



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL PREKANSERÖZ LEZYONLARIN TEDAVİSİNDE LEEP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer ULUGERGERLİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2020





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL PREKANSERÖZ LEZYONLARIN TEDAVİSİNDE LEEP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer ULUGERGERLİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Veli MİHMANLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmamın planlanmasında, oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Veli MİHMANLI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her güçlükte yanımızda olan, her sorunumuzla ilgilenen ve engin tecrübesiyle bizlere büyük katkıda bulunan, idari sorumlumuz Op. Dr. Ahmet KILIÇKAYA'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başasistanlarımız Op.Dr.Nur ÇETİNKAYA, Op. Dr. Orhan ŞAHİN, Op.Dr.Başak CINGILLIOĞLU'na ve değerli uzmanlarımız Op.Dr. Emine PAŞMAKOĞLU, Op.Dr. Arman K. YERAMYAN, Op.Dr. Turhan ÖZKAN, Op.Dr. Nazire ERASLAN, Op.Dr. Aydın KILINÇ, Op.Dr. Simten GENÇ, Op.Dr. Dilasa PALA KÖSE, Op.Dr. Burak ARSLAN, Op.Dr. Betül BÜYÜKKAYA, Op Dr. Erhan AKTÜRK, Op.Dr. Yelda ERBIYIK, Op.Dr. Neslihan BADEMLER ve Op.Dr. Tansel ÇAKIR'a, çalışma şansı bulduğum Doç.Dr. Tolga TAŞÇI, Op.Dr. Nedim TOKGÖZOĞLU ve Op.Dr. Nazlı TOPFEDAİSİ'NE,

Asistanlık süresince en zorlu anlarımda yardımıma koşan, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli dostum eşkıdemim Dr.Ali Emre ATİK'e, başta Op.Dr. Mustafa YILDIZ, Dr. Ferhat Yasin ÖZTORUN, Dr. Yeşim AKGÜN, Dr. Beste TURAN, Dr. Aybekcan BATMAN'a ve birlikte çalışmış olduğum tüm arkadaşlarıma, hemşire, ebe ve yardımcı sağlık personeline,

Beni her zaman, her koşulda destekleyen sevgili eşim Merve BOZ ULUGERGERLİ'ye,

Hayatım boyunca bana hep güvenen ve her daim yanımda olan, benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan çok değerli ANNEME, BABAMA, AĞABEYİME ve KARDEŞİME sonsuz teşekkür ederim.

İyi ki varsınız...

Dr. Ömer ULUGERGERLİ

İstanbul / 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....i

İÇİNDEKİLER i

KISALTMALAR iv

TABLOLAR LİSTESİ v

ŞEKİLLER LİSTESİ vi

ÖZET.....vii

ABSTRACT.....ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER.....3

2.1.Serviks Anatomisi.....3

2.2.Serviks Histolojisi 5

2.2.1.Skuamokolumnar Bileşke 5

2.2.2.Skuamöz Metaplazi 6

2.3.Servikal Benign Lezyonlar 7

2.3.1.Serviksin İnflamasyonu 7

2.3.2.Servikal Polip ve Kistler.....8

2.3.3.Servikal Leiomyomlar 9

2.4.Servikal Prekanseröz Lezyonlar 9

2.4.1.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Terminoloji ve Sınıflandırma.....9

2.4.2.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Risk Faktörleri 12

2.4.3.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tanısı 15

2.4.4.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Değerlendirilmesi ve Yönetimi 21

2.4.5.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Yöntemleri 24

2.4.6.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Takip 26
2.4.7.LEEP Sonrası Rezidüel ve Rekürrent CIN 2 ve CIN 3 29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 31
4.BULGULAR.....33
5.TARTIŞMA.....41
6.SONUÇLAR.....47
7.KAYNAKLAR 48
ÖZGEÇMİŞ 56

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AGH: Atipik Granüler Hücreler

AIS: Adenokarsinoma in Situ

ASC: Atipik skuamöz hücre

ASCUS: Squamous Cells of Undetermined Significance (Anlamı saptanamayan anormal yassı epitel hücreleri)

ASC-H: Atypical Squamous Cells - can not exclude HSIL (Yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri)

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasm

CIS: Carcinoma In Situ

DNA: Deoxyribo Nükleik Asit

ECC: Endo Cervical Curettage

HPV: Human Papilloma Virus

LSIL: Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions (Düşük dereceli yassı epitel lezyonları)

HSIL: High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (Yüksek dereceli yassı epitel lezyonları)

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

PAP: Papanicolaou

PCR: Polymerase Chain Reaction

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: 2001 Bethesda Sistemi 12

Tablo 2: Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırması 17

Tablo 3: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Doğal Süreci 22

Tablo 4: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Amaçları 24

Tablo 5: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Yöntemleri 25

Tablo 6: Rezidü / Rekürren Hastalık İçin Risk Faktörleri 29

Tablo 7: Genel Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi 33

Tablo 8: Grupların HPV DNA Tipi Açısından Değerlendirilmesi 35

Tablo 9: Grupların Kolposkopiteki Transformasyon Zonu Açısından Değerlendirilmesi 36

Tablo 10: Gruplara Göre Çalışma Parametrelerinin Dağılımı 37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Serviks Anatomisi 3

Şekil 2: Serviks Doğum Öncesi / Doğum Sonrası 3

Şekil 3: Uterus ve Adnekslerin Arterial Kanlanması 4

Şekil 4: Skuamokolumnar Bileşke ve Transformasyon Zonu 6

Şekil 5: Skuamöz Metaplazi 7

Şekil 6: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Sınıflandırma 10

Şekil 7: Servikal Sitoloji Alınması 16

Şekil 8: Kolposkopi Kullanımı 19

Şekil 9: LEEP Halka Koter Kullanımı 21

Şekil 10: Sigara Kullanım Oranları 34

Şekil 11: HPV DNA Tipi Dağılım Oranları 35

Şekil 12: Kolposkopide Transformasyon Zonu Dağılım Oranları 36

Şekil 13: Tedavi Öncesi Smear Sonucu Dağılım Oranları 38

Şekil 14: Kolposkopik Biyopsi Patolojisi Dağılım Oranları 39

Şekil 15: LEEP Patolojisi Dağılım Oranları 39

Şekil 16: ECC Patolojisi Dağılım Oranları 40

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda yüksek riskli servikal prekanseröz lezyonların tedavisinde LEEP yapılmış hastalarda, LEEP ile tedavi edilme oranlarının, rezidü hastalığa neden olacak, rezidü hastalığı öngörecek risk faktörlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif kesitsel çalışma, Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'nde servikal prekanseröz lezyon nedeniyle LEEP (Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü) yapılmış kadınlar arasında 461'i "Tek Leep" ve 81'i "Re-Leep" olmak üzere iki grup altında toplam 542 vakayı kapsayan bir çalışmadır. Çalışmamızda sürekli değişkenler arasında yaş ve parite, kategorik değişkenler arasında ise menopoz durumu, sigara içme alışkanlığı, HPV DNA tipi, servikal sitoloji, kolposkopik incelemede servikal transformasyon zone tipi ve servikal biyopsi sonuçlar, tekli veya çoklu yapılan LEEP sonuçlar dikkate alınmıştır.

Bulgular: Rezidü durumunu öngörme açısından karşılaştırılan gruplