tarafı pelvik posterior cul-de-sac'ın (Douglas kesesi) anterior kısmının bir parçasını oluşturur. Serviks ve vajinayı çevreleyen lateral ve posterior doğru S2-S4 sakral vertebralara doğru uzanan uterosakral ligamentler ve alt uterin segment, serviksten lateral pelvik duvarlara doğru uzanan kardinal ligamentler tarafından desteklenir. Serviksin kanlanması uterin arterin inen bir dalından gerçekleşir. Lenfatik drenaj parametrial nodlara, daha sonra presakral, common iliak ve paraaortik lenf nodlarına sekonder drenaj ile obturator, internal iliak ve eksternal iliak nodlara olur. İnervasyon ise presakral pleksusun terminal bir parçası olan Frankenhäuser pleksustan yapılır. Yaklaşık olarak döllenme sonrası 54. günde, çift müllerian kanallar birleşir ve uterus korpusu, serviks ve üst vajinanın öncüsü olan uterovajinal kanalın oluşmasını sağlar. Müllerian tüberkül olarak adlandırılan uterovajinal kanalın kaudal ucu ürogenital sinüsle buluşmak için aşağı doğru göç eder ve sonunda vajinal orifis ve himen oluşur. Rahim ağzı kanseri tarama testleri sayesinde, premalign lezyonlar tespit edilerek serviks kanseri gelişmeden önce tedaviyi mümkün hale getirir. Taramada HPV testi, servikal sitoloji (Pap smear testi) veya iki testin bir kombinasyonu (ko-test) kullanılır. Servikal sitoloji örneği almak için çeşitli aletler mevcuttur. Bunların arasında spatula, süpürge şeklinde fırça ve endoservikal fırça mevcuttur.

Smear için spatula ve ayrı bir endoservikal fırça kullanması mümkün, tek başına bir spatulayla kıyaslanınca endoservikal fırça ile alınan örkelemede daha fazla endoservikal hücre içeren bir numune elde etmek mümkündür (9). Süpürge şeklinde fırçanın endoservikal kanala sokulan daha uzun ve sert merkez kılları mevcuttur. Fırçanın rotasyon esnasında ektoserviks yüzeyine doğru yayılan daha kısa sert kılları yandan sarılmıştır. Süpürge şeklinde fırça daha yaygın kullanılır ve sıvı bazlı Pap testi için özellikle tercih edilir (10). Servikal sitoloji için numune hazırlamanın iki yöntemi vardır: sıvı bazlı Pap smear ve konvansiyonel Pap smear. Serviksten alınan örneklerde HPV DNA'sına bakılması mümkündür. 200'den fazla HPV tipi vardır, yaklaşık 40 tipinde anogenital epitel için spesifiktir ve malign değişikliğe neden olma potansiyelleri mevcuttur (11). HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler sadece düşük dereceli lezyonlara (CIN 1) ve benign genital siğillere neden olurlar (12),(13). Yüksek dereceli lezyonlar (CIN 2,3) ve invaziv kansere ilerleme ile güçlü bir şekilde ilişkili olan tipler 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleridir. Düşük dereceli lezyonların %25'inden, yüksek dereceli lezyonların %50- 60'ından, tüm servikal kanserlerin %70'inden HPV 16 ve 18 tipleri sorumlu tutulmaktadır (14) (15). HPV cinsel temas yoluyla bulaşır. Cinsel ilişki olmayan hastalarda serviks kanseri ve premalign lezyonlar neredeyse hiç görülüyor (16). Aktif olarak replike olan HPV, nükleer genişleme, multinükleasyon, hiperkromazi ve perinükleer sitoplazmik berraklık gibi karakteristik hücresel değişiklikler oluşturur (17). Bu değişiklikler hastanın ilk enfekte olmasından ortalama iki ila sekiz ay sonra ortaya çıkar. Bu sitolojik bulgular aynı zamanda düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (LSIL) ve önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücrelerin (ASC-US) sitolojik özellikleridir, bu nedenle LSIL ve HPV-pozitif ASC-US aktif HPV enfeksiyonunun sitolojik bulguları olarak kabul edilebilir. HPV epitelyotropiktir, virüs ya sitoplazmada kalabilir ya da konak genomuna entegre olabilir. HPV'nin epizomal entegre olmadığı durumda düşük dereceli bir lezyon gelişebilir. Virüs insan genomuna entegre olduğunda, yüksek dereceli lezyonlar ve kanser oluşabilmektedir (18). Konak genomuna viral entegrasyon E6 ve E7'nin transkripsiyonel regülasyonunun kaybına ve bu onkoproteinlerin aşırı ekspresyonuna neden olur (19). HPV E6 proteini p53'e bağlanır ve hücre bozulmayı indüklerken, E7 retinoblastoma proteini (Rb) ile etkileşime girerek hücre döngüsü progresyonunun artmasına neden olur (20). Servikal sitolojinin raporlanmasına yönelik terminoloji 1988 yılında Bethesda Sistemi ile standardize edilmiştir (21). Bu sistem birkaç kez revize edilmiştir (22) (23). Servikal skuamöz intraepitelyal lezyonlar (SIL) şu şekilde raporlanır:

1. Önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS)
2. Atipik skuamöz hücreler, HSİL ekarte edilmemiş (ASC-H)

3. Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL).
4. Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL).
5. Skuamöz hücreli karsinom.

Glandüler lezyonlar şu şekilde rapor edilir:

1. AGC
2. AGC, neoplazi lehine
3. Adenokarsinoma in situ (AIS)
4. Adenokarsinom

2.3. VULVAR HASTALIKLAR

Vulvar deri ve mukozanın nonneoplastik epitelyal hastalıklarına klinik pratikte sıklıkla rastlanır. Histolojik bir sonuç ortaya koymak için biyopsi yapılmadan tanı koymak zordur ve son 25 yılda terminolojide yapılan çok sayıda değişiklik klinik yönetim konusunda karışıklığa yol açmaktadır. Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Araştırma Derneği (ISSVD) tarafından 2007 yılında yayınlanan güncel sınıflandırma kılavuzu aşağıdaki Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. 2006 Dünya kongresi uluslararası vulvovajinal hastalık araştırma derneği (vulvar dermatozların sınıflandırılması).

Patolojik Alt Grup	Klinik Korelasyon
Spongiotik patern	Atopik dermatit Alerjik kontakt dermatit İrritan kontakt dermatit
Akantotik patern	Psoriasis Liken simpleks kronikus Primer (idiyopatik) Sekonder (diğer vulvar hastalıkların üzerine eklenmiş)
Likenoid patern	Liken skleroz Liken planus
Dermal homojenizasyon/skleroz paterni	Liken skleroz
Vezikülobüllöz patern	Pemfigoid, sikatrisyel tip Lineer IgA hastalığı
Akantolitik patern	Hailey-Hailey hastalığı Darier hastalığı Papüler genitokrural akantoliz
Granülatöz patern	Crohn hastalığı Melkersson-Rosenthal sendromu
Vaskülopatik patern	Aftöz ülserler Behçet hastalığı Plazma hücreli vulvit

Vulvar dermatitler: Vulvar dermatit vulvanın yaygın inflamatuvar bir hastalığıdır. Vulva şikayetlerin önemli bir kısmı bu hastalıklarla ilgilidir (24) (25). Vulvar dermatiti olan hastalar sıklıkla kronik iritasyon veya kaşıntı şikayetleri ile karşılaşılır ve bu durum yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler. Vulvar dermatit etyolojisi genellikle iki gruba ayrılmaktadır: endojen (atopik dermatit, seboreik dermatit) ve eksojen (irritan veya alerjik kontakt dermatit) olarak ayrılmaktadır.

Atopik dermatit: Nongenital bölgelerde atopik dermatiti olan kadınlarda, labial kıvrımlarda, perianal ve gluteal bölgede eritem oluşumu muhtemelen atopik vulvar dermatiti göstermektedir. Fakat bu gibi durumlarda, irritan veya alerjik kontakt dermatitin komplike edici bir faktör olarak ekarte edilmesi önemlidir (26).

İritan ve alerjik kontakt dermatit: Vulvar dermatitin en yaygın nedenleri sabunlar ve diğer kişisel hijyen ürünleri, mendiller, deodorantlar, ter ve idrar gibi irritanlarla tekrarlayan temas. İritanlara maruz kalmak dermatitin ilk nedeni olsa da, alerjenlere karşı sekonder sensitizasyon da meydana gelebilir. Topikal kortikosteroidlere karşı temas alerjisi de vulvar dermatitin göz ardı edilmemesi gereken önemli bir nedenidir (27). Kaşımadan kaynaklanan ekzoriyasyonlar yaygındır ve labial kıvrımlar boyunca fissürler mevcut olabilir. Bu lezyonlar mantar veya bakterilerle (örn. Staphylococcus Aureus, Streptococcus Pyogenes veya Escherichia Coli) sekonder enfeksiyonla komplike hale gelebilir. Tekrarlayan yoğun kaşıntı vulvar derinin kalınlaşmasına ve liken simpleks kronikus hastalığına neden olur.

2.3.1. Vulvanın enfeksiyöz hastalıkları

Genital herpes: Genital herpes simpleks tüm dünyada yaygın olarak görülen ve cinsel yolla bulaşan bir virüs enfeksiyonudur. Bu enfeksiyonların çoğuna herpes simpleks virüs-2 (HSV-2) neden olur, ancak herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) de klinik olarak benzer bir hastalık oluşturur ve HSV-1'in neden olduğu genital hastalık insidansı artmaktadır. Genital HSV enfeksiyonunun primer dönemi ateş, halsizlik, baş ağrısı, ağrılı genital lezyonlara ek olarak, şiddetli dizüri bulguları ile izlenebilir. Genital HSV'nin ilk atağını yaşayan tüm hastalar antiviral tedavi ile tedavi edilmelidir (28). Yeni başlayan genital HSV'de semptomlar başlangıçta hafif olsa bile ciddi genital ülserasyonlarla seyreden uzun süreli bir hastalığa neden olabilir. Oral antiviral tedavi, hastalığın süresini ve şiddetini belirgin olarak azaltmaktadır (29), (30).

Molluskum contagiosum: Molluscum contagiosum bir DNA poxvirus enfeksiyonudur, yetişkinlerde genellikle anogenital bölgede, mons pubis ve iç uyluklarda görülür. Seksüel geçişli hastalıktır. Molluskum contagiosum lezyonlar sert, düzgün, deri

renginde, beyaz veya kırmızı renkle 2-3 mm çapında kubbe şeklinde papüllerdir. Lezyonların önemli bir özeliği merkezinde peynirimsi bir tıkaç içeren çukurluk bulunmasıdır. Lezyonlar kaşıntılıdır kabuklanır ve iltihaplanır. Gerekğinde traşlama biyopsi yapılarak histolojik inceleme klinik tanıyı doğrulayabilir. Bir molluskum contagiosum lezyonunun hematoksilin ve eozin boyaması tipik olarak keratinositlerin eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (molluskum cisimcikleri veya Henderson-Paterson cisimcikleri) histopatolojik olarak görülebilir (31).

Sifiliz: Sifiliz etkeni Gram negatif spiroket olan Treponema Pallidum'un neden olduğu seksüel geçişli hastalıktır. Vakaların çoğu cinsel yolla bulaşır; daha az sıklıkta vajinal doğumdan sonra anneden yenidoğana geçmesidir. Sifilizin dört temel evresi mevcut: birincil, ikincil, latent ve tersiyer evre. Birincil evrede ilk lezyon, doğrudan temas sonrası 20-30 gün içinde labiumda ortaya çıkan bir şankrdir. Lezyon ağrısız, sertleşmiş, kenarları kabarık bir ülser şeklinde görülür. Şankr genellikle tektir ve hasta bağışıklık sistemi baskılanmamışsa 1-4 hafta içinde yara izi bırakmadan iyileşir. Şankrın ortaya çıkmasından 3-4 gün sonra lenfadenopati gelişiyor. Lenf nodları genellikle ağrısız, yumuşak ve mobildir. **Gonore:** Vulvanın akut gonore semptomları seksüel temastan birkaç gün sonra ortaya çıkabilir, genellikle semptomlar hafif ve gözden kaçabilir. Hasta idrar yaparken yanma, sık sık idrar yapma, lökore ve vestibülde kaşıntı yaşayabilir. Bununla birlikte, bir sonraki adet dönemine veya kısa bir süre sonrasında gelişen akut salpenjit gonore enfeksiyonu düşündürmektedir. Dış genital organların muayenesinde irinle kaplı bir vestibül ve üretra ile **Şankroid:** Şankroid etkeni gram-negatif bir kokobasil olan Haemophilus ducreyi'nin neden olduğu seksüel geçişli hastalık. Klinik olarak lezyonlar eritemli papül ve püstül grupları şeklinde ortaya çıkar ve bunlar rüptüre olarak tekli veya çoklu küçük ağrılı ülserler oluşturur. Hastalarda tek taraflı ağrılı inguinal lenfadenopati izlenmektedir. Tedavi edilmezse, lenf düğümleri eksüdayı drene eden bir fistül ile süpüratif hale gelir (32).

Granüloma inguinale: Granüloma inguinale (diğer adıyla Donovanoz), hücre içi gram negatif bir basil olan Klebsiella granulomatis'ten (Calymmatobacterium granulomatis) kaynaklanmaktadır. Hastalık vulva, vajen veya servikste ağrısız papüller veya nodüller şeklinde ülserle oluşturulmaktadır. Lezyonlar ciddi vakalarda genişleyebilir ve genital bölgede şekil bozukluğuna neden olabilir (33).

Lenfogranuloma venereum: Gram negatif hücre içi bir patojen olan Chlamydia trachomatis'in neden olduğu, lenfatik sistemin tutulduğu ve genital ülserlerle karakterize cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır (34). Lezyonlar vulvar mukoza ve komşuluğundaki cilt üzerinde izlenir. Bu lezyonlar genellikle asemptomatik küçük papül veya herpetiform

ülserler şeklindedir. İnokulasyon yerine göre ilk bulgu üretrit, proktit veya servistte olabilir. Spontan iyileşmeden sonra lenfadenoati (LAP) ve sistemik semptomlar ile karakterize olan ikinci aşama başlar. LAP genellikle tek taraflı olup primer lezyonun drene olduğu lenf nodlarında görülür (35). Tek taraflı ağlılı LAP oluşabilir ve nodlar rüptüre olarak drene olabilir.

Bartolin kisti ve absesi: Bartolin kanal orifislerin tıkanmasıyla oluşan Bartholin bezi kistleri en sık görülen vulvar kitledir (36). Bu kistler tedavi edilmez ise apselere dönüşebilir. Bartholin bezi apseleri bezle sınırlıdır ve vulvada başka bir yere yayılmaz. Bartholin bezinin başlıca fonksiyonu vajinal ve vulvar kayganlığı oluşturmak için mukus salgılamaktır (37). Bartholin bezi gövde müsinöz asini, kanal transizyonel epitel ve orifis skuamöz epitel tipinden oluşur (38). Bartholin kanalının orifisi tıkanması ile, bez tarafından üretilen mukus birikir ve tıkanıklığın proksimalinde kistik dilatasyona yol açar. Tıkalı bir Bartholin kanalı enfekte olması ile Bartolin absesi oluşturabilir. Başlangıçta Bartholin apselerinin polimikrobiyal enfeksiyonlar olduğu düşünülürken (39), sonraki çalışmalar en yaygın patojenin Escherichia coli olduğunu göstermiştir (40) (41). Bartholin bezinin benign tümörleri çok nadir görülür ve nodüler hiperplazi, adenomlar ve hamartomları içerir. Klinik olarak Bartholin bezinin benign tümörlerin önemi minimaldir ve eksizyonu küratiftir (42). Bartholin kisti veya apsesinin tanısı klinik olarak ve fizik muayene bulgularına dayanmaktadır. Bartholin bezi veya başka bir vulvar bölgede mevcut olan lezyon yada kitle malignite şüphesi taşıyorsa her yaştaki hasta için biyopsi yapılması gerekir. Bartholin bezinin kist veya apsesinin birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Genellikle kanalı açık tutmak, kist veya apse içeriğinin sürekli drenajına izin vermek ve nüks riskini azaltmak için insizyon ve drenaja ek bir yöntemle (örneğin, Word kateteri, marsupializasyon) kombine edilebilir. Daha az kullanılan teknikler arasında gümüş nitrat ve Jacobi halka kateteri yerleştirilmesi yer almaktadır. Semptomatik Bartholin kisti veya absesi olan yaklaşık 700 hastayı içeren sekiz randomize çalışmanın meta-analizinde, hiçbir spesifik cerrahi müdahale hastalığın nüks etmesini engellenmesinde daha etkili olmadığını göstermektedir (42). Kesin tedavi Bartholin bezi ve kanalının eksizyonudur.

Epidermal kistler: Epidermal kistler, epidermis içinde bulunan intradermal veya subkutan tümörlerdir. Keratinize yassı epitelin invajinasyonu sonucu oluşurlar. Epidermal kistler, başta yüz, gövde, ekstremiteler ve saçlı deri olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde yerleşebilir, ancak nadiren vulvada lokalize olurlar (43). Vulvar epidermoid kistlerinin sıklıkla klitoral bölgede ve labia majorada lokalize olduğu bildirilmiştir (44). Vulvar epidermal kistleri sıklıkla multikistikdir, genellikle yavaş büyürler ve çapları 5 mm

olunca büyümeleri durur (45). Histopatolojik tanı vulvar kistleri diğer vulvar lezyonlardan ayırır. Büyük bir vulvar kistin tedavisi için kitlenin total eksizyonu iyi bir yaklaşımdır.

Nuck kanalı kisti: Uterusun round ligamenti bir ucunda uterus kornusuna bağlanarak inguinal kanal içersinden geçip ipsilateral labia majoraya bağlanır. Round ligament, inguinal kanalda intraabdominal periton “Nuck kanalı” olarak bilinen bir parietal periton yapıları ile cep şeklinde ilerler. Yaşamın ilk yıllarında bu periton yapılar kapanır. Periton kesesinin tam kapanmaması nedeniyle indirekt inguinal herniye veya Nuck kanalının hidroseline neden olur. Kadınlarda çok nadir görülen bir durumdur (46). Nuck kanal kist tedavisi cerrahidir. Açık veya laparoskopik cerrahi yapılabilir (47).

İmperfore himen: Vajinal lümen ürogenital sinüsten hymenal membran ile ayrılır.. İmperfore himen, kadın genital traktının en yaygın obstrüktif lezyonlarından biridir. Yenidoğanlarda şişkin bir introitus görünümünde imperfore hymen tanısı konulabilir. Yenidoğan döneminde tanı konulmazsa bu vakalar genellikle menarşe kadar asemptomatik kalır. Menarş yaşında olan kız çocukları, karın veya pelvik sıklik ağrı ve amenore şikayeti ile başvurabilirler. Muayenede hymenal membran mavimsi bir renk şeklinde ve birikmiş menstruasyon kan (hematokolpos) nedeniyle prolabe şeklinde görülüyor. Tanı için yalnız muayene yeterli değil, obstrüksiyon seviyesini belirlemek için translabial veya transperitoneal ultrason kullanılması gereklidir (48). Tedavi cerrahi olarak himenal açıklık sağlanmalıdır.

Liken simpleks kronikus: Liken simpleks kronikus her yaşta kadınlarda görülür, ancak reproduktif yaşta ve menopoz sonrası dönemde daha sık görülür. Liken simpleks kronikus kronik egzamatöz bir hastalıktır ve bu hastalığa maruz kalan kadınların çoğunda atopik dermatit öyküsü de mevcuttur. Vulvada en sık tutulan yerler arasında labia majora, interlabial kıvrımlar, labia minörün dış kısımları ve klitoristir. Liken simpleks kronikus lezyonları genellikle lokalize, kabarık ve iyi sınırlıdır. Hiperkeratoz derecesi hafif olduğunda vulva genellikle koyu kırmızı görünür ve hiperkeratoz ilerledikçe kalınlaşmış ve kösele gibi görünebilir. Kalınlaşma, fissürler ve ekzoriyasyonlar dikkatli bir değerlendirme yapılmalı çünkü karsinom da aynı özellikleri göstermekte olup, bu nedenle doğru tanıyı belirlemek için biyopsi yapılması gerekiyor. Biyopsi sonucu hiperkeratoz ve akantoz tespit edilir. Dermis içinde sıklıkla değişen sayıda lenfosit ve plazma hücresi içeren enflamatuvar bir reaksiyon mevcuttur (49).

Liken sklerozis: Liken sklerozis (LS) vulvanın en yaygın liken hastalığı olan eskiden liken sklerozis et atrofikus adı verilen vulvar hastalıktır. Genel insidans ve prevalans bilinmemekle birlikte, Leibovitz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, huzurevinde kalan

yaşlı kadınlar arasındaki liken sklerozis prevalansının 1/30 olarak bildirmişlerdi. Bu popülasyondaki ortalama yaş 82 olarak tespit edildi, hastaların %88'inin tekerlekli sandalye kullanıcısı olduğu ve %86'sının inkontinans hastaları olduğu bildirilmiştir (50). Nedeni bilinmemekle birlikte, hastalarda genellikle geceleri şiddetli olan yoğun kaşıntı görülmektedir. Labia minora labia majoraya neredeyse yapışmış, klitoral frenulum genellikle yok olmuştur ve klitoral başlık klitorisin glansına yapışık halde bulunur. Kolposkopik muayenesinde vulvada anormal beyazlık görülür. Lezyondan etkilenen deri kalınlaşmıştır ve elastikiyetini kaybetmiştir. Hastalığın ilerlemesi ile vulvanın ciddi şekilde küçülmesine ve vajinal introitusun kapanmasına neden olabilir. Dermal skarlaşmanın sonucunda perine beyaz ve kırışıktır. Sigara kağıdı derisi olarak bilinen bu değişiklik kolposkopik incelemede görülür. Klitoral skar oluşumu klitoral fimoza neden olur (51). Liken sklerozusun mikroskobik özellikleri arasında hiperkeratoz, rete-peg epitel tabakasının kalınlaşması ve düzleşmesi, bazal hücre tabakasının sitoplazmik vakuolizasyonu ve folikülerde tıkanıklık yer alır. Dalziel tarafından yapılan bir çalışmada, liken sklerozuslu 44 kadın cinsel disfonksiyon açısından değerlendirilmiştir. Kadınların 19'u bir şekilde cinsel disfonksiyon yaşamıştır. Disparoni ve cinsel ilişki sıklığında azalma %80 oranında kaydedilmiş, orgazmik disfonksiyon %50 oranında bulunmuştur. Lokal steroidler bu hastaların üçte ikisinde cinsel disfonksiyonunu iyileştirmiştir. Kohn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, jinekoloji, vulvar ve dermatoloji kliniklerinde liken sklerozis için bakım alan kadınların yaklaşık %40'ının liken nedeniyle cinsel olarak aktif olmadığı ve bu kadınların yaklaşık %40'ının topikal steroid kullandıktan sonra tekrar cinsel olarak aktif hale geldiği belirtilmiştir (50).

Liken planus: Genel popülasyonda vulvar liken planus (VLP) prevalansı bilinmemektedir. Oral liken planus olan kadınların %19-67'sinde vulvovajinal hastalık eşlik etmektedir (52). VLP genellikle 40-60 yaş arasındaki kadınları etkilemektedir ve nadiren kız çocuklarında da görülebilir (53). VLP, T hücrelerden kaynaklı bazal keratinositlere karşı immünolojik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. LP'nin aktif lezyonlarında epidermis tipik olarak hiperkeratotiktir, akantotik veya atrofiktir. Yoğun bir bant benzeri lenfositik infiltrat üst dermisi kaplar ve dermo-epidermal bileşkeyi örter (54). VLP'nin morfolojik özelliklerine göre üç kategoriye ayrılabilir: klasik papüloskuamöz, eroziv-atrofik (EAVLP) veya hipertrofik VLP. EAVLP, İngiltere'deki bir dermatolojik vulval klinikte vakaların %85'ini oluşturan en yaygın VLP formudur (55). VLP asemptomatik olabilir veya ağrı, yanma, kaşıntı veya disparoni şikayetleri yakınmalarına neden olabilir. Eroziv LP hastalar asemptomatiktir, bazı hastalarda kronik sarı akıntı, şiddetli disparoni ve postkoital kanama şikayetleri mevcuttur. Eritem ve erozyonlar

genellikle yapışıklıklarla sebep olurlar ve bu nedenle vajinal muayene sırasında ağrı ve kanama izlenebilir (56).

Büllöz pemfigoid: 60 yaşın üzerinde kişilerde görülen otoimmün bir büllöz hastalığıdır. Tipik büller normal görünümlü veya kızarıklık üzerinde görülebilir. Genellikle şiddetli kaşıntı mevcuttur. Semptomlar polimorftur, erozyonlar kırmızı papüller ve plaklar, veziküller ve büller şeklindedir. Buller kalın duvarlı, gergin, unilokülerdir ve sarı veya hemorajik sıvı ile doludur. Bazı çalışmalara göre büllöz pemfigoid ile malignite arasında genel bir ilişki bulunamamıştır, ancak büllöz pemfigoid ile hematolojik maligniteler arasında bir ilişki bulmuştur (57).

Vulvar Crohn hastalığı: Vulvanın metastatik Crohn hastalığı genellikle vulvar ödem veya bıçak kesiği şeklinde belirgin ülserasyonlarla kendini gösterir (58). Metastatik kutanöz Crohn hastalığının seyri barsak hastalığından farklı olabilir. Klasik kontiguous Crohn hastalığı perianal fistüllerle kendini gösterirken, labia majorada çukurlaşmayan ödem, deri kıvrımlarında görülen bıçak kesiği ülserasyonları, nodüller ve sert perianal akrakordon (skin tag) metastatik kutanöz hastalıkta görülen karakteristik bulgulardır (59). Crohn hastalığı olan yetişkin hastalarda genital ülserasyon en sık vulvar bulgu olarak görülmüştür (60). Histopatolojik olarak granülomatöz inflamasyon olduğunu göstererek diğer ülseratif lezyonlardan (herpes simpleks virüsü, aft veya sifiliz) ayırımı yapabiliriz.

2.3.2. Benign neoplazmlar

Vestibüler papilloma (Vestibüler Papillomatozis, Mikropapillomatozis Labialis ve Fizyolojik Papillomatozis): Muayenede sırasında introitus çevresinde Vestibüler Papillomatozis bazı kadınlarda yaygın ve normal bir bulgudur; ancak, anormal Papanicolaou yayması olan bir hastada, en yaygın olan kondiloma aküminatum olasılığını dışlamak için biyopsi yapılmasını gerekiyor. Bu parmak benzeri papiller çıkıntılar tipik olarak küçüktür (genellikle <5 mm), yumuşaktır ve genellikle vajinal açıklığın etrafında lineer bir şekilde bulunmaktadır. Genellikle asemptomatiktir, eğer bir semptom varsa bu, kaşıntı ve ağrı ile prezente olabilir. Nedeni bilinmemektedir, ancak HPV enfeksiyonu ile ilişkisizdir (61). Ayırıcı tanıya esas olarak kondiloma aküminata olarak düşünülebilir; ancak akantoz ve sitolojik atipinin olmaması bu olasılığı dışlamaktadır (62).

Seboreik keratoz: Seboreik keratoz, daha çok gövde ve baş/boyun bölgesinde ortaya çıkan ancak nadiren vulvar deriyi de tutan iyi huylu bir epidermal proliferasyondur. Çoğu, kabarık, iyi sınırlı ve mumsu bir görünüme sahip lezyon olarak ortaya çıkar; pigmentasyon nadir görülmemektedir. HPV, özellikle tip 6, genital seboreik keratozlarda saptanmıştır ve

bu hastalığın patogeneğinde rol oynayabilmektedir (63). Bu lezyonların morfolojisi tipik olarak, akantotik, hiperkeratotik, verrüköz veya retiküler büyüme paternleri ile skuamöz epitelin ekzofitik bir proliferasyonudur. HPV'nin bu genital lezyonlarla sık ilişkisi göz önüne alındığında, kondiloma aküminatunun histolojik bir varyantı veya en azından vulvar HPV enfeksiyonunun bir morfolojik belirtisi gibi görünmektedir.

Kondiloma aküminatum: HPV (vulvada en yaygın olarak tip 6 ve 11) enfeksiyonuna bağlı bir lezyon olan kondiloma aküminatum, tipik olarak cinsel aktivite ile ilişkili bir yaş aralığında ortaya çıkar, ancak cinsel istismar olasılığını düşündürerek prepuberte çocuklarda da görülebilir (64). Lezyonlar tek başına olabilir, ancak daha tipik olarak çok sayıda olup bazen daha büyük lezyonlar birleşerek kitleler oluşturmaktadır. İmmünoşüpresyon ile ilişkili durumlarda yaygın vulvar tutulumun görülmesi ve prevalansının artması izlenmektedir (65). Kondiloma aküminata, labial, perineal ve perianal deri veya mukozayı kaplayan gri, pembe veya ten rengi papiller veya verrükiform şeklinde olan lezyonlardır. Semptomlar, lokal irritasyon ve kaşıntıyı içermektedir. Tedavi seçenekleri arasında lokal ablatif tedavi, eksizyon, topikal veya sistemik tedavi (interferon) yer alır. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, diyabetik veya gebe hastalarda nöksler görülebilir (66). Spontan regresyon da görülebilir. Kondiloma aküminatının papiller veya verrüköz lezyonları makroskopik muayenede belirgindir ve histolojik olarak fibrovasküler çekirdekli skuamöz epitel ile kaplı papiller yapılar ile uyumludur. Akantoz, hiperkeratoz ve parakeratoz yaygındır; ancak servikal ve vajinal kondilomaların aksine koilositotik atipi siliik veya sadece fokal olabilir. Koilositotik atipinin olmaması kondilom olasılığını dışlamaz, çünkü akantoz ve papillomatozis gösteren lezyonlar HPV tip 6 ve 11 ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (64). Bu durumlarda, bu lezyonların genellikle HPV ile ilişkili olduğu belirtilerek skuamöz papillom tanısı konulmaktadır. Kondilomun aksine, fibroepitelyal polipler koilositotik atipiden yoksundur, HPV enfeksiyonu ile ilişkili değildir ve karakteristik olarak epitel-stromal arayüzey yakınında stellat ve çok çekirdekli stromal hücreler içerir.

2.3.3. Prekanseröz vulvar lezyonlar

Prekanseröz vulvar lezyonların terminolojisi son yıllarda önemli değişikliklere uğramıştır. 1986 yılında Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Araştırmaları Derneği (ISSVD) vulvar intraepitelyal neoplazileri iki tipe ayırdı: HPV ile ilişkili VIN bunları da 1 ila 3 arasında sınıflandırılmış (VIN 1,VIN2,VIN3); ve HPV ile ilişkili olmayan diferansiye VIN 3 (dVIN). 2004 yılında ISSVD, VIN'i 1, 2 ve 3 olarak sınıflamayı kaldırarak bunun yerine VIN HPV ile ilişkili olan usual tip (uVIN) ve HPV ile ilişkili olmayan diferansiye tip (dVIN) olarak sınıflandırmıştır. 2012'de Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST)

sınıflandırmasına göre vulvar intraepitelyal neoplazileri 2 tipe : LSIL ve HSIL olarak ayırmış. 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Kadın Üreme Organları Tümör Sınıflandırmasına göre LSIL, HSIL ve dVIN'in olarak sınıflandırmıştır (67) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Premalign skuamöz lezyonların farklı sınıflandırmaları.

WHO Sınıflandırma 2014	1. LSIL 2. HSIL 3. dVIN
ISSVD Terminoloji 2015	1. LSIL= yassı kondilom veya HPV etkisi 2. HSIL =VIN usual tip 3. dVIN
LAST 2012	1. LSIL: VIN1 2. HSIL: VIN2/VIN

HPV ile ilişkili skuamöz intraepitelyal lezyonları olan hastalar genellikle otuzlu veya kırklı yaşlardadır, hastalarda sıklıkla sigara kullanımı mevcut ve multifokal vulvar lezyonlar ve/veya multisentrik onkojenik HPV ile ilişkili hastalık veya cinsel yolla bulaşan hastalıklar öyküsü vardır (68). En yaygın semptom kaşıntıdır (69), diğer semptomlar arasında ağrı, ülserasyon veya dizüri yer alabilir. Hastaların yaklaşık %20'si asemptomatiktir (70). Düşük dereceli HPV ile ilişkili vulvar skuamöz intraepitelyal lezyonların (LSIL'ler) çoğunlukla düşük riskli HPV alt tipleri içerirken, yüksek dereceli lezyonlar (HSIL'ler) tipik olarak HPV 16 yüksek riskli alt tipler içerir. Meydana gelen enfeksiyondan klinik hastalık gelişimine kadar geçen tahmini progresyon süresi 18,5 ay olarak tespit edilmiştir (71). Diferansiye tip VIN (dVIN) HPV ilişkisizdir, yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Sıklıkla skuamöz hiperplazi ve liken skleroza eşlik eder. Keratinize tip invaziv skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilidir (72). Mikroskopik olarak, parakeratoz ve epidermal hiperplazi, belirgin bazal sitolojik atipi ve bol eozinofilik sitoplazmalı hücreler ile karakterizedir (73). HPV ile ilişkisiz VIN'in daha yüksek gradli olabileceği ve hatta HSIL'de (VIN2/3) görülen bazaloid paterni taklit edebileceği dikkate alınmalıdır (74). Çoğu hastada dVIN'dan invaziv karsinoma doğru progresyonun süresi ortalama 1,9 yıl olduğu, HSIL'e (VIN2/3) kıyaslandığında daha kötü prognozludur (75) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Diferansiye vulvar intraepitelyal neoplazi ile yüksek dereceli intraepitelyal lezyon arasındaki karşılaştırma.

	d-VIN	HSIL
Yaş	60-80	30-50
Tüm Vulvar Prekanseroz Tanıların Oranı	5	95
Multifokalite	Nadir	>50%
Sigara	İlişkisiz	%60 Sigara İçenlerde
İlişkili Hastalık Durumları	Kronik Enflamatuvar Dermatolojiler	>80% HPV+
		HPV 16 –77%
		HPV 33 –10%
		HPV18 –2.5%
	En Sık LS, Yalnız %1.5 HPV+	
Pigmentasyon Kiliği	Net Değil	%10
Karsinoma Progresyon Oranı	%35	%5
Biyopsiden İnvazyona Kadar Gecen Zaman (Ay)	23	41
NÜKS	Yaygın	-
İmmünohistokimya	Genellikle P53+ Bazal ve Suprabazal Tabakalar	P16 Blok Pozitifliği
Adneksiyal Yayılım	Nadir	Yaygın
En Sık Histolojik Progresyon	Keratinize SCC	Warty/Bazaloid SCC

Diferansiye ekzofitik vulvar intraepitelyal lezyon (DEVIL): Diferansiye ekzofitik vulvar intraepitelyal lezyon (DEVIL) HPV enfeksiyonu ile ilgisi olmayan vulvada verrüsiform proliferasyonlar gösteren bir lezyondur. DEVIL tanısı için verrükiform akantoz, hiper veya parakeratoz, hipogranüloz, sitoplazmik solukluk ve zayıf nükleuslar görülmesi gerekiyor. DEVIL, yaygın PIK3CA ve HRAS mutasyonları ile karakterize nadir bir skuamöz proliferasyon şeklidir (76).

2.3.4. Vulvar maligniteler

Vulva kanseri diğer jinekolojik malignitelerden daha az görülmektedir (77). Skuamöz hücreli karsinomlar primer vulvar malignitelerin en az %75'ini oluşturur (78). Diğer histojik tipler arasında melanom, bazal hücreli karsinom, Bartholin bezi adenokarsinomu, sarkom ve Paget hastalığı yer almaktadır. HPV enfeksiyonu vulvar skuamöz hücreli karsinomların çoğunluğuyla ilişkilidir. Ayrıca, vulvar liken skleroz vulvar kanser riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Vulvar kanser olan kadınlarda semptomlar genellikle uzun yıllardır mevcut olmakla beraber hastaların bu şikayetleri gözardı ettiği ve muayene için geç başvurduğu düşünülmektedir. Bu durum tanıda gecikmelere sebep olmaktadır (79). VIN, vulvanın premalign bir lezyonudur ve son yıllarda özellikle kadınlarda 40'lı yaşlarda giderek artan bir sıklıkta görülmektedir (80). Jinekolojik maligniteler içinde vulvar neoplaziler %3-

5 oranında görülmekle birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde son 40 yıl içerisinde 4 kat artış olduğu bildirilmiştir (81). VIN tanısı alan ve 40 yaş altı olgularda invaziv hastalık oranı %5 düzeyinde iken ileri yaş hastalarda bu oran %15-20'ye kadar çıkmaktadır. VIN'nin premalign kabul edilmesi ve buna göre değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü bu hastaların %3 kadarında gizli kalmış invaziv kanser olabilmektedir (82). Vulva kanseri için risk faktörleri arasında vulvar veya servikal intraepitelyal neoplazi, daha önce rahim ağzı kanseri öyküsü, sigara kullanımı, vulvar liken sklerozus, immün yetmezlik sendromları ve kuzey Avrupa kökenli olmak risk faktörleri arasında yer almaktadırlar (83). Esas iki faktör vulvar skuamöz hücreli karsinom gelişiminde rol oynar. Bunlardan ilki insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu(84), ikincisi ise kronik enflamatuar (vulvar distrofi) veya otoimmün durumlarıdır (85). Vulvar malignitenin tüm histolojik tiplerinin belirti ve semptomları benzerdir. Birçok hasta tanı anında asemptomatiktir, ancak bazı hastalarda vulvar kaşıntı veya kanama görülmektedir. Hastaların çoğu tek odaklı vulvar plak, ülser veya labia majorada kitle (etli, nodüler veya siğilli) ile başvurmaktadır. Vakaların %5'inde lezyonlar multifokaldır; bu nedenle serviks,vajen, vulva ve perianal cilt yüzeyleri de değerlendirilmelidir. Vulvar malignitesi olan hastaların %22 kadarında senkronize ikinci bir malignite, en sık servikal neoplazi bulunabilir (86). Bazı hastalarda vulvar kanama veya ağrı görülebilir. Vulva kanseri, vulva biyopsisine dayalı olarak konulan histolojik bir tanıdır. Skuamöz hücreli karsinomlar primer vulvar malignitelerin en az %75'inı oluşturur (78). Skuamöz hücreli karsinomun bilinen iki alt tipi mevcuttur:

1. Keratinize, diferansiye veya simpleks tip. Daha yaygın görülmektedir, yaşlı hastalarda daha sık görülür, HPV ile ilişkilisizdir, ancak liken sklerozus ve kronik venereal granüloamatöz hastalıklar ile ilişkilidir.
2. Klasik, Warty veya Bowenoid tip. Daha ağırlıklı olarak HPV 16, 18 ve 33 ile ilişkilidir ve daha genç hastalarda görülmektedir (87). HPV enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında erken yaşta cinsel ilişki, birden fazla cinsel partner, HIV enfeksiyonu ve sigara kullanımı yer almaktadır. Bu hastaların daha çok erken evrede başvurma olasılığı mevcuttur (88), ancak HIV enfeksiyonu olan vakalar daha gec III/IV evrede rapor edilmiştir (89).

Verrüköz karsinom: Verrüköz vulvar karsinom, skuamöz hücreli karsinomun farklı özelliklere sahip bir varyantıdır. Karnabahar benzeri bir görünüme sahip olmasına rağmen, lezyon tabanından yapılan biyopsi kondilomata aküminata için tipik olan merkezi bağ dokusu çekirdeği olmaksızın papiller yaprakları verrüköz konfigürasyon göstererek

skuamöz hücreli karsinomdan ayırd edilebilir. Lezyon yavaş büyür ve nadiren lenf nodlarına metastaz yapar, ancak lokal olarak destrüktif olabilir.

Bazal hücreli karsinom: Bazal hücreli karsinom skuamöz bir histolojiye sahip olmasına ramen skuamöz hücreli vulvar karsinomdan farklılık göstermektedir. Vulva kanserlerinin yaklaşık %2 ila %8'i bazal hücreli kanserlerdir ve bazal hücreli kanserlerin %2'si vulvada görülür (90). Genellikle bazal hücreli vulvar karsinom postmenopozal ve beyaz tenli kadınlarda daha sık görülür. Lokal invaziv olabilir, ancak genellikle metastaz yapmaz (91). Tipik görünüm, kenarları kıvrılmış ve merkezi ülserasyon gösteren bir lezyondur. Lezyonlar pigmentli veya sedefli ve gri olabilir. Genellikle asemptomatiktir, ancak kaşıntı, kanama veya ağrı oluşabilmektedir.

Melanom: Melanom ikinci en yaygın vulva kanseri histolojisidir ve primer vulva neoplazmlarının yaklaşık %2-10 oluşturur. Vulva melanomu ağırlıklı olarak postmenopozal, Hispanik olmayan beyaz tenli kadınlarda ortalama 68 yaşında (10 ila 99 yaş arasında) görülür (92). Aksine, diğer bölgelerde ortaya çıkan kutanöz melanomlar genellikle 45 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. 1985-1994 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri ulusal kanser veri tabanında, kadın genital sistem lezyonların %0,02'sini melanomlar ve %18'ini mukozal melanomlar oluşturmaktadır (93). Vulvar melanom genellikle pigmentli bir lezyondur, ancak amelanotik lezyonlar da görülür. Çoğu klitoris veya labia minorada de novo olarak ortaya çıkar, ancak önceden var olan junctional veya bileşik nevüsler içinde de gelişebilir (94).

Sarkom: Yumuşak doku sarkomları (leiomyosarkomlar, rabdomyosarkomlar, liposarkomlar, anjiyosarkomlar, nörofibrosarkomlar, epiteloid sarkomlar ve andiferansiye/sınıflandırılmamış yumuşak doku sarkomları dahil) vulvar malignitelerin %1 ila 2'sini oluşturu (95). Prognoz genellikle kötüdür (107, 108).

Vulvar Paget hastalığı: Vulvar Paget hastalığı, primer veya metastatik kökenli olabilen bir intraepidermal adenokarsinomdur. Primer vulvar Paget hastalığı, meme Paget hastalığının aksine genellikle altta yatan bir adenokarsinom ile ilişkili olmayıp tipik olarak saf bir intraepidermal tümördür. Sekonder vulvar Paget hastalığı en sık primer idrar yolu veya kolorektal adenokarsinom yayılımından kaynaklanır (98). Hastaların çoğu beyaz popülasyondan ve 60 -70 yaş arasında olan kadınlardır (99). Pruritus en yaygın semptomdur ve hastaların %70'inde mevcuttur. Lezyon ekzematoid, iyi sınırlı, kenarları hafifçe kabarıktır ve kırmızı bir zemin üzerinde, genellikle küçük, soluk adacıklarla kaplı bir görünüme sahiptir. Tanı histopatolojik olarak koyulur. Vulvar Paget hastalarının yaklaşık %20-30

senkron bir karsinom görülmektedir (100). Bu hastaların muayenesinde mamografi, kolonoskopi, idrar sitolojisi ve transvajinal ultrason yapılması önemlidir (101).

Bartholin bezi karsinomu: Bartholin bezi karsinomu tüm vulvar karsinomların yaklaşık %0,1 ila 5'ini ve tüm kadın malignitelerinin %0,001'ini oluşturur (102). Bartholin bezi karsinomu daha sık 60 yaş aralığında ve geçmişte benign Bartholin bezi hastalıkları öyküsü olmayan kadınlarda görülmektedir. Bartholin bezinde ortaya çıkan kanserler çoğunlukla adenokarsinomlar veya skuamöz hücreli karsinomlardır, ancak transizyonel hücreli karsinomlar, adenoskuamoz ve adenoid kistik karsinomlar da gelişebilmektedir (103) (104). Bu bölgedeki zengin vasküler ve lenfatik drenajı nedeniyle Bartholin bezi kanserlerinde metastaz olasılığı yaygındır.

2.4. MUAYENE

Polikliniğe başvuran vulvar lezyon ve klinik şikayetleri olan her hastanın vulvar muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Ekspeksyonda lezyonun bir çok karakteristik özellikleri değerlendirilmelidir:

1. Lezyon morfolojisi (makül, papül, yama, nodül, ülser, tümör, plak, vezikül, bül, püstül, kist)
2. Lezyonların boyutu ve şekli
3. Çoklu lezyonların sayısı, yeri ve dağılımı (örneğin, dağınık, gruplanmış, lineer, vb.)
4. Renk
5. Kıvam ve his (hassasiyet, kalınlık, sert/yumuşak/fluktasyon)
6. İkincil değişikliklerin varlığı (ekskoriasyon, likenifikasyon, ödem, kabuk, fissür, erozyon, kanama, hipo-/hiperpigmentasyon, atrofi, skar)
7. Akut enflamasyon (ödem, ağrı, eritem)

2.4.1. Kolposkopi

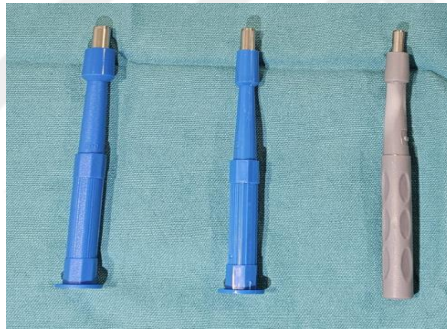
Fizik muayenede fark edilmeyen vulvanın subklinik HSIL'ını büyütücü lens veya kolposkop kullanarak (Resim 2.4, 2.3) hastalığın boyutunu tanımlamaya ve daha sonra biyopsiye yardımcı olabilir. Multisentrik senkron veya metakron intraepitelyal lezyonların yüksek prevalansı nedeniyle, vulvada HSIL olan her hastada perianal bölgenin detaylı kolposkopik değerlendirmesi gerekmektedir (105). Vulvada HSIL olan kadınlar vulva cerrahisinden önce HPV testi ile servikal/vajinal sitoloji yaptırmalıdır ve bu kadınlar takibe alınmalıdır (106). Ayrıca, bu popülasyonda anal lezyonların yüksek prevalansı nedeniyle

HPV ile ilişkili lezyonları olan kadınlarda HPV testi ile anal sitoloji yapılması önemlidir (107).

2.4.2. Biyopsi

Klinik olarak malignite açısından şüpheli lezyonlar görüldüğünde mutlaka biyopsi yapılmalı. Hastaya muayene masasına uygun şekilde pozisyon verildikten sonra, seçilen bölge bir temizleme solüsyonu ile hazırlanır. Hasta konforu için, bazen anestezi enjekte edilmeden önce cildi uyuşturmak için topikal bir anestezi (örneğin, krem bazında %2,5 lidokain %2,5 prilokain) kullanılabilir. Topikal anestezi maksimum düzeyde etkili olması için biyopsiden önce mukoza zarlarına az miktarda 15 ila 20 dakika boyunca ve keratinize cilde daha uzun süre 60 dakikaya kadar uygulanmalıdır (108). Topikal bir antiseptik uygulandıktan sonra, biyopsi yapılacak bölge %1 ila %2 lidokain ile uyuşturulur. Vulvadan biyopsi yapmanın dört yöntemi vardır:

1. Punch biyopsi (Keyes punch veya servikal biyopsi forsepsi ile) Resim 2.1, 2.2.



Resim 2.1. Keyes punch.



Resim 2.2. Servikal biyopsi forsepsi.

2. Eksizyonel biyopsi (No. 15 bistüri bıçağı kullanılarak)
3. Tıraş eksizyonu (doku makası veya bistüri kullanarak)
4. 3 mm tek kullanımlık (keskin) dermal küret kullanılarak küretaj işlemi yapılması (109).

Tıraş biyopsisi: Tıraş biyopsisi cildin üst tabakasını kaldırır, küçük ve epidermis ile sınırlı olan lezyonlarda kullanılır. Melanom şüphesi olduğunda kullanılmamalıdır.

Punch biyopsisi: Punch biyopsi tüm deri katmanlarının incelenmesi için kullanılan biyopsi tekniğidir. Keyes Punch aleti ile küçük (2 ila 6 mm) dairesel bir deri parçası alınarak lezyon inceleniyor. Rotasyon ve aşağı doğru hafif basınç kullanarak cilt yüzeyini ve dermisi kesiliyor. Lezyonu dışı doğru kaldırarak tabanını kavisli iris makası ile kesiliyor ve örnek patolojiye gönderilir (105).

Sütür kaldırma tekniği: "Sütür, kaldırma ve kesme tekniği" dokunun kırılma olduğu ve yırtılma olasılığı bulunan bölgelerde yapılması yararlıdır. Cildi nazikçe kaldırmak için ince bir sütür yerleştirilir ve ardından sütürün altındaki dokunun tabanını iris veya Metzenbaum makası kullanılarak kesilir.

Eksizyonel biyopsi: Tam kalınlıkta bir deri örneği elde edecek şekilde lezyonun tamamını çıkarmak için eksizyonel biyopsi kullanılır. Bu işlemi yaparken teşhis ve tedavi aynı anda gerçekleştirilebilir.

İnsizyonel biyopsi: İnsizyonel biyopsi daha büyük bir lezyonun sadece bir kısmı çıkarılır ve geriye anormal doku kalır. Bu biyopsi tekniği genel olarak, büyük lezyonlarda ve belirsiz tanılarda hızlı yapılacak bir biyopsi tekniğidir. Daha sonra, histolojik tanı koyulduktan sonra hasta uygun tedaviye alınabilir (109). Vulvar kanser evrelemesi Tablo 2.4 gösterilmekte (110).

Tablo 2.4. Uluslararası jinekologlar ve obstetrisyenler federasyonu vulvanın invaziv kanserinin evrelendirilmesi (Disaia PJ vd. Clinical gynecologic oncology, baskı 9, Philadelphia, 2017, Elsevier)

Stage	Description
I	Vulvada sınırlı tümör
IA	Vulva veya perine ile sınırlı olan ≤ 2 cm boyutunda lezyonlar ve stromal invazyon ≤ 1.0 mm; lenf nodu metastazı yok
IB	vulva veya perine ile sınırlı > 2 cm boyutunda lezyonlar ve 1,0 mm'den büyük stromal invazyon mevcut; lenf nodu metastazı yok
II	Komşu perineal yapılara uzanım gösteren herhangi bir boyutta tümör (1/3 alt üretra, 1/3 alt vajina, anüs); lenf nodu metastazı yok
III	Herhangi bir boyutta tümör komşu perineal yapılara (alt üretranın 1/3'ü, alt vajinanın 1/3'ü, anüs) uzanımı olan veya olmayan, pozitif inguinofemoral lenf nodları
IIIA	(i) 1 lenf nodu metastazı (≥ 5 mm) olan veya (ii) 1-2 lenf nodu metastazı (< 5 mm) olan
IIIB	(i) ≥ 2 lenf nodu metastazı (≥ 5 mm) olan veya (ii) ≥ 3 lenf nodu metastazı olan (< 5 mm)
IIIC	Ekstrakapsüler yayılım gösteren pozitif lenf nodları
IV	Tümör diğer bölgesel (üst üretranın 1/3'ü, üst vajinanın 1/3'ü) veya uzak yapılara invazyon gösterir
IVA	Tümör aşağıdakilerden herhangi birini invaze eder: (i) Üst üretra veya vajinal mukoza, mesane mukozası, rektal mukoza, pelvik kemiğe fikse veya (ii) Fikse veya ülsere inguinofemoral lenf nodları
IVB	Pelvik lenf nodları dahil herhangi bir uzak metastaz

Tedavi cerrahidir. Tümör vulva ile sınırlı ise radikal lokal eksizyon yapılır (111). Lenfadenektomi sonuçlarına göre lenf nodu negatif olan rezeke edilmiş vulva kanserli hastalara yaklaşımımız, tümör çapı >4 cm olan veya cerrahi sınır pozitif veya yakın sınırdaki (≤ 8 mm) olan tümörler için adjuvan radyasyon tedavi verilmesi yönündedir (112). Verrüköz karsinom için radikal lokal eksizyon genellikle yeterlidir. Nüksler genellikle cerrahi olarak tedavi edilir. Bazal hücreli karsinomlar lokal olarak agresiftir, ancak nadiren metastaz yaparlar. Bu nedenle, lenfadenektomi olmaksızın radikal lokal eksizyon yeterlidir. Vulvar sarkomların prognoz genellikle kötüdür (113) (97). Vulvanın Paget hastalığı tedavisinde, hastalığın yaygınlığına bağlı olarak geniş lokal eksizyon veya vulvektomi yapılabilir. Radikal eksizyon gerekli değildir, ancak 2 cm'lik bir cerrahi sınır hedeflenmelidir. Daha fazla invazyon derinliği ve lenfovasküler tutulum kötü prognostik belirteçlerdir (114). İnvaziv hastalığı veya altta yatan adenokarsinomu olan vakalarda inguinal lenfadenektomi yapılmasını önermiştir (115).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışma 01/01/2019 -31/12/2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalcın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde vulvar lezyon ve klinik şikayetleri ile başvuran ve vulvar biyopsi yapılan 492 hastanın tıbbi kayıtlarının dijital ortamda incelenmesiyle yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, yaş, menopoz durumu, obstetrik öyküleri, başvuru şikayetleri, komorbiditeleri, vulvar biyopsi patoloji sonuçları, biyopsi sonrası uygulanan tedaviler ve servikal sitoloji sonuçlarına ait veriler toplandı.

Vulvar biyopsi patoloji sonuçları benign , premalign, malign lezyonlar olmak üzere 3 alt gruba ayrılarak bu verilerin hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri , uygulanan tedavi yöntemleri ve hastaların servikal sitoloji sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edildi. Vulvar klinik şikayetler nedeniyle vulvar biyopsi alınan ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane veri tabanından kayıtlarına ulaşamayan ve eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik olmayan vulvovajinal kandidiyazis olguları ve vulvar kanser nüks olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan 11.01.2023 tarihinde 2023/0019 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{ss}$), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Premalign grupta kadın sayısının az olması ($n_{\text{premalign}}=19$) ve nicel değişkenlerin çoğunun ordinal (0,1,2,3,...) olması nedeniyle ölçümler ile ilgili analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Çalışmada nicel (sayısal) değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney testi, gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde Kikare testi ve Fisher Exact testi

kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi; ikiden fazla grubun ($k > 2$) sayısal (nicel) değişkenler bakımından karşılaştırılan test tekniğidir. Mann Whitney testi; iki grubun sayısal (nicel) değişkenler bakımından karşılaştırılan test tekniğidir. Kikare testi; gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Fisher exact testi; beklenen frekansların oranının çok düşük olduğu ($< \%20$) grup ilişkilerinde kullanılan test tekniğidir.



4. BULGULAR

Bu retrospektif kohort çalışmaya hastanemizde vulvar şikayetleri ile başvuran ve vulvar biyopsi, servikal sitoloji, HPV-dna yapılan 492 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, yaş, menopoz durumu, obstetrik öyküleri, başvuru şikayetleri, komorbiditeleri, vulvar biyopsi patoloji sonuçları, biyopsi sonrası uygulanan tedaviler ve servikal sitoloji sonuçlarına ait veriler tarandı.

Vulvar biyopsi patoloji sonuçları benign, premalign, malign lezyonlar olmak üzere 3 alt gruba ayrılarak bu verilerin hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, uygulanan tedavi yöntemleri, hastaların servikal sitoloji ve HPV-DNA sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edildi. Vulvar klinik şikayetler nedeniyle vulvar biyopsi alınan ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane veri tabanından kayıtlarına ulaşılamayan ve eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik olmayan vulvovajinal kandidiyazis olguları ve vulvar kanser nüks olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya hastanemizde vulvar biyopsi yapılan 492 hasta dahil edildi. Verilerin vulvar biyopsi patolojik tanıları, servikal co-test sonuçları ve demografik bilgileri tarandı.

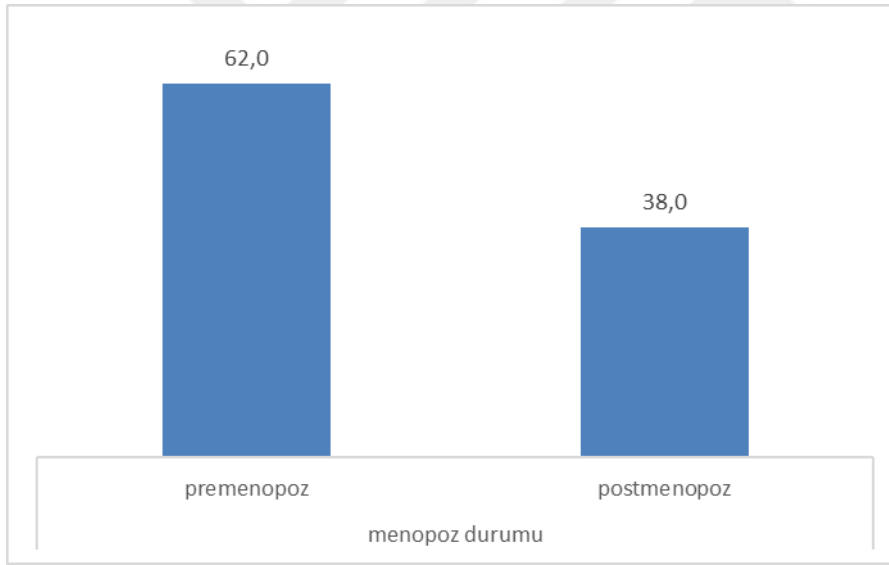
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı, betimsel istatistikleri.

		İstatistik
Yaş (n=489)	20-95	46,16±18,02
Menopoz süresi (yıl;n=186)	1-47	15,56±10,02
Gravida (n=486)	0-13	1,68±1,93
Parite (n=309)	0-10	2,20±1,39
Spontan vajinal doğum (n=235)	0-10	2,37±1,40
Sezaryan ile doğum (n=83)	1-3	1,41±0,61
Menopoz durumu	Premenopoz	303 (62,0)
	Postmenopoz	186 (38,0)
Şikayet	Kaşıntı	44 (9,0)
	Lezyon	178 (36,4)
	Kaşıntı ve lezyon	36 (7,4)
	Kondilom	215 (44,0)
	Kitle	16 (3,3)
Komorbidite	Yok	339 (69,3)
	Kardiyak hastalık	6 (1,2)
	Derin ven trombozu	1 (0,2)

Hipertansiyon	24 (4,9)
Diyabet	15 (3,1)
Hipertansiyon ve diyabet	31 (6,3)
Malignite	24 (4,9)
Troid	24 (4,9)
Koah	1 (0,2)
Pcos	6 (1,2)
Astım	4 (0,8)
Nörolojik hast.	4 (0,8)
Obezite	4 (0,8)
Diğer	6 (1,2)

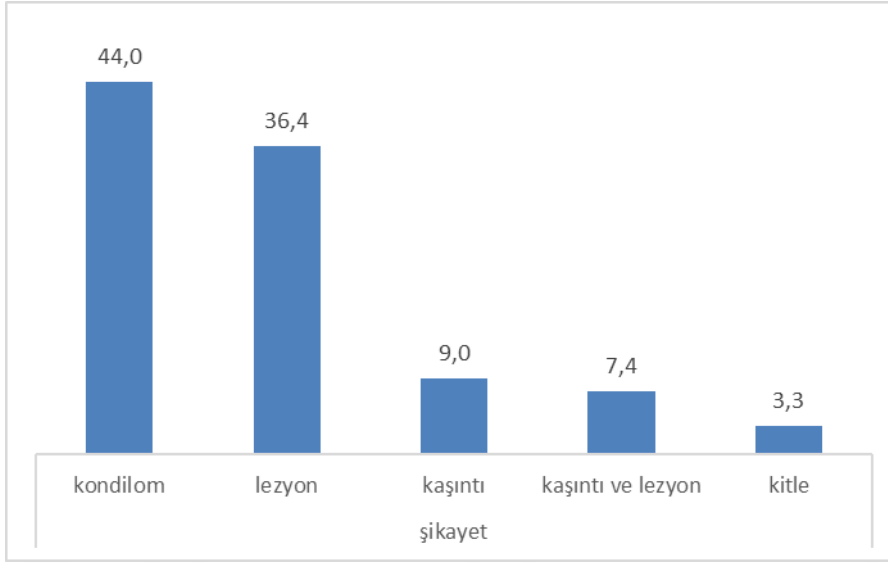
Kadınların yaş ortalaması 46,16, menopoz süresi ortalaması 15,56'dır. Kadınların gravida sayısı ortalaması 1,68, parite sayısı ortalaması 2,20, spontan vajinal doğum sayısı ortalaması 2,37, sezaryen doğum sayısı ortalaması 1,41'dir.

Grafik 4.1. Menopoz durumu, betimsel istatistikleri.



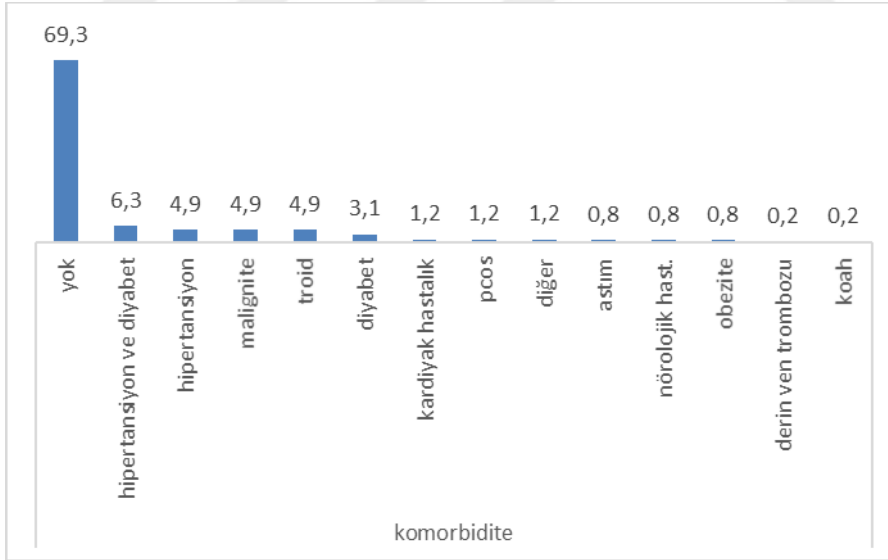
Kadınların %62'si premenopoz, %38.0 postmenopoz görülmüştür.

Grafik 4.2. Şikayet özelliklerin, betimsel istatistikleri.



Olguların %44'ünün şikayeti kondilom, %30,7'sinde komorbidite görülmüştür. En çok görülen %6,3 ile hipertansiyon ve diyabettir. En sık hastaların başvurma şikayetleri kondilom %44.0 ve lezyon %36.4 görülmüş. İkinci sırada %9 kaşıntı olarak bildirilmiştir.

Grafik 4.3. Komorbidite özelliklerin, betimsel istatistikleri.

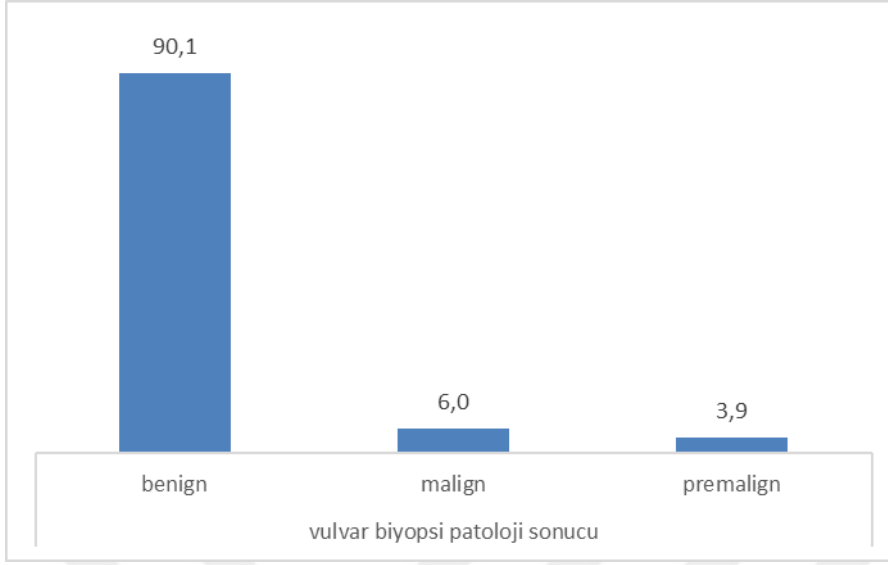


Kadınların %30,7'sinde komorbidite görülmüştür. En çok görülen %6,3 ile hipertansiyon ve diyabettir.

Tablo 4.2. Vulvar biyopsi patoloji özelliklerinin dağılımı.

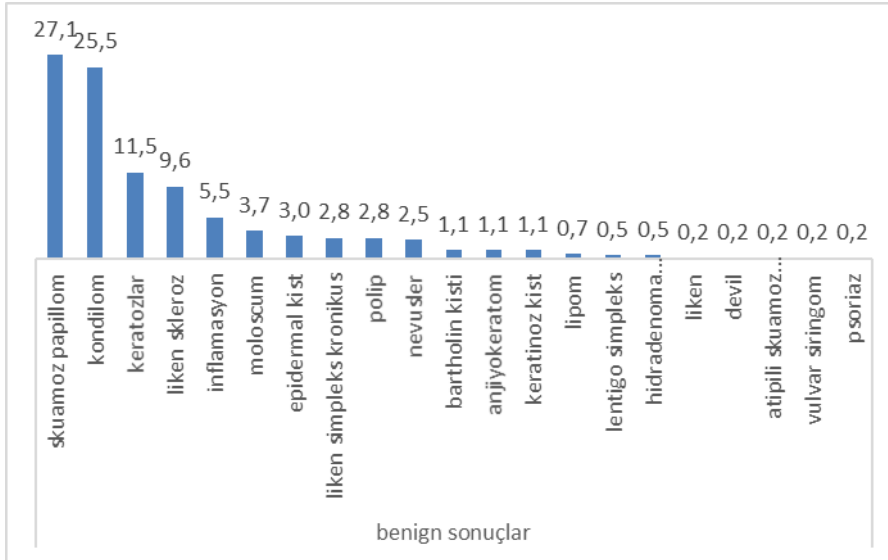
		İstatistik
Vulvar biyopsi patoloji sonucu	Benign	439 (90,1)
	Premalign	19 (3,9)
	Malign	29 (6,0)
Benign sonuçlar	Kondilom	111 (25,5)
	Skuamoz papillom	118 (27,1)
	Liken simpleks kronikus	12 (2,8)
	Liken skleroz	42 (9,6)
	Moluskum	16 (3,7)
	Bartholin kisti	5 (1,1)
	Epidermal kist	13 (3,0)
	Keratozlar	50 (11,5)
	İnflamasyon	24 (5,5)
	Nevusler	11 (2,5)
	Polip	12 (2,8)
	Anjiyokeratom	5 (1,1)
	Liken	1 (0,2)
	Lipom	3 (0,7)
	Lentigo simpleks	2 (0,5)
	Devil	1 (0,2)
	Keratinoz kist	5 (1,1)
	Atipili skuamoz poliferasyon	1 (0,2)
	Vulvar siringom	1 (0,2)
	Hidradenoma papilleferum	2 (0,5)
	Psoriaz	1 (0,2)
Premalign sonuçlar	Lsil	6 (31,6)
	Hsil	6 (31,6)
	Hsil hpv ilişkili	5 (26,3)
	D-VIN	2 (10,5)
Malign sonuçlar	SCC HPV belirsiz	9 (31,0)
	SCC HPV ilişkili	3 (10,3)
	SCC HPV ilişkisiz	9 (31,0)
	Clearcell karsinom	1 (3,4)
	Malign melanom	0 (0,0)
	Paget hastalığı	4 (13,8)
	Bazal hücreli karsinom	1 (3,4)
	Malign içsi hücreli tümör	0 (0,0)
	Overin high grade seröz karsinom metastazı	1 (3,4)
	İntestinal Adenokarsinom metastazı	1 (3,4)

Grafik 4.4. Vulvar biyopsi patoloji özelliklerinin dağılımı.



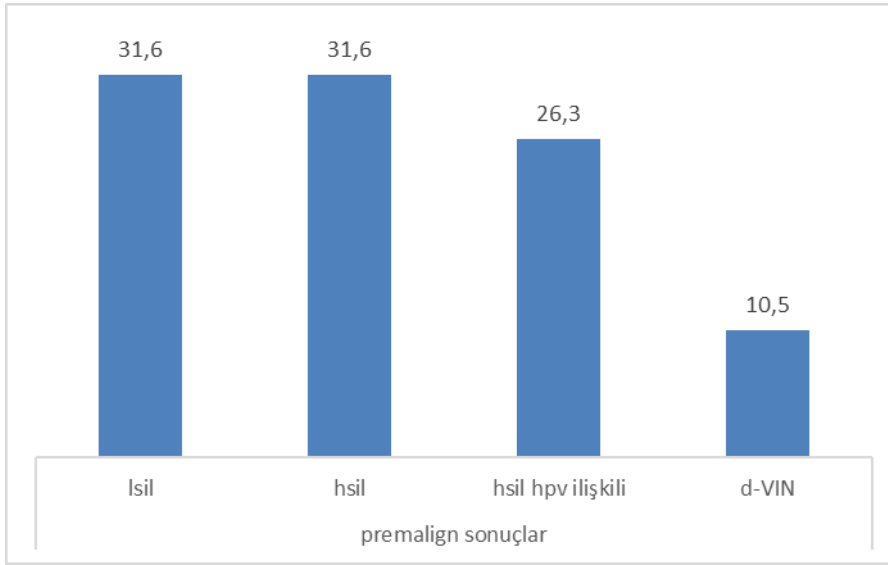
Kadınların %90,1'inin vulvar biyopsi patoloji sonucu benign'dir, %6,0 malign ve %3,9 premalign olarak bulundu.

Grafik 4.5. Vulvar biyopsi benign patoloji özelliklerinin dağılımı.



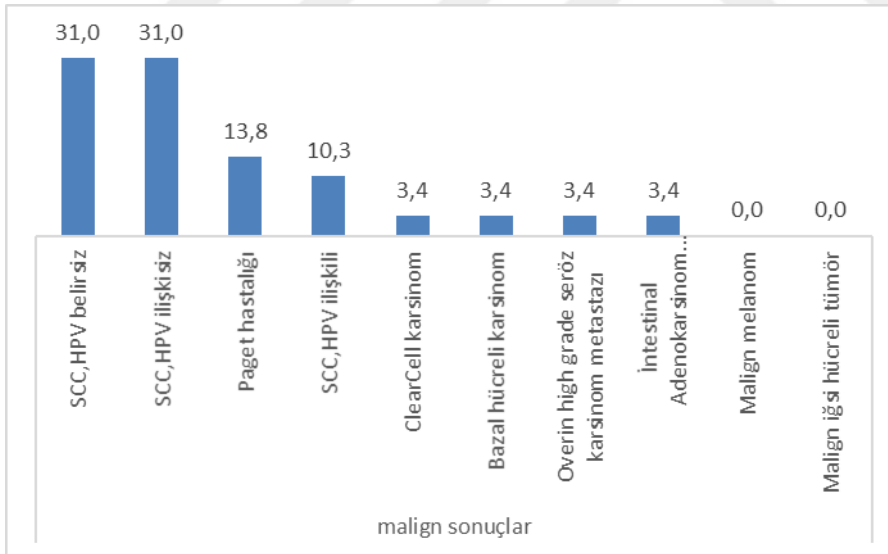
Bening sonuçlu kadınlarda en çok %25,5 oranla kondilom, %27,1 oranla skuamoz papillom, görülmüştür. İkinci sırada keratozlar %11.5, liken skleroz %9.6 olarak izlenmiştir.

Grafik 4.6. Vulvar biyopsi premalign patoloji özelliklerinin dağılımı.



Premalign sonuçlu kadınlarda en çok %31,6 le Lsil ve Hsil görülmüştür.

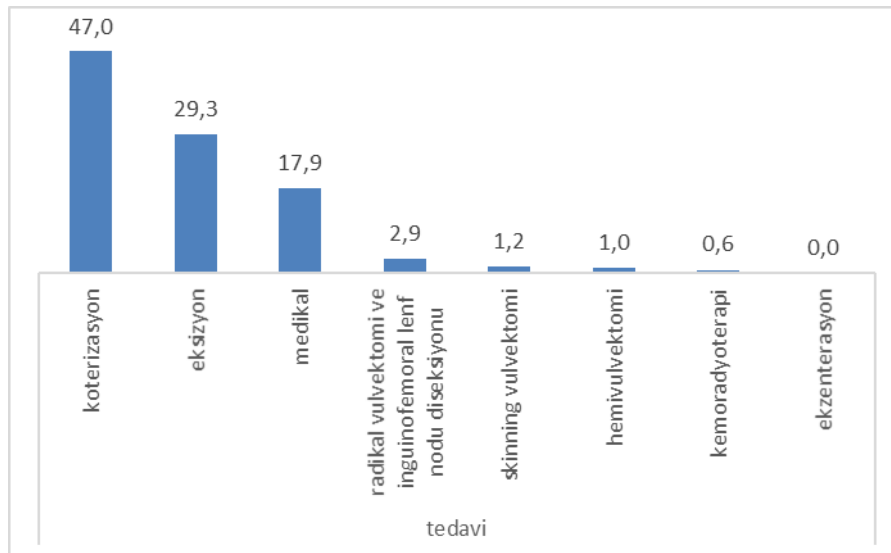
Grafik 4.7. Vulvar biyopsi malign patoloji özelliklerinin dağılımı.



Malign sonuçlu kadınlarda en çok %31,0 oranla SCC,HPV belirsiz, %31,0 oranla SCC,HPV ilişkili sonucu görülmüştür. İkinci sırada Paget hastalığı%13.8 ve SCC HPV ilişkili %10.3 olarak izlenmiştir.

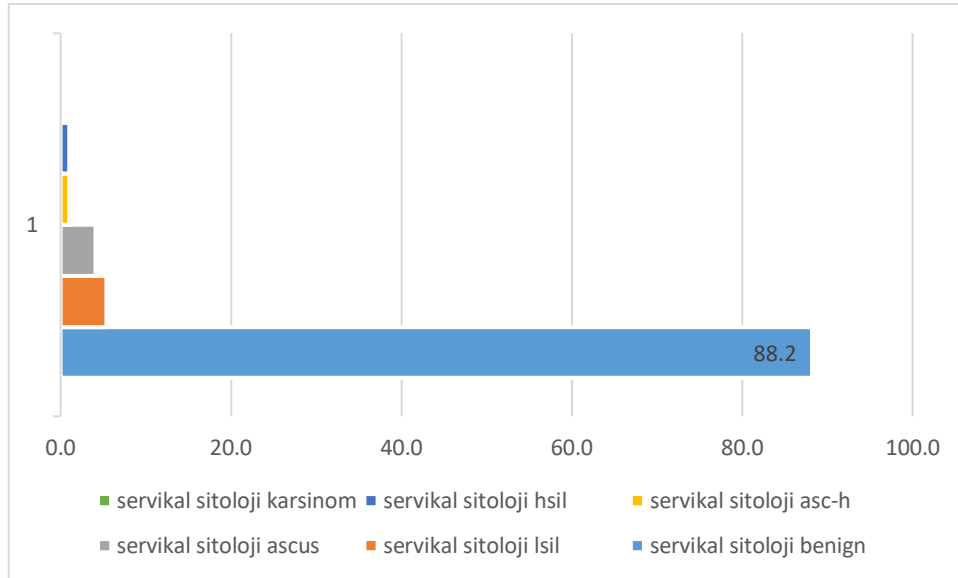
Tablo 4.3. Tedavi, sitoloji, HPV-DNA özelliklerinin dağılımı.

		İstatistik
Tedavi	Koterizasyon	226 (47,0)
	Medikal	86 (17,9)
	Eksizyon	141 (29,3)
	Hemivulvektomi	5 (1,0)
	Radikal vulvektomi ve inguinofemoral lenf nodu diseksiyonu	14 (2,9)
	Skinning vulvektomi	6 (1,2)
	Kemoradyoterapi	3 (0,6)
Servikal sitoloji	Benign	427 (88,2)
	ASCUS	20 (4,1)
	ASC-H	5 (1,0)
	LSİL	26 (5,4)
	HSİL	5 (1,0)
	Karsinom	1 (0,2)
Hpv-DNA	Negatif	381 (78,2)
	HPV yüksek risk pozitif	72 (14,8)
	16 pozitif	11 (2,3)
	18 pozitif	0 (0,0)
	16 ve HPV yüksek risk pozitif	14 (2,9)
	18 ve HPV yüksek risk pozitif	2 (0,4)
	16-18 pozitif	2 (0,4)
	16-18 ve HPV yüksek risk pozitif	5 (1,0)

Grafik 4.8. Tedavi özelliklerinin dağılımı.

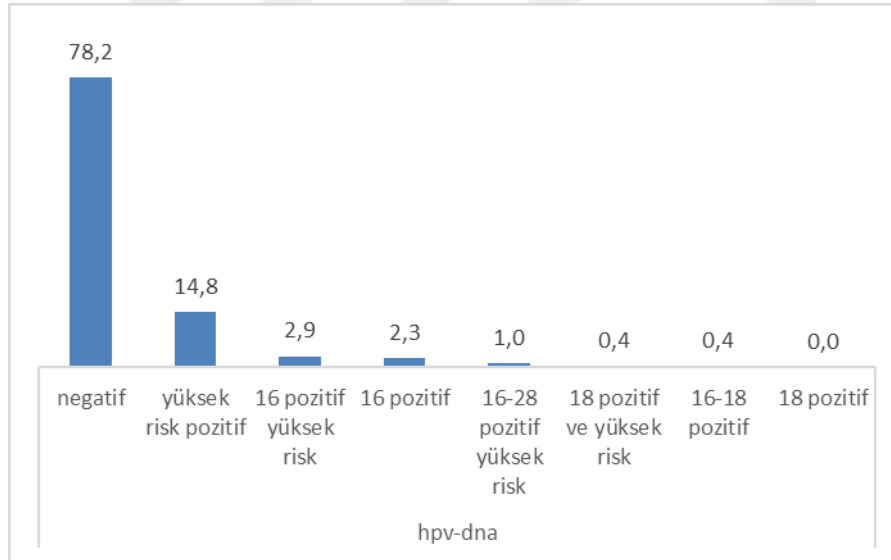
Kadınlarda en çok yapılan tedaviler %47,0 oranla koterizasyon, %29,3 oranla eksizyondur.

Grafik 4.9. Servikal sitoloji özelliklerinin dağılımı.



Kadınların %88,2'sinin servikal sitoloji sonucu benign. İkinci sırada %5.4 LSİL ve %4.1 ASCUS izlenmiştir.

Grafik 4.10. HPV-DNA özelliklerinin dağılımı.



Olguların %21,8'inin Hpv-DNA sonucu pozitifdir. Pozitif olanlarda %14,8 oranla yüksek risktir. İkinci sırada HPV16 ve yüksek riskli %2.9, HPV16 %2.3 olarak görülmüş.

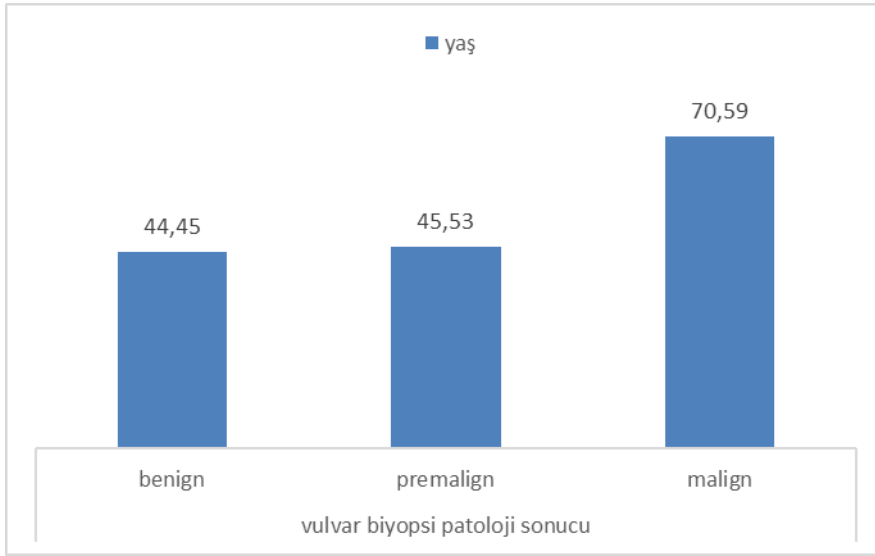
Tablo 4.4. Demografik özelliklerin, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.

		Benign (1)	Premalign (2)	Malign (3)	p	Grup fark
Yaş ^{KW}		44,45±17,02 (44)	45,53±17,63 (43)	70,59±14,29 (75)	0,000*	3-1,2
Menopoz süresi (yıl) ^{KW}		13,99±9,08 (13)	17,8±12,09 (20)	25,68±10,48 (26)	0,179	
Gravida ^{KW}		1,51±1,77 (1)	1,74±1,69 (2)	4,25±2,63 (4)	0,000*	3-1,2
Parite ^{KW}		2,08±1,3 (2)	2,15±1,21 (2)	3,32±1,7 (3)	0,015*	3-1,2
Spontan vajinal doğum ^{KW}		2,23±1,3 (2)	2,44±1,33 (2)	3,38±1,65 (3)	0,080	
Sezaryen ile doğum ^{KW}		1,41±0,61 (1)	1,5±0,58 (2)	1,33±0,58 (1)	0,683	
Menopoz durumu ^{X2}	Premenopoz	282 (64,2)	14 (73,7)	7 (20,6)	0,000*	3-1,2
	Postmenopoz	157 (35,8)	5 (26,3)	27 (79,4)		
Şikayet ^{X2}	Kaşıntı	282 (64,2)	14 (73,7)	7 (24,1)	x	
	Lezyon	157 (35,8)	5 (26,3)	22 (75,9)		
	Kaşıntı ve lezyon	44 (10)	0 (0)	0 (0)		
	Kondilom	158 (36)	9 (47,4)	10 (34,5)		
	Kitle	26 (5,9)	2 (10,5)	8 (27,6)		
Kororbidite ^{X2}	Yok	206 (46,9)	8 (42,1)	0 (0)	x	
	Kardiyak hastalık	5 (1,1)	0 (0)	11 (37,9)		
	Derin ven trombozu	319 (72,7)	10 (52,6)	9 (31)		
	Hipertansiyon	4 (0,9)	1 (5,3)	1 (3,4)		
	Diyabet	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)		
	Hipertansiyon ve diyabet	19 (4,3)	1 (5,3)	3 (10,3)		
	Malignite	13 (3)	1 (5,3)	1 (3,4)		
	Troid	24 (5,5)	2 (10,5)	5 (17,2)		
	Koah	19 (4,3)	1 (5,3)	4 (13,8)		
	Pcos	19 (4,3)	2 (10,5)	3 (10,3)		
	Astım	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)		
	Nörolojik hast.	5 (1,1)	1 (5,3)	0 (0)		
	Obezite	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)		
	Diğer	2 (0,5)	0 (0)	2 (6,9)		

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; KruskalWallis, Kikare(X2) testleri, x:Test yapılamaz

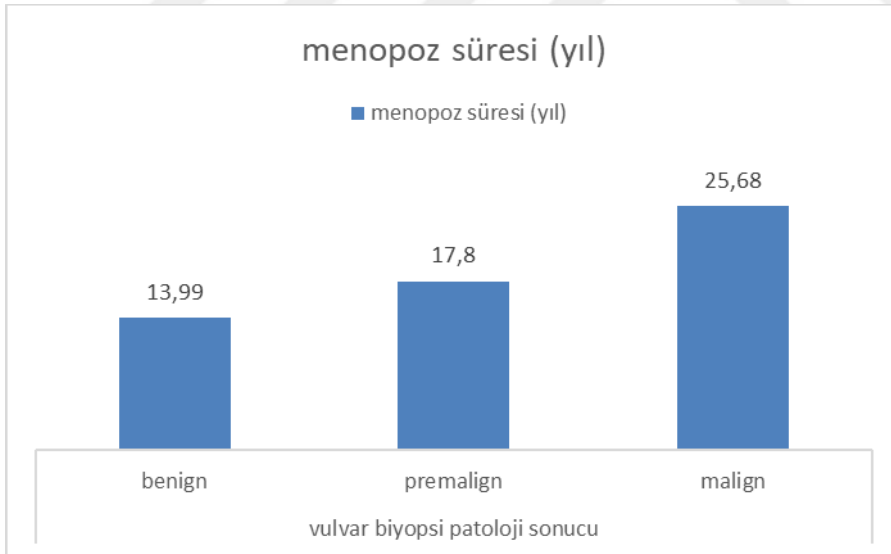
Vulvar biyopsi patoloji grupları arasında yaş, menopoz süresi, gravida sayısı, parite sayısı, spontan vajinal doğum sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). Malign sonuçlu kadınlarda yaş (70,59), menopoz süresi (25,68), gravida sayısı (4,25), parite sayısı (3,32), spontan vajinal doğum sayısı (3,38) daha yüksektir. İkili karşılaştırma Mann Whitney test sonuçlarına göre farkı yaratan grup Malign gruptur. Sezaryen ile doğum için fark anlamlı değildir (p>0,05).

Grafik 4.11. Yaş özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



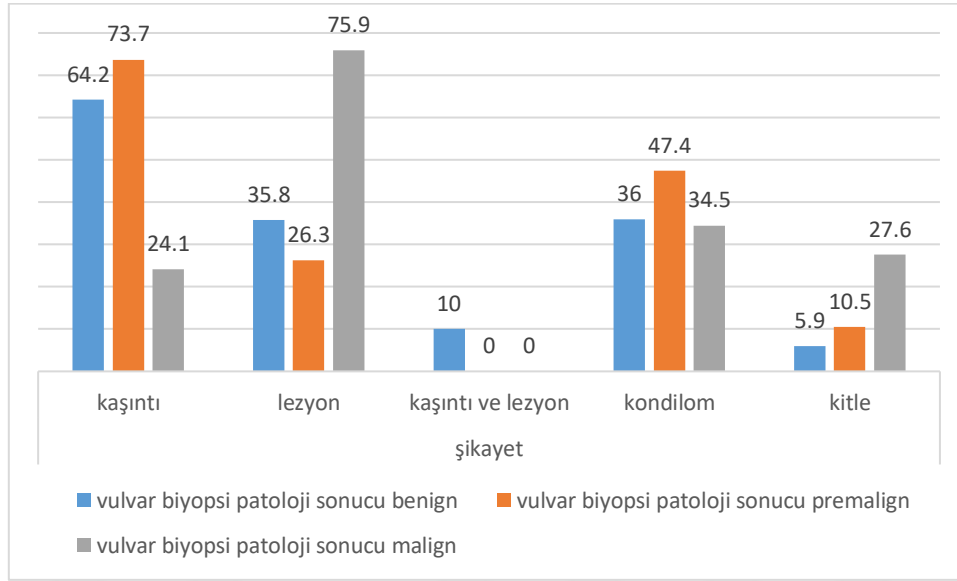
Malign sonuçlu kadınlarda yaş (70,59), premalign sonuçlu kadınlarda yaş (45,53), benign sonuçlu kadınlarda yaş (44,45) olarak saptandı.

Grafik 4.12. Menopoz süresi(yıl), ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



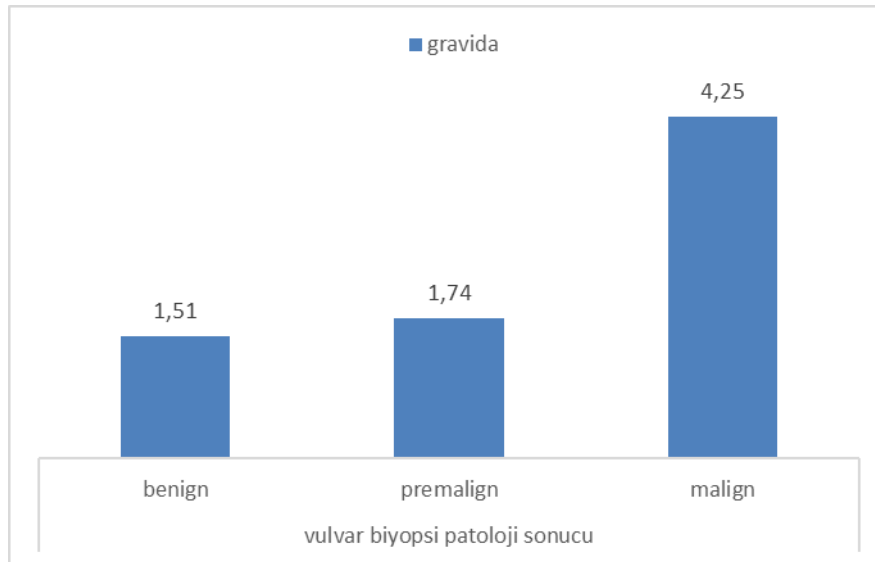
Malign sonuçlu kadınlarda yaş (70,59), menopoz süresi (25,68), gravida sayısı (4,25), parite sayısı (3,32), spontan vajinal doğum sayısı (3,38) daha yüksektir. Vulvar biyopsi patoloji grubu ile menopoz durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

Grafik 4.13. Şikayet, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



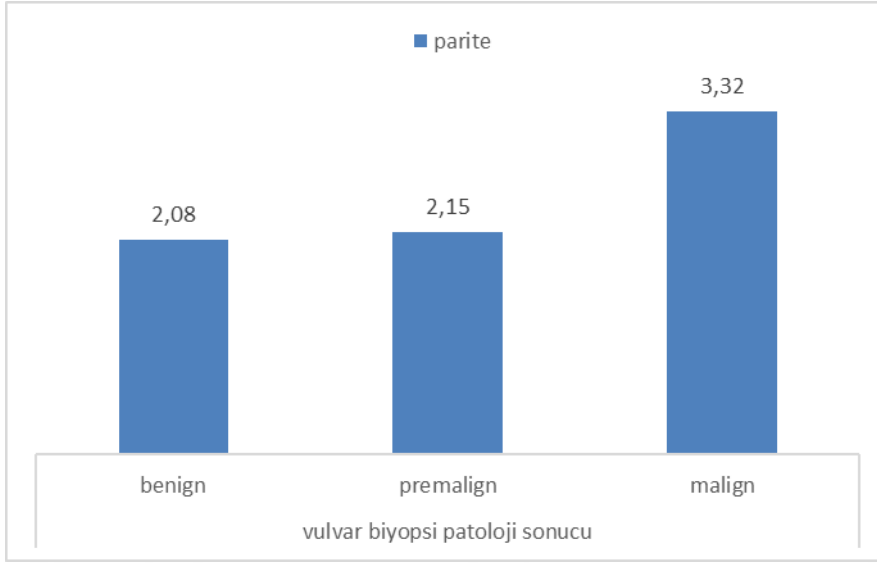
Malign sonuçlu kadınlarda en sık şikayet lezyon (75,9), premalign sonuçlu kadınlarda en sık şikayet kaşıntı (73,7), benign sonuçlu kadınlarda ise en sık şikayet kaşıntı (64,2) olarak izlendi.

Grafik 4.14. Gravida, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



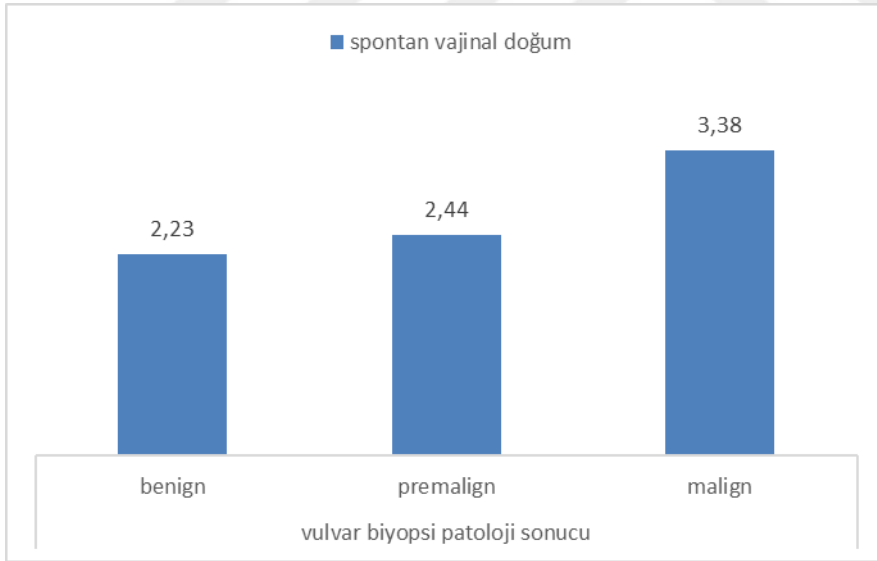
Malign sonuçlu kadınlarda gravida sayısı (4,25), premalign sonuçlu kadınlarda gravida sayısı (1,74), benign sonuçlu kadınlarda ise gravida sayısı (1,51) izlendi.

Grafik 4.15. Parite, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



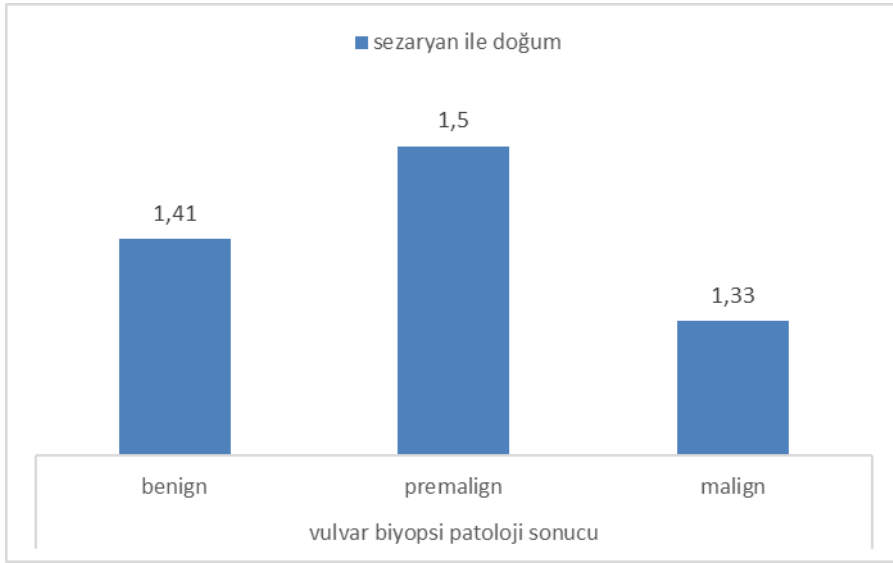
Malign sonuçlu kadınlarda parite sayısı (3,32), premalign sonuçlu kadınlarda parite sayısı (2,15), benign sonuçlu kadınlarda parite sayısı (2,08) izlendi.

Grafik 4.16. Spontan vajinal doğum, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



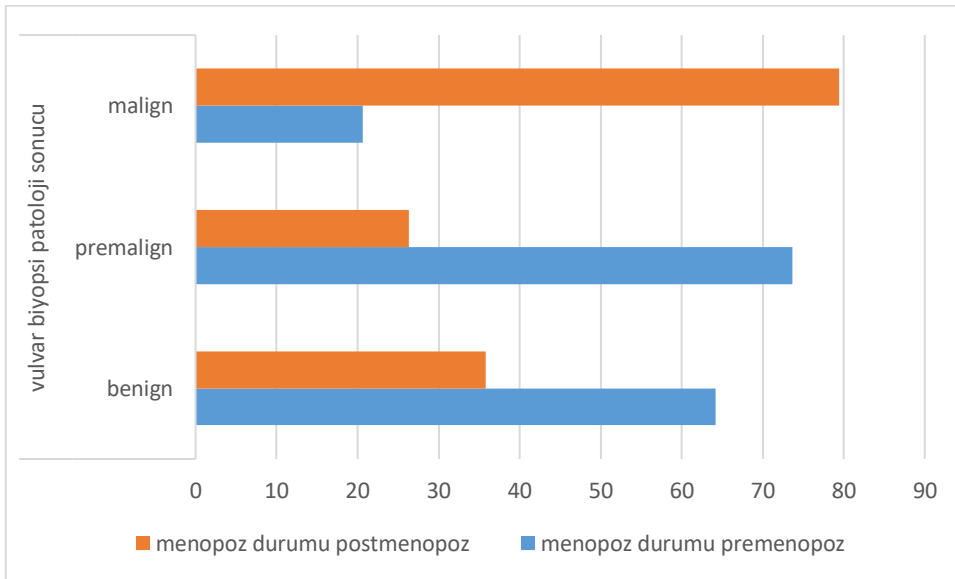
Malign sonuçlu kadınlarda spontan vajinal doğum sayısı (3,38), premalign kadınlarda spontan vajinal doğum sayısı (2,44), benign kadınlarda spontan vajinal doğum sayısı (2,23) izlendi.

Grafik 4.17. Sezaryan ile doğum, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



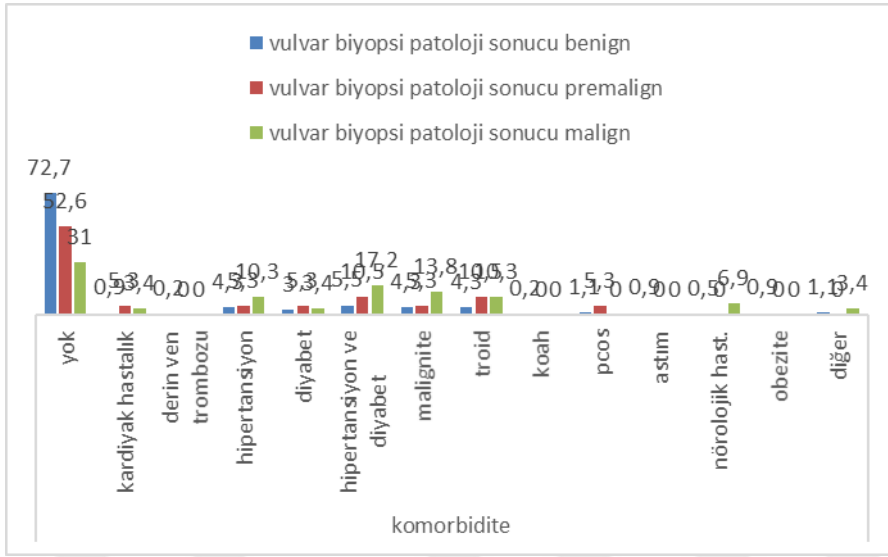
Malign sonuçlu kadınlarda sezaryan ile doğum sayısı (1,33), premalign sonuçlu kadınlarda sezaryan ile doğum sayısı (1,5), benign sonuçlu kadınlarda ise sezaryan ile doğum sayısı (1,41) görüldü. Malign sonuçlu kadınlarda yaş (70,59), menopoz süresi (25,68), gravida sayısı (4,25), parite sayısı (3,32), spontan vajinal doğum sayısı (3,38) daha yüksektir. Sezaryan ile doğum için fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

Grafik 4.18. Menopoz durumu, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



Vulvar biyopsi patoloji grupları arasında yaş, menopoz süresi, gravida sayısı, parite sayısı, spontan vajinal doğum sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İkili karşılaştırma Mann Whitney test sonuçlarına göre farkı yaratan grup Malign gruptur

Grafik 4.19. Komorbidite durumu, ölçümlerin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



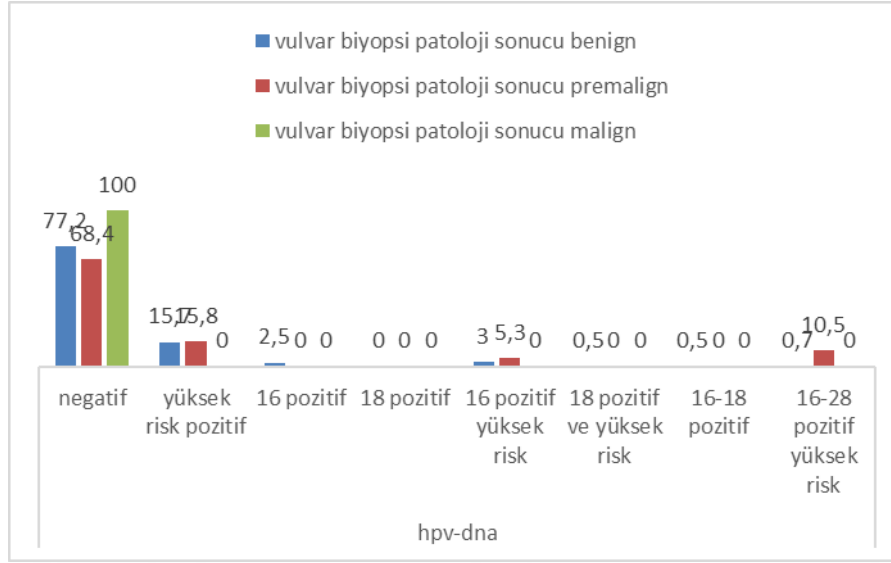
Farkı yaratan grup malign gruptur. Test geçersiz olmakla birlikte Malign grupta komorbidite görülme oranı daha yüksektir.

Tablo 4.5. Tedavi, sitoloji, HPV-DNA özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.

		Benign (1)	Premalign (2)	Malign (3)	P	Grup fark
Tedavi	Koterizasyon	221 (50,9)	4 (22,2)	0 (0)	0,000 *	3-1,2
	Medikal	83 (19,1)	3 (16,7)	0 (0)		1-2
	Eksizyon	129 (29,7)	7 (38,9)	5 (17,9)		
	Hemivulvektomi	1 (0,2)	0 (0)	4 (14,3)		
	Radikal vulvektomi ve inguinofemoral lenf nodu diseksiyonu	0 (0)	0 (0)	14 (50)		
	Skinning vulvektomi	0 (0)	4 (22,2)	2 (7,1)		
	Kemoradyoterapi	0 (0)	0 (0)	3 (10,7)		
Servikal sitoloji	Benign	384 (88,1)	15 (78,9)	26 (96,3)	0,065	
	Ascus	20 (4,6)	0 (0)	0 (0)		
	Asc-h	5 (1,1)	0 (0)	0 (0)		
	Lsil	22 (5)	4 (21,1)	0 (0)		
	Hsil	5 (1,1)	0 (0)	0 (0)		
	Karsinom	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)		
Hpv-dna	Negatif	339 (77,2)	13 (68,4)	27 (100)	0,060	
	Yüksek risk pozitif	69 (15,7)	3 (15,8)	0 (0)		
	16 pozitif	11 (2,5)	0 (0)	0 (0)		
	18 pozitif	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	16 pozitif ve yüksek risk	13 (3)	1 (5,3)	0 (0)		
	18 pozitif ve yüksek risk	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)		
	16-18 pozitif	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)		
	16-18 pozitif ve yüksek risk	3 (0,7)	2 (10,5)	0 (0)		

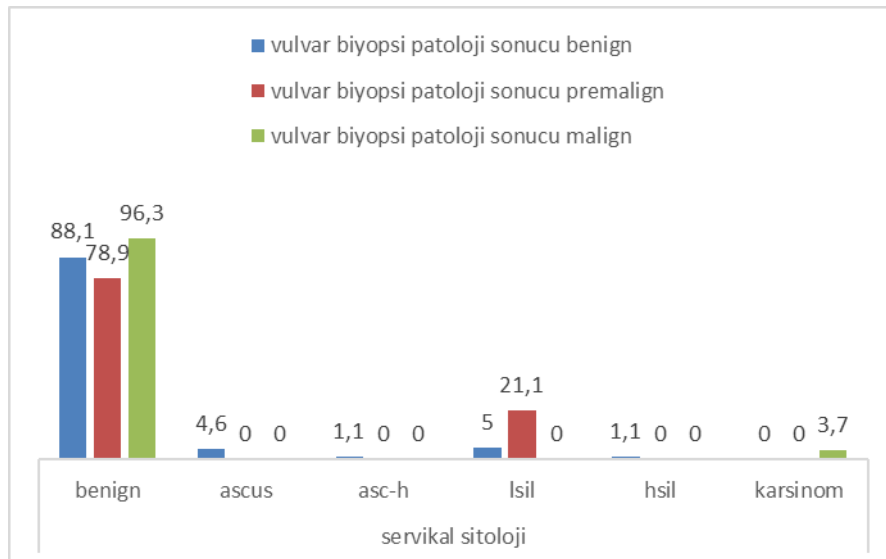
*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Fisher Exact test

Grafik 4.20. HPV-DN özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



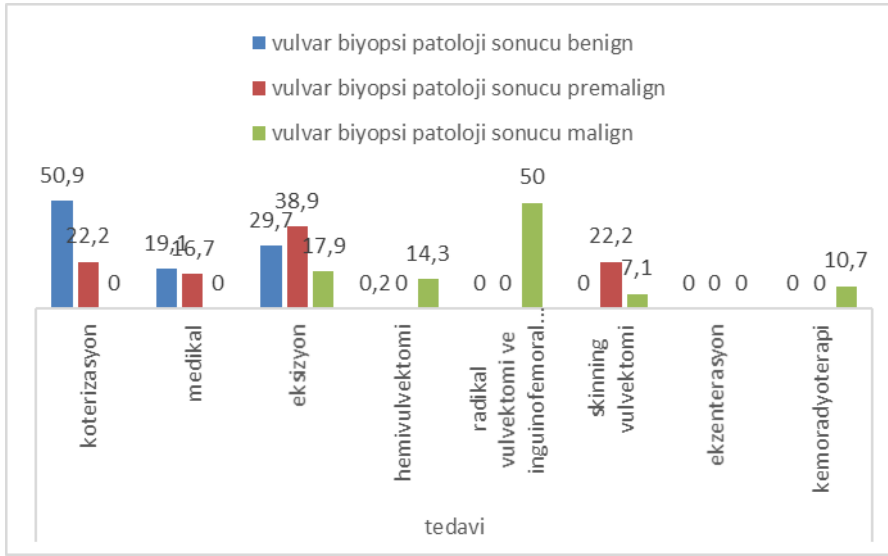
Vulvar biyopsi patoloji grubu ile tedavi, HPV-DNA grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Kadınların %21,8'inin Hpv-DNA sonucu pozitifdir. Pozitif olanlarda %14,8 oranla yüksek risktir. Benign sonuçlu kadınlarda HPV-DNA pozitif görülme oranı daha yüksektir (%22,8). Malign grubun tamamı negatiftir. Farkı yaratan grup malign gruptur.

Grafik 4.21. Servikal sitoloji özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



Servikal sitoloji için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$).

Grafik 4.22. Tedavi özelliklerinin vulvar biyopsi patoloji ile ilişkisi.



Benign sonuçlu kadınlardaki tedavi daha çok koterizasyon (%50,9), premalign sonuçlu kadınlardaki daha çok eksizyon (%38,9), malign sonuçlu kadınlardaki daha çok radikal vulvektomi ve inguinofemoral lenf nodu diseksiyonudur (%50,0).

5. TARTIŞMA

Vulvar biyopsi, vulvanın benign, premalign ve malign karakterli patolojilerini tanımak ve ayırt etmek için yapılan bir patolojik tanı yöntemidir. Biz de bu çalışmada vulvar lezyon ve vulvar klinik şikayetler nedeniyle başvuran, vulvar biyopsi alınan ve servikal sitoloji ve HPV-DNA sonuçlarına bakılan olguların klinik ve demografik özelliklerini, sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz etmek ve patolojik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Bu retrospektif çalışma 01/01/2019 -31/12/2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalcın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde vulvar lezyon ve klinik şikayetleri ile başvuran ve vulvar biyopsi yapılan 492 hastanın tıbbi kayıtlarının dijital ortamda incelenmesiyle yapıldı.

Hastaların demografik özellikleri, yaş, menopoz durumu, obstetrik öyküleri, başvuru şikayetleri, komorbiditeleri, vulvar biyopsi patoloji sonuçları, biyopsi sonrası uygulanan tedaviler ve servikal sitoloji sonuçlarına ait veriler toplandı. Vulvar biyopsi patoloji sonuçları benign, premalign, malign lezyonlar olmak üzere 3 alt gruba ayrılarak bu verilerin hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, uygulanan tedavi yöntemleri, hastaların servikal sitoloji ve HPV-DNA sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edildi. Vulvar klinik şikayetler nedeniyle vulvar biyopsi alınan ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane veri tabanından kayıtlarına ulaşamayan ve eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik olmayan vulvovajinal kandidiyazis olguları ve vulvar kanser nüks olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kaşıntı, lezyon, kitle, kondilom gibi şikayetler birlikte görülebilir. Vulvar kaşıntı kadın doğum pratiğinde sık karşılaşılan bir semptomdur. Kaşıntı, kitle, lezyon, kondilom gibi vulvar şikayetler birlikte görülebilir. Ancak, hastalar ağırlıklı bir şikayet ile polikliniğe başvurmaktadır (116). Başvuran hastaların klinik tanıları muayene ve vulvar biyopsi ile birlikte konulmaktadır.

Özalp ve ark. larının çalışmasında klinik olarak tanı koyup tedavi edilen hastaların üçte birinin uygunsuz tedavi aldığı ve semptomlarının tedaviye rağmen devam ettiği saptanmıştır (117). Hem etkin ve doğru bir tedavi uygulamak hem de hastaların semptomlarının giderilmesi açısından patolojik tanı önemlidir. Rahim ağzı kanser tarama

testleri premalign lezyonların belirlemek ve rahim ağzı kanseri insidansını azaltmasında etkili olduğu gibi, vulvar kanserler ve premalign lezyonlar için de böyle bir tarama testi mümkün mu sorusu araştırılmıştır. Ancak vulvar patolojiler için tarama testi geliştirilmemiştir. Polikliniğe herhangi bir şikayet ile başvuran hastalarda vulvar muayene mutlaka yapılmalıdır. Özellikle rutin servikal sitoloji taramasına gelen hastalarda vulvar muayene gözden kaçırılmamalıdır (118). Vulvar kanser olan kadınlarda semptomlar genellikle uzun yıllardır mevcut olmakla beraber hastaların bu şikayetleri gözardı ettiği ve muayene için geç başvurduğu düşünülmektedir. Bu durum tanıda gecikmelere sebep olmaktadır (79).

Bizim yaptığımız çalışmada malign grupta olan hastaların en sık şikayetleri lezyon %75.9, ikinci sırada kitle %27.6 olarak tespit edildi. Postmenopozal, ileri yaş, multiparite ve komorbid hastalığı olan hastalarda biyopsi sonucunda malignite görülme sıklığını anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk. Vulvar biyopsi patoloji grubu ile menopoz durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Malign sonuçlu kadınlarda postmonopoz görülme oranı daha yüksektir (%79,4) olarak bulduk.

Kingston ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada vulvar bulguları olan ve biyopsi alınan hastaların %46'sının menopozda olduğu bildirilmiştir (119). Ateş Karateke ve arkadaşlarının 2000-2006 yılları arasında 94 vulvar lezyon olan hastaların patoloji sonuçları incelendi. Vulvar lezyonun 57(%61) adeti benign, 15(%16) adeti malign tümördür. Ayrıca 22 (%23) adet preneoplastik lezyon olarak tespit edildi. Benign neoplaziler sıklık sırasıyla; Bartholin gland kisti 19 adet(%33), fibroepitelyal polip 13 adet (%23), epidermal kist 6 adet (%11), skuamöz papillom 4 adet(%7), papiller hidradenoma 4 adet(%7) vestibüler papillom, intradermal nevüs, hemanjioim, leiomyom 2şer adet(%4) ve birer adet (%2) anjiomyofibroblastom, anjiokeratom inflamatuvar kloakajenik polip, endometriosis, syringoma, mezonefrik kist ve steatokistoma simplekstir. Toplam 15 adet malign tümör ise sıklık sırasına göre: skuamöz hücreli karsinom 9 adet (%60), malign melanom 4 adet (%26), bazal hücreli karsinom 1 adet(%7), ve PNET/Ewing 1 adet (%7) dir. Premalign lezyonlardan VIN lar toplam 11 adet olup, bunların 7 adeti(%64) VIN I, 2 adeti(%18) VIN II ve 1 adeti(%9) VIN III ve 1 adeti de(%9) direk olarak VIN III kabul edilen diferansiye VIN dir (120). Bizim çalışmamızda premalign sonuçlu kadınlarda en çok %31,6 ile LSIL ve HSIL görülmüştür. Premalign sonucu olan hastaların yaş ortalaması 45.5, en sık başvurma şikayeti %73.7 kaşıntı ve tedavisi ise daha çok eksizyon %38,9 olarak bulunmuştur. İkinci sırada HSİL HPV ilişkili %26.3 ve D-VIN %10.5 olarak görüldü.

T. Şenol ve arkadaşların vulvovajinal kondilomu ve beraberinde değişik derecelerde servikal intraepitelyal lezyonlar incelendi. Hastalar 48 ay boyunca smear ve jinekolojik muayene ile takip edildi. Sonuçlar: Tedavi edilen 33 kondilomlu hastadan 6'sında(%18) HGSIL, 4 hastada (%12) ASCUS, 8 hastada (%24) LGSIL ve 15 hastada (%46) normal sınırlarda smear incelemesi bulundu. Kolposkopi eşliğinde biyopsi sonucunda 3 hastada (%9) CIN1, 1 hastada (%3) CIN 3, 19 hastada (%88) normal histopatoloji bulundu. HPV tiplendirmeleri sonucunda 2 hastada (%6) HPV tip 16, 1 hastada (%3) HPV tip 35, 1 hastada (%3) HPV tip 56, 11 hastada (%54) düşük riskli HPV tipleri bulundu. Onsekiz hastada (%54) negatif HPV sonuçları bulundu. Kondilom rekürrensi 4 hastada (%12) izlendi (121). Bizim çalışmada farklı olarak kadınların %90,1'inin vulvar biyopsi patoloji sonucu benignidir. Bening sonuçlu kadınlarda en çok %25,5 oranla kondilom, %27,1 oranla skuamöz papillom, görülmüştür. Kadınlarda en çok yapılan tedaviler %47,0 oranla koterizasyon, %29,3 oranla eksizyondur. Kadınların %88,2'sinin servikal sitoloji sonucu benign, %21,8'inin Hpv-DNA sonucu pozitifdir. Pozitif olanlarda %14,8 oranla yüksek riskli olarak tespit edildi. Vulvar biyopsi patoloji grubu ile tedavi, HPV-DNA grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Benign sonuçlu kadınlarda HPV-DNA pozitif görülme oranı daha yüksektir (%22,8). Malign grubun tamamı negatiftir. Farkı yaratan grup malign gruptur. Servikal sitoloji için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$).

Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da vulvar biyopsi patoloji grupları arasında yaş, menopoiz süresi, gravida sayısı, parite sayısı, spontan vajinal doğum sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Malign sonuçlu kadınlarda yaş (70,59), menopoiz süresi (25,68), gravida sayısı (4,25), parite sayısı (3,32), spontan vajinal doğum sayısı (3,38) daha yüksek görülmüştür. Vulvar biyopsi patoloji grubu ile menopoiz durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Malign sonuçlu kadınlarda postmenopoiz görülme oranı daha yüksektir (%79,4). Farkı yaratan grup malign gruptur. Bu nedenle, postmenopoiz dönemde olan ve klinik şikayeti, kitle, özellikle aseptomatik lezyon olsa bile hastalarda vulvar biyopsi mutlaka yapılmasının gerektiğinin kanaatindeyiz.

Malign sonuçlu kadınlarda en çok %31,0 oranla SCC HPV belirsiz, %31,0 oranla SCC HPV ilişkisiz sonucu görülmüştür. Malign sonuçlu kadınlardaki daha çok radikal vulvektomi ve inguinofemoral lenf nodu diseksiyonu %50,0 görülmektedir. U Köhner ve ark 'ın yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık %94,3 skuamöz hücreli karsinom ve tedavi olarak radikal vulvektomi ve bilateral yüzeyel inguinal lenf nodu diseksiyonu olarak bildirilmiştir (122).

Sungu N. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 2006-2016 yılları arasında eksizyonel biyopsi patoloji sonucunda bazal hücreli karsinom olan olgular retrospektif olarak incelendi. 1140 olgunun ikisinde vulvada olarak tespit edildi (123). Benzer şekilde bizim çalışmada bazal hücreli karsinom 1(3.4%) olarak izlendi. Bazal hücreli karsinom skuamöz bir histolojiye sahip olmasına rağmen skuamöz hücreli vulvar karsinomdan farklılık göstermektedir. Vulva kanserlerinin yaklaşık %2 ila %8'i bazal hücreli kanserlerdir ve bazal hücreli kanserlerin %2'si vulvada görülür (90). Genellikle bazal hücreli vulvar karsinom postmenopozal ve beyaz tenli kadınlarda daha sık görülür. Lokal invaziv olabilir, ancak genellikle metastaz yapmaz (91).

Evrin Metcalfe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vulva skuamöz hücreli karsinomu tanısıyla radyoterapi uygulanan hastalarda tedavi sonuçları ve rekürrens özelliklerinin değerlendirmişlerdi. Vulva skuamöz hücreli karsinomu tanılı 12 kadın hasta, tümör ve tedavi özelliklerine göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 3 (%25) hastaya radikal, 9'una (%75) adjuvan medyan 50.4 (30-63) Gy RT uygulanmış, 4 (%33) hastaya eşzamanlı kemoterapi verilmiştir. Medyan yaş 65 (59-90); medyan izlem 16 (4-65) aydır. Medyan genel, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalım sırasıyla 16 (4-65), 14 (0-65) ve 16 (4-65) aydır. Hastaların 7'si (%58) hastalıksız izlemde olup diğer 5 (%42) hastada 1 (%8.3) yerel, 2 (%17) bölgesel, 1 (%8.3) yerelbölgesel nüks ve 1 (%8.3) yerel-bölgesel-uzak hastalık saptanmıştır (124). Bizim çalışmada malign grupta tedavi %2.9 radikal vulvoektomi ve inguinofemoral lenf nodu diseksiyonu, %1.2 skinning vulvoektomi, %1.0 hemivulvoektomi, %0.6 kemoterapi olarak izlenmiştir. Malign sonuçlu kadınlarda yaş (70,59), menopoza süresi (25,68), gravida sayısı (4,25), parite sayısı (3,32), spontan vajinal doğum sayısı (3,38) daha yüksek olarak izledi. Bizim çalışmamızda Evrin Metcalfe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmasından farklı olarak, tüm vulvar biyopsi patoloji sonuçları tarandı ve nüks vulvar kanser hastalarını patoloji sonuçları çalışmaya dahil edilmedi.

Vulva kanseri diğer jinekolojik malignitelerden daha az görülmektedir (77). Skuamöz hücreli karsinomlar primer vulvar malignitelerin en az %75'ini oluşturur (78). Diğer histojik tipler arasında melanom, bazal hücreli karsinom, Bartholin bezi adenokarsinomu, sarkom ve Paget hastalığı yer almaktadır. HPV enfeksiyonu vulvar skuamöz hücreli karsinomların çoğunluğuyla ilişkilidir. Ayrıca, vulvar liken skleroz vulvar kanser riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Vulvar kanser olan kadınlarda semptomlar genellikle uzun yıllardır mevcut olmakla beraber hastaların bu şikayetleri gözardı ettiği ve muayene için geç başvurduğu düşünülmektedir. Bu durum tanıda gecikmelere sebep olmaktadır (79). VIN, vulvanın premalign bir lezyonudur ve son yıllarda özellikle kadınlarda 40'lı yaşlarda giderek

artan bir sıklıkta görülmektedir (80). Jinekolojik maligniteler içinde vulvar neoplaziler %3-5 oranında görülmekle birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde son 40 yıl içerisinde 4 kat artış olduğu bildirilmiştir (81). VIN tanısı alan ve 40 yaş altı olgularda invaziv hastalık oranı %5 düzeyinde iken ileri yaş hastalarda bu oran %15-20'ye kadar çıkmaktadır. VIN'nin premalign kabul edilmesi ve buna göre değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü bu hastaların %3 kadarında gizli kalmış invaziv kanser olabilmektedir (82). 2000'den fazla örnek üzerinde yapılan bir inceleme, vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) vakalarının %86,7'sinde ve invaziv vulvar kanser vakalarının %28,6'sında HPV DNA tespit edildiği göstermiştir; HPV 16 en yaygın alt tiptir (%72,5), HPV 33 (%6,5) ve HPV 18 (%4,6) vakalarda izlenmiştir (125). Daha önce Liken Skleroz tanısı alan hastaların vulvar lezyonlarında dVIN saplanması durumunda vulvar skuamöz hücreli karsinoma progresyon olduğu gösterilmiştir (126).

Vulvar klinik şikayetlerle başvuran hastaların patolojik sonuçları değerlendirildiğinde, Özalp ve ark. larının yaptıkları çalışmada en sık patolojik bulgu liken simpleks kronikus iken ikinci sıklıkta liken sklerozis saptanmıştır. Lynch ve ark. larının çalışmasında liken simpleks kronikus en sık patolojik bulgu olarak saptanmıştır (127). Bizim çalışmamızda ise kadınların %90,1'inin vulvar biyopsi patoloji sonucu benigndir. Bening sonuçlu kadınlarda en çok %25,5 oranla kondilom, %27,1 oranla skuamoz papillom, görülmüştür. HPV (vulvada en yaygın olarak tip 6 ve 11) enfeksiyonuna bağlı bir lezyon olan kondiloma aküminatum, tipik olarak cinsel aktivite ile ilişkili bir yaş aralığında ortaya çıkar. İmmünosupresyon ile ilişkili durumlarda yaygın vulvar tutulumun görülmesi ve prevalansının artması izlenmektedir (65). Semptomlar, lokal irritasyon ve kaşıntıyı içermektedir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, diyabetik veya gebe hastalarda nöksler görülebilir (66). Spontan regresyon da görülebilir. Koilositotik atipinin olmaması kondilom olasılığını dışlamaz, çünkü akantoz ve papillomatozis gösteren lezyonlar HPV tip 6 ve 11 ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (64). Bu durumlarda, bu lezyonların genellikle HPV ile ilişkili olduğu belirtilerek skuamöz papillom tanısı konulmaktadır.

Bizim hastalarımızda kondilom ve skuamoz papillom daha sık görülmesinin sebebi, başvurma şikayeti kondilom olması durumunda vulvar biyopsinin daha sık yapılması olarak görülmektedir. Özalp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en sık patolojik bulgu liken simpleks kronikus iken ikinci sıklıkta liken sklerozis saptanmıştır. Lynch ve ark. larının çalışmasında liken simpleks kronikus en sık patolojik bulgu olarak saptanmıştır (127). Bizim çalışmada liken simpleks kronikus %14, liken sklerozis ise %42 olarak saptanmıştır. Liken sklerozis (LS) vulvanın en yaygın liken hastalığı olan eskiden liken sklerozis et atrofikus adı verilen vulvar hastalıktır. Hastalığın yaş dağılımı bimodal olup premenarşal ve

postmenopozal yıllarda pik yapar, ancak en yüksek insidans postmenopozal kadınlar arasındadır.

Genel insidans ve prevalans bilinmemekle birlikte, Leibovitz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, huzurevinde kalan yaşlı kadınlar arasındaki liken sklerozis prevalansının 1/30 olarak bildirmişlerdi. Bu popülasyondaki ortalama yaş 82 olarak tespit edildi, hastaların %88'inin tekerlekli sandalye kullanıcısı olduğu ve %86'sının inkontinans hastaları olduğu bildirilmiştir (50).

Dalziel tarafından yapılan bir çalışmada, liken sklerozuslu 44 kadın cinsel disfonksiyon açısından değerlendirilmiştir. Kadınların 19'u bir şekilde cinsel disfonksiyon yaşamıştır. Disparoni ve cinsel ilişki sıklığında azalma %80 oranında kaydedilmiş, orgazmik disfonksiyon %50 oranında bulunmuştur. Lokal steroidler bu hastaların üçte ikisinde cinsel disfonksiyonunu iyileştirmiştir.

Kohn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, jinekoloji, vulvar ve dermatoloji kliniklerinde liken sklerozis için bakım alan kadınların yaklaşık %40'ının liken nedeniyle cinsel olarak aktif olmadığı ve bu kadınların yaklaşık %40'ının topikal steroid kullandıktan sonra tekrar cinsel olarak aktif hale geldiği belirtilmiştir (50). VİN vulvar kanser için prekürsör lezyonlar olarak değerlendirilmeli. Bizim çalışmamızda premalign sonuçlu kadınlarda en çok %31,6 le Lsil ve Hsil görülmüştür. Premalign sonucu olan hastaların yaş ortalaması 45.5, en sık başvurma şikayeti %73.7 kaşıntı ve tedavisi ise daha çok eksizyon %38,9 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Karakaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise ortalama yaş 51.5'ti. En sık başvuru şikayeti vulvar lezyondu %53 ve tedavi olarak en sık skining vulvektomi bildirilmiştir (128). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Karakaya ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmasında en sık HSIL izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise premalign lezyonlardan en sık hem LSIL hem de HSİL izlendiğinden %38.9 eksizyon ve %22.2 skining vulvektomi yapılmış olarak bulunmuştur. VİN için standart bir tarama testi mevcut değildir. Fizik muayenede fark edilmeyen vulvanın subklinik HSIL'ını büyütücü lens veya kolposkop kullanarak hastalığın boyutunu tanımlamaya ve daha sonra biyopsiye yardımcı olabilir. Multisentrik senkron veya metakron intraepitelyal lezyonların yüksek prevalansı nedeniyle, vulvada HSIL olan her hastada perianal bölgenin detaylı kolposkopik değerlendirmesi gerekmektedir (105). Vulvada HSIL olan kadınlar vulva cerrahisinden önce HPV testi ile servikal/vajinal sitoloji yaptırmalıdır ve bu kadınlar takibe alınmalıdır (106). Ayrıca, bu popülasyonda anal lezyonların yüksek prevalansı nedeniyle HPV ile ilişkili lezyonları olan kadınlarda HPV testi ile anal sitoloji yapılması önemlidir

(107). Vulvada HSIL'den şüphelendiğimiz hastalarda, %3 ila 5 asetik asitle ıslatılmış gazlı bezin 3-5 dakika süreyle uygulanması HSIL, genital siğil, hiperkeratoz veya karsinomu düşündürülen alanların belirginleşme (beyazlaşma) etkisini yaratacaktır. Bu işlem biyopsi alanlarının seçilmesi için de faydalıdır.

Ocak 1999 ve Ocak 2002 tarihleri arasında, Levent Yaşar ve arkadaşları Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi kolposkopi ünitesine başvuran 997 hasta içerisinde vulvarlarında beyaz noktalanma olarak tanımladığımız görünüme rastlanılan 32 hastadan biyopsi alınarak histopatolojik inceleme yapıldı. Vulvada beyaz lezyon bulunan 32 olgunun, vulvar biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde 26 olguda %81,3 Human Papillomavirüs HPV enfeksiyonu, 5 olguda %15,6 hipertrofik distrofi, 1 olguda %3,1 ise vulvar intraepitelyal neoplazi VIN ile birlikte HPV enfeksiyonu tespit edildi. Anormal transformasyon zonu nedeniyle serviksten alınan biyopsilerin histopatolojik muayenesinde 5 %15,6 olguda LSİL, 1 %3,1 olguda ise HSİL tanısı konuldu. Çalışmada ortaya çıkan verilere göre vulvada ilk defa tanımlanan, özellikle labia minoraların iç yüzeylerinde ve forsette gözlemlenen beyaz lezyon sıklıkla HPV enfeksiyonuyla beraberdir (129). Bizim çalışmamızda vulvar biyopsi yapılan hastalara kolposkopi yapılmamıştır. Benign sonuçlu kadınlarda HPV-DNA pozitifliği görülme oranı daha yüksektir (%22,8). Malign grubun tamamı negatiftir. Farkı yaratan grup malign gruptur. Servikal sitoloji için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$).

Özalp ve arkadaşları çalışmalarındaki tüm hastalara vulvar kolposkopi yapmış olup vakaların sadece %13,9'unda makroskopik lezyon dışında kolposkopide boyanan alan gözlemlenmiştir (117). Borstein ve arkadaşları kolposkopinin vulvar hastalıklarda kısıtlı önemi olduğunu göstermiştir (130). Aynı şekilde Gagne ve arkadaşları da kolposkopi yaparak lezyonlara ayırıcı tanı yapmanın güç olduğunu ve tanıyı kesinleştirmek için biyopsinin önemli olduğunu söylemişlerdir (131).

Colleen ve Stockdale'in yaptıkları çalışmada kolposkopinin vulvar kaşıntı şikayeti tanısında önemli olabileceğini gösteren yeterli veri olmadığı belirtilmektedir (132). Dolayısıyla, klinik pratiğinde vulvar klinik şikayetlerde kolposkopinin tek başına kesin tanıyı koymada veya ayırıcı tanı yapmadaki yerine dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda vulvar biyopsiye ek olarak kolposkopi yapılmamıştır.

Tanı ancak muayene sırasında değerlendirme ile, lezyonlardan biyopsi alınması ve patolojik inceleme yapılarak değerlendirilmelidir. Vulvaya %3-5'lik asetik asit uygulanması ve kolposkopi cihazıyla değerlendirilmesi de lezyonların daha detaylı

incelenmesinde yardımcı olabilmektedir. Jonsson ve arkadaşlarının 535 kadından oluşan popülasyona dayalı bir çalışmada, vulvadaki asetobeyaz değişiklikleri subklinik HPV enfeksiyonunun bir göstergesi olarak değerlendirdi. Sensivitesi sadece %44, spesifitesi %68, sadece %26'lık bir pozitif predektif değer elde edilmiş (133).

Başka bir çalışmada Toluidin mavisi kullanımına kolposkopinin eklenmesi, aile planlaması ve kanser taramasının bir parçası olarak vulval lezyonu olmayan 1071 kadın tarandığında incelenmiştir. Grubun üçte biri 35-44 yaşlarında, geri kalanı 45 yaşından büyüktü. Yüksek düzeyde yanlış pozitif sonuçlar ve düşük premalignite insidansı (yalnızca %0,56) bildirilmiştir ve bu nedenle genel popülasyon için tarama olarak yararlı değildir (134). 164 kişinin katıldığı bir çalışmada VIN biyopsileri, skuamöz hücreli karsinom (VSCC) gelişmeden önce, verilerin yaklaşık dörtte birinde diferansiye VIN tanısı konulmuştur, ancak, geçmiş veya senkron VSCC'ye sahip örneklerin %73'ü, diferansiye tip VIN ile ilişkilendirildi, usual tip VIN ile yalnızca %27 ile ilişkilendirildi ($P = 0,0000$). Premalign durumda tanı sıklığı ile ilgili endişeler ifade edilmiştir ve hiperplastik lezyonlardan biyopsi sıklığının artması önerilmiştir, bu da VSCC'nin önlenmesi için diferansiye VIN tanısında artışa yol açacaktır (135). Şüpheli vulvar lezyonların araştırılmasında tanı için altın standart prosedür biyopsidir. Bizim yaptığımız çalışmada hastalar yalnız muayene ve biyopsi ile değerlendirme yapılmıştır.

Bizim çalışmada, hastaların vulvar biyopsi ve servikal sitoloji, HPV-DNA sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edildi. Vulvar biyopsi patoloji grubu ve HPV-DNA grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Benign sonuçlu kadınlarda HPV_DNA pozitif görülme oranı daha yüksektir (%22,8). Malign grubun tamamı negatiftir. Farkı yaratan grup malign gruptur. Servikal sitoloji için ilişki anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Mette T Faber ve ark'ın yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamıza farklı olarak vulva kanserinde HPV'nin prevalansı %39,7'dir, VIN lezyonlarının %76,3 HPV-pozitif olarak izlenmiştir. HPV-pozitif vakalar arasında, baskın yüksek riskli HPV tipi HPV16 iken, bunu HPV 33 ve HPV 18 takip etmiştir (49). Bizim araştırmamızda ise benign grupta %15,7 ve premalign grupta %15,8 en sık HPV yüksek riskli tip izlendi. Mette T Faber ve ark'ın yaptığı çalışma 1990-2015 yıl arasınd yapılan meta-analiza dayalı bir çalışma olduğu için farklı bir sonuc ortaya çıkması sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Rahim ağzı kanseri tarama testleri sayesinde, premalign lezyonlar tespit edilerek serviks kanseri gelişmeden önce tedaviyi mümkün hale getirir. Taramada HPV testi, servikal sitoloji (Pap smear testi) veya iki testin bir kombinasyonu (ko-test) kullanılır. 200'den fazla

HPV tipi vardır, yaklaşık 40 tipinde anogenital epitel için spesifiktir ve malign değişikliğe neden olma potansiyelleri mevcuttur (11). HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler sadece düşük dereceli lezyonlara (CIN 1) ve benign genital siğillere neden olurlar (12),(13). Yüksek dereceli lezyonlar (CIN 2,3) ve invaziv kansere ilerleme ile güçlü bir şekilde ilişkili olan tipler 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleridir. Düşük dereceli lezyonların %25'inden, yüksek dereceli lezyonların %50- 60'ından, tüm servikal kanserlerin %70'inden HPV 16 ve 18 tipleri sorumlu tutulmaktadır (14),(15). Aktif olarak replike olan HPV, nükleer genişleme, multinükleasyon, hiperkromazi ve perinükleer sitoplazmik berraklık gibi karakteristik hücresel değişiklikler oluşturur (17). Bu sitolojik bulgular aynı zamanda düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (LSIL) ve önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücrelerin (ASC-US) sitolojik özellikleridir, bu nedenle LSIL ve HPV-pozitif ASC-US aktif HPV enfeksiyonunun sitolojik bulguları olarak kabul edilebilir. HPV epitelyotropiktir, virüs ya sitoplazmada kalabilir ya da konak genomuna entegre olabilir. HPV'nin epizomal entegre olmadığı durumda düşük dereceli bir lezyon gelişebilir. Virüs insan genomuna entegre olduğunda, yüksek dereceli lezyonlar ve kanser oluşabilmektedir (18).

Pamukkale Üniversitesinde Ocak 2016- Haziran 2020 tarihleri arasında VIN tanısı almış olan 68 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada; çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 48'i düşük dereceli (vLSIL), 20'si yüksek dereceli (vHSIL)'idi. Düşük dereceli grupta ortalama yaş $48,60 \pm 16,02$; gravida $2,54 \pm 1,92$; parite $2,02 \pm 1,60$ iken; yüksek dereceli grupta sırasıyla $44,80 \pm 14,71$; $2,40 \pm 1,81$; $1,70 \pm 1,49$ idi. Eş zamanlı servikal Pap-smear, HPV-pcr ve servikal biyopsi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (136). Bizim çalışmamızda benzer olarak vulvar biyopsi ve servikal sitoloji arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tezin Kısıtlılıkları

- Araştırmamızın kısıtlılıkları, retrospektif olması, elde edilen klinik sonuçlarının farklı doktorlar tarafından değerlendirilmiş olması sınırlamalar arasında sayılabilir.
- Diğer kısıtlılıklardan biri de bu hastaların sadece kadın hastalıkları ve doğum kliniği tarafından değerlendirilmesi ve multidisipliner bir çalışma ekip tarafından her hangi bir değerlendirme olmamasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmaya dahil edilen vulvar lezyon ve klinik şikayetleri ile başvuran ve vulvar biyopsi yapılan 492 hastanın tıbbi kayıtlarının dijital ortamda incelenmesiyle yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, yaş, menopoz durumu, obstetrik öyküleri, başvuru şikayetleri, komorbiditeleri, vulvar biyopsi patoloji sonuçları, biyopsi sonrası uygulanan tedaviler ve servikal sitoloji sonuçlarına ait veriler toplandı. Vulvar biyopsi patoloji sonuçları benign, premalign, malign lezyonlar olmak üzere 3 alt gruba ayrılarak bu verilerin hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, uygulanan tedavi yöntemleri, hastaların servikal sitoloji ve HPV-DNA sonuçları arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edildi.

Malign sonuçlu kadınlarda en çok %31.0 oranla SCC HPV belirsiz, %31.0 oranla SCC HPV ilişkisiz sonucu görülmüştür. Çalışmada malign grupta olan hastaların en sık şikayetleri lezyon %75.9, ikinci sırada kitle %27.6 olarak tespit edildi. Postmenopozal, ileri yaş, multiparite ve komorbid hastalığı olan hastalarda biyopsi sonucunda malignite görülme sıklığını anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk. Vulvar biyopsi patoloji grubu ile menopoz durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Malign sonuçlu kadınlarda postmenopoz görülme oranı daha yüksektir (%79,4) olarak bulduk. Bu nedenle, postmenopozal dönemde olan ve klinik şikayeti, lezyon, özellikle kitle şikayeti ile başvuran hastalarda vulvar biyopsi mutlaka yapılmasının gerektiğinin kanaatindeyiz. Çalışmamızda ise kadınların %90.1'in vulvar biyopsi patoloji sonucu benignidir. Benign sonuçlu kadınlarda en çok %25,5 oranla kondilom, %27,1 oranla skuamoz papillom olarak görülmüştür. Benign sonuçlu kadınlarda HPV-DNA pozitif görülme oranı daha yüksektir (%22,8). Malign grubun tamamı negatiftir. Farkı yaratan grup malign gruptur. Servikal sitoloji için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$). Bu nedenle kondilom şikayeti ile başvuran hastalardan HPV-DNA bakılmasını önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Rahim ağzı kanser tarama testleri premalign lezyonların belirlenmesi ve serviks kanseri insidansının azaltılmasında etkili olduğu gibi, vulvar kanserler ve premalign lezyonlar için de böyle bir tarama testi mümkün mü sorusu araştırılmıştır. Ancak vulvar patolojiler için tarama testi geliştirilmemiştir. Polikliniğe herhangi bir şikayet ile başvuran hastalarda vulvar muayene mutlaka yapılmalıdır. Özellikle rutin servikal sitoloji taramasına gelen hastalarda vulvar muayene gözden kaçırmamalıdır. Vulvar kanser olan kadınlarda semptomlar genellikle uzun yıllardır mevcut olmakla beraber hastaların bu şikayetleri göz

ardı ettiđi ve muayene için geç bařvurduđu dűřűnűlmektedir. Vulvar patolojiler için bir tarama testi olmadıđından, hastaneye vulvar řikayeti ile veya vulvada supheli lezyon gűlűlen hastalara mutlaka vulvar biyopsi yapılması gerektiđinin kanaatindeyiz. řűpheli vulvar lezyonların arařtırılmasında tanı için altın standart prosedűr biyopsidir. Vulvar lezyon ve hastalıklarının yűnetiminde, tanı ve tedavileri için algoritma oluřturacak çok merkezli ileri çalıřmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Vulvar and Perineal Anatomy - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 28 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B978032365400500062X>
2. Gynecologic Surgery - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 17 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323640626000712?scrollTo=%23hl0000549>
3. Puppo V. Embryology and anatomy of the vulva: the female orgasm and women's sexual health. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Ocak 2011;154(1):3-8.
4. van Turnhout AA, Hage JJ, van Diest PJ. The female corpus spongiosum revisited. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Kasım 1995;74(10):767-71.
5. Vulva - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 18 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323263399000305?scrollTo=%23hl0000538>
6. Hricak H, Chang YC, Cann CE, Parer JT. Cervical incompetence: preliminary evaluation with MR imaging. *Radiology*. Mart 1990;174(3):821-6.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. Eylül 2007;370(9590):890-907.
8. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. Ağustos 2005;19(4):545-61.
9. Marchand L, Mundt M, Klein G, Agarwal SC. Optimal collection technique and devices for a quality pap smear. *WMJ*. Ağustos 2005;104(6):51-5.
10. Kolektif. Williams Jinekoloji. 2020.
11. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 20 Haziran 2004;324(1):17-27.
12. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, vd. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. Mart 2003;188(3):677-84.
13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, vd. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 06 Şubat 2003;348(6):518-27.
14. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, vd. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. Nisan 2020;24(2):144-7.
15. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol*. Ekim 2006;103(1):21-4.
16. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001035.
17. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol*. Ocak 2007;14(1):1-10.
18. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol*. Ağustos 2007;212(4):356-67.
19. Beutner KR, Tying S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med*. 05 Mayıs 1997;102(5A):9-15.
20. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol*. Ekim 1989;63(10):4417-21.
21. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA*. 18 Ağustos 1989;262(7):931-4.

22. Broder S. From the National Institutes of Health. JAMA. 08 Nisan 1992;267(14):1892.
23. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: “The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)”. J Low Genit Tract Dis. Temmuz 2015;19(3):175-84.
24. Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosus, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. Semin Cutan Med Surg. Eylül 1998;17(3):182-8.
25. Guerrero A, Venkatesan A. Inflammatory Vulvar Dermatoses. Clin Obstet Gynecol. Eylül 2015;58(3):464-75.
26. Trivedi MK, Woodruff CM, Kornik R, Botto N. Patch Testing in Vulvar Allergic Contact Dermatitis. Dermatitis. 2018;29(2):95-6.
27. Marren P, Wojnarowska F, Powell S. Allergic contact dermatitis and vulvar dermatoses. Br J Dermatol. Ocak 1992;126(1):52-6.
28. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, vd. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 23 Temmuz 2021;70(4):1-187.
29. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, Reichman RC, Dolin R, Connor J, vd. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. JAMA. 07 Eylül 1984;252(9):1147-51.
30. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, vd. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. N Engl J Med. 21 Nisan 1983;308(16):916-21.
31. Cotell SL, Roholt NS. Images in clinical medicine. Molluscum contagiosum in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 26 Mart 1998;338(13):888.
32. Blaustein A, editör. Pathology of the Female Genital Tract [Internet]. New York, NY: Springer New York; 1977 [a.yer 09 Ocak 2023]. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-6143-6>
33. Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, Mills SE, editörler. Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 2418 s.
34. Blank S, Schillinger JA, Harbatkin D. Lymphogranuloma venereum in the industrialised world. Lancet. 07 Mayıs 2005;365(9471):1607-8.
35. O’Byrne P, MacPherson P, DeLaplante S, Metz G, Bourgault A. Approach to lymphogranuloma venereum. Can Fam Physician. Temmuz 2016;62(7):554-8.
36. Pundir J, Auld BJ. A review of the management of diseases of the Bartholin’s gland. J Obstet Gynaecol. Şubat 2008;28(2):161-5.
37. Lee MY, Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Waltzer W, Khan A. Clinical Pathology of Bartholin’s Glands: A Review of the Literature. Curr Urol. Mayıs 2015;8(1):22-5.
38. Heller DS, Bean S. Lesions of the Bartholin gland: a review. J Low Genit Tract Dis. Ekim 2014;18(4):351-7.
39. Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of Bartholin’s abscess. Surg Gynecol Obstet. Temmuz 1989;169(1):32-4.
40. Kessous R, Aricha-Tamir B, Sheizaf B, Shteiner N, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Clinical and microbiological characteristics of Bartholin gland abscesses. Obstet Gynecol. Ekim 2013;122(4):794-9.
41. Tanaka K, Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T, Izumi K, Ito K, vd. Microbiology of Bartholin’s gland abscess in Japan. J Clin Microbiol. Ağustos 2005;43(8):4258-61.
42. Illingworth B, Stocking K, Showell M, Kirk E, Duffy J. Evaluation of treatments for Bartholin’s cyst or abscess: a systematic review. BJOG. Mayıs 2020;127(6):671-8.
43. Pantanowitz L, Henneberry JM, Otis CN, Zakhary M. Adenolipoma of the external female genitalia. Int J Gynecol Pathol. Nisan 2008;27(2):297-300.
44. Schmidt A, Lang U, Kiess W. Epidermal cyst of the clitoris: a rare cause of clitorimegaly. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Aralık 1999;87(2):163-5.
45. Linck D, Hayes MF. Clitoral cyst as a cause of ambiguous genitalia. Obstet Gynecol. Mayıs 2002;99(5 Pt 2):963-6.

46. Sarkar S, Panja S, Kumar S. Hydrocele of the Canal of Nuck (Female Hydrocele): A Rare Differential for Inguino-Labial Swelling. *J Clin Diagn Res.* Şubat 2016;10(2):PD21-22.
47. Yen CF, Wang CJ, Lin SL, Chang PC, Lee CL, Soong YK. Laparoscopic closure of patent canal of Nuck for female indirect inguinal hernia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Şubat 2001;8(1):143-6.
48. Congenital anomalies of the hymen and vagina - UpToDate [İnternet]. [a.yer 11 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://www.uptodate-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/contents/congenital-anomalies-of-the-hymen-and-vagina?search=inperfore%20himen&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
49. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 15 Eylül 2017;141(6):1161-9.
50. Preinvasive disease and dystrophies of the vagina and vulva and related disorders - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 19 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323776844000118?scrollTo=%23hl0000551>
51. Atlas of Vulvar Disorders - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 19 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323654005000631?scrollTo=%23hl0000605>
52. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Ekim 1999;88(4):431-6.
53. Pandhi D, Singal A, Bhattacharya SN. Lichen planus in childhood: a series of 316 patients. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):59-67.
54. Vulvar dermatosis - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 19 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/journal/1-s2.0-S1521693414001291?scrollTo=%23bib36>
55. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther.* 2010;23(5):523-32.
56. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol.* 1989;28(6):381-4.
57. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, vd. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* Ekim 2017;77(4):691-9.
58. Vulvar diseases - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 23 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/journal/1-s2.0-S0190962219330117>
59. Vaid RM, Cohen BA. Cutaneous Crohn's Disease in the Pediatric Population. *Pediatric Dermatology.* 2010;27(3):279-81.
60. Yüksel İ, Başar Ö, Ataseven H, Ertuğrul İ, Arhan M, İbiş M, vd. Mucocutaneous Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 01 Nisan 2009;15(4):546-50.
61. Gentile G, Formelli G, Pelusi G, Flamigni C. Is vestibular micropapillomatosis associated with human papillomavirus infection? *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997;18(6):523-5.
62. Tumors of the Female Genital Tract - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 25 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323428606000168?scrollTo=%23hl0045552>
63. Zhu WY, Leonardi C, Penneys NS. Detection of human papillomavirus DNA in seborrheic keratosis by polymerase chain reaction. *Journal of Dermatological Science.* 01 Kasım 1992;4(3):166-71.
64. McLachlin CM, Kozakewich H, Craighill M, O'Connell B, Crum CP. Histologic Correlates of Vulvar Human Papillomavirus Infection in Children and Young Adults. *The American Journal of Surgical Pathology.* Temmuz 1994;18(7):728.
65. Chiasson MA, Ellerbrock TV, Bush TJ, Sun XW, Wright TC. Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* Mayıs 1997;89(5 Pt 1):690-4.
66. Marshburn PB, Trofatter KF. Recurrent condyloma acuminatum in women over age 40: association with immunosuppression and malignant disease. *Am J Obstet Gynecol.* Ağustos 1988;159(2):429-33.

67. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, vd. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis*. Ocak 2016;20(1):11-4.
68. van de Nieuwenhof HP, Massuger LFAG, van der Avoort IAM, Bekkers RLM, Casparie M, Abma W, vd. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. Mart 2009;45(5):851-6.
69. de Bie RP, van de Nieuwenhof HP, Bekkers RLM, Melchers WJG, Siebers AG, Bulten J, vd. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities. *Br J Cancer*. 07 Temmuz 2009;101(1):27-31.
70. Nogueira MC, Neto E de PG, Rosa MW, Zettler E, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and p53 in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva. *Pathol Oncol Res*. 01 Eylül 2006;12(3):153.
71. Vulvar Squamous Lesions - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 20 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780702044977000042?scrollTo=%23hl0000429>
72. Mulvany NJ, Allen DG. Differentiated Intraepithelial Neoplasia of the Vulva. *International Journal of Gynecological Pathology*. Ocak 2008;27(1):125.
73. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopathologic Study of Thin Vulvar Squamous Cell Carcinomas and Associated Cutaneous Lesions: A Correlative Study of 48 Tumors in 44 Patients With Analysis of Adjacent Vulvar Intraepithelial Neoplasia Types and Lichen Sclerosus. *The American Journal of Surgical Pathology*. Mart 2006;30(3):310.
74. Ordi J, Alejo M, Fusté V, Lloveras B, Del Pino M, Alonso I, vd. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol*. Kasım 2009;33(11):1659-65.
75. McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M, vd. HPV-independent Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN) is Associated With an Aggressive Clinical Course. *Int J Gynecol Pathol*. Kasım 2017;36(6):507-16.
76. Akbari A, Pinto A, Amemiya Y, Seth A, Mirkovic J, Parra-Herran C. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion: Clinicopathologic and molecular analysis documenting its relationship with verrucous carcinoma of the vulva. *Mod Pathol*. Ekim 2020;33(10):2011-8.
77. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. Ocak 2022;72(1):7-33.
78. Saraiya M, Watson M, Wu X, King JB, Chen VW, Smith JS, vd. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in the US, 1998-2003. *Cancer*. 15 Kasım 2008;113(10 Suppl):2865-72.
79. Jones RW, Joura EA. Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma. Evidence of diagnostic delays. *J Reprod Med*. Eylül 1999;44(9):766-8.
80. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*. Ağustos 2000;45(8):613-5.
81. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*. Mayıs 2006;107(5):1018-22.
82. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2005;97(2):645-51.
83. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer*. 15 Haziran 2008;122(12):2827-34.
84. de Koning MNC, Quint WGV, Pirog EC. Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. *Mod Pathol*. Mart 2008;21(3):334-44.
85. Weberpals JI, Lo B, Duciaume MM, Spaans JN, Clancy AA, Dimitroulakos J, vd. Vulvar Squamous Cell Carcinoma (VSCC) as Two Diseases: HPV Status Identifies Distinct Mutational Profiles Including Oncogenic Fibroblast Growth Factor Receptor 3. *Clin Cancer Res*. 01 Ağustos 2017;23(15):4501-10.

86. Collins CG, Lee FY, Roman-Lopez JJ. Invasive carcinoma of the vulva with lymph node metastasis. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Şubat 1971;109(3):446-52.
87. Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet Gynecol*. Kasım 1997;90(5):748-54.
88. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, vd. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol*. Ocak 2002;84(1):94-101.
89. Elit L, Voruganti S, Simunovic M. Invasive vulvar cancer in a woman with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. Temmuz 2005;98(1):151-4.
90. de Giorgi V, Salvini C, Massi D, Raspollini MR, Carli P. Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol*. Nisan 2005;97(1):192-4.
91. Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Basal cell carcinoma of the vulva. *J Surg Oncol*. Mart 1999;70(3):172-6.
92. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol*. Ağustos 2007;110(2 Pt 1):296-301.
93. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 15 Ekim 1998;83(8):1664-78.
94. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology [Internet]. [a.yer 03 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/berek-and-hackers-gynecologic-oncology-5899>
95. Johnson S, Renz M, Wheeler L, Diver E, Dorigo O, Litkouhi B, vd. Vulvar sarcoma outcomes by histologic subtype: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database review. *Int J Gynecol Cancer*. Ağustos 2020;30(8):1118-23.
96. Han CH, Li X, Khanna N. Epithelioid sarcoma of the vulva and its clinical implication: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep*. Ocak 2016;15:31-3.
97. Nasioudis D, Alevizakos M, Chapman-Davis E, Witkin SS, Holcomb K. Rhabdomyosarcoma of the lower female genital tract: an analysis of 144 cases. *Arch Gynecol Obstet*. Ağustos 2017;296(2):327-34.
98. Immunohistology of the Female Genital Tract - ClinicalKey [Internet]. [a.yer 03 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323721721000186?scrollTo=%23hl0001449>
99. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bervers D, Deavers M, Bervers MW, Shen-Gunther J, vd. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol*. Nisan 2000;77(1):183-9.
100. Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol*. Temmuz 1990;38(1):81-9.
101. Kibbi N, Owen JL, Worley B, Wang JX, Harikumar V, Downing MB, vd. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget Disease. *JAMA Oncol*. 01 Nisan 2022;8(4):618-28.
102. DePasquale SE, McGuinness TB, Mangan CE, Husson M, Woodland MB. Adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland: a review of the literature and report of a patient. *Gynecol Oncol*. Nisan 1996;61(1):122-5.
103. Felix JC, Cote RJ, Kramer EE, Saigo P, Goldman GH. Carcinomas of Bartholin's gland. Histogenesis and the etiological role of human papillomavirus. *Am J Pathol*. Mart 1993;142(3):925-33.
104. Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM, McGuffee VB, Abdul-Karim F, Rutledge FN. Bartholin gland carcinoma. *Obstet Gynecol*. Haziran 1986;67(6):794-801.
105. Vulvar lesions: Diagnostic evaluation - UpToDate [Internet]. [a.yer 07 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://www-uptodate-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/contents/vulvar-lesions-diagnostic-evaluation?search=vulvar%20biyopsi§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H7&source=mac hineLearning&selectedTitle=1~26&display_rank=1#
106. Kuroki LM, Frolova AI, Wu N, Liu J, Powell M, Thaker PH, vd. Yield of Cytology Surveillance After High-Grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia or Cancer. *J Low Genit Tract Dis*. Temmuz 2017;21(3):193-7.

107. Cardinal LH, Carballo P, Lorenzo MCC, García A, Suzuki V, Tatti S, vd. A six-year experience with anal cytology in women with HPV in the lower genital tract: utility, limitations, and clinical correlation. *Diagn Cytopathol*. Mayıs 2014;42(5):396-400.
108. Eidelman A, Weiss JM, Lau J, Carr DB. Topical anesthetics for dermal instrumentation: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Emerg Med*. Ekim 2005;46(4):343-51.
109. Vulvar Biopsy - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 09 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323476331001393>
110. Vulvar Cancer - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 03 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755702009887
111. Greer BE, Koh WJ. New NCCN Guidelines for Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. Mayıs 2016;14(5 Suppl):656-8.
112. Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN, Balasubramani GK, Sukumvanich P, Beriwal S. Adjuvant Radiation Therapy for Margin-Positive Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Defining the Ideal Dose-Response Using the National Cancer Data Base. *International Journal of Radiation Oncology*Physics*. Ocak 2017;97(1):107-17.
113. Han CH, Li X, Khanna N. Epithelioid sarcoma of the vulva and its clinical implication: A case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology Reports*. Ocak 2016;15:31-3.
114. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG:An international journal of O&G*. Mart 2005;112(3):273-9.
115. Niikura H, Yoshida H, Ito K, Takano T, Watanabe H, Aiba S, vd. Paget's disease of the vulva: clinicopathologic study of type 1 cases treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer*. Mayıs 2006;16(3):1212-5.
116. Kingston A. Vulval disease in the postmenopausal patient: a guide to current management. *Menopause Int*. Eylül 2010;16(3):117-20.
117. Ozalp S, Telli E, Yalçın Ö, Oge T, Karakas N. Vulval pruritus: The experience of gynaecologists revealed by biopsy. *JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY* [İnternet]. 2015 [a.yer 05 Haziran 2023];35(1). Erişim adresi: <https://avesis.ogu.edu.tr/yayin/90c086a9-b113-43d8-863f-c2ea9b000e3e/vulval-pruritus-the-experience-of-gynaecologists-revealed-by-biopsy>
118. MacLean AB, Jones RW, Scurry J, Neill S. Vulvar Cancer and the Need for Awareness of Precursor Lesions. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. Nisan 2009;13(2):115.
119. Kingston A. Vulval Disease in the Postmenopausal Patient: A Guide to Current Management. *Menopause International*. Eylül 2010;16(3):117-20.
120. Cetiner H, Kır G, Sakallı M, Karateke A. All vulvar neoplasms and preneoplastic lesions which were diagnosed in Zeynep Kamil Hospital between 2000-2006 years. *Marmara Medical Journal*. 01 Ocak 2007;20:161-6.
121. DÖRTLÜ HPV AŞISİNİN VULVAR KONDİLOM NÜKSÜ ÜZERİNE ETKİSİ - Taylan Şenol, Yeşim Yerçok, Enis Özkaya, Mehmet Faruk Köse | Asos İndeks [İnternet]. [a.yer 06 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://asosindex.com.tr/index.jsp?modul=articles-page&journal-id=681&article-id=72007>
122. Köhler U, Schöne M, Pawlowitsch T. [Results of an individualized surgical therapy of vulvar carcinoma from 1973-1993]. *Zentralbl Gynakol*. 1997;119 Suppl 1:8-16.
123. Sungu N, Kiran N, Dogan H, Kilicarslan A, Karakok E, Demirseren E, vd. Unusual localized basal cell carcinomas: Retrospective study and review of literature Olağan dışı yerleşimli bazal hücreli karsinomlar: Retrospektif çalışma ve literatürlerin gözden geçirilmesi. *Türk Dermatoloji Dergisi* [İnternet]. 2017 [a.yer 06 Haziran 2023];11(3). Erişim adresi: <https://avesis.aybu.edu.tr/yayin/4cd572d4-0839-47e0-bf5c-cb2a634abc9d/unusual-localized-basal-cell-carcinomas-retrospective-study-and-review-of-literature>
124. Metcalfe E, Etiz D, Özen A, Öge T, Kabukçuoğlu S, Özalp S. Vulva Skuamöz Hücreli Karsinomunda Radyoterapi Sonrası Rekürrens Özellikleri. 2015;
125. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, vd. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. Kasım 2013;49(16):3450-61.
126. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LFAG, van der Zee AGJ, vd. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen

- sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* Şubat 2011;24(2):297-305.
127. Lynch PJ. Lichen simplex chronicus (atopic/neurodermatitis) of the anogenital region. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):8-19.
 128. Karakaya BK, Cömert EC, Bildaci B, Özen Ö, Dursun P, Ayhan A. VIN II-VIN III TANISI ALAN HASTALARDA SKİNNİNG VULVEKTOMİ PROSEDÜRÜ:15 HASTALIK VAKA SUNUMU. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi.* 01 Nisan 2010;13(2):43-6.
 129. Yaşar L, Toklar A, Şensoy Y, Sönmez S, Çebi Z, Koç S. BEYAZ NOKTALANMA;YENİ BİR VULVOSKOPIK HUMAN PAPİLLOMAVİRUS HPV BULGUSU. *İzmir EAH Tıp Der.* 01 Mart 2004;10(1):33-6.
 130. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, vd. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* Temmuz 2012;120(1):166-72.
 131. Gagné HM. Colposcopy of the Vagina and Vulva. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 01 Aralık 2008;35(4):659-69.
 132. Stockdale CK, Boardman L. Diagnosis and Treatment of Vulvar Dermatoses. *Obstet Gynecol.* Şubat 2018;131(2):371-86.
 133. Jonsson M, Karlsson R, Evander M, Gustavsson A, Rylander E, Wadell G. Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: sensitivity and specificity in a population-based study. *Obstet Gynecol.* Kasım 1997;90(5):744-7.
 134. Broen EM, Ostergard DR. Toluidine blue and colposcopy for screening and delineating vulvar neoplasia. *Obstet Gynecol.* Kasım 1971;38(5):775-8.
 135. Scurry J, Campion M, Scurry B, Kim SN, Hacker N. Pathologic audit of 164 consecutive cases of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* Nisan 2006;25(2):176-81.
 136. Atigan A, Kiliç D, Alataş E, Karakaya YA, Güler ÖT. Vulvar İntraepitelyal Neoplazi Olgularının Klinik ve Patolojik Verilerinin Retrospektif Analizi. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi.* 31 Ağustos 2022;6(2):220-6.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 11.01.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Vulvar lezyon ve klinik şikayetleri olan hastalarda vulvar biyopsi ve servikal co-test sonuçlarının araştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Reyhan Ayaz Bilir-Uzm Dr Oğuz Devrim Yardımcı-Dr Hatıra Babasoy			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ÖZGÜ RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0019	Tarih: 11.01.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 11.01.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vulvar lezyon ve klinik şikayetleri olan hastalarda vulvar biyopsi ve servikal co-test sonuçlarının araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İşıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Salih Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK 2. İNTİHAL RAPORU

VULVAR LEZYON VE KLİNİK ŞİKAYETLERİ OLAN HASTALARDA VULVAR BİYOPSİ VE SERVİKAL CO-TEST SONUÇLARININ ARAŞTIRILMASI

ORIGINALITY REPORT

3%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	search.trdizin.gov.tr Internet	147 words – 1%
2	"Vulvar Dermatoses", 'Galenos Yayınevi' Internet	115 words – 1%
3	www.turkpath.org.tr Internet	84 words – 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE SOURCES < 1%

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS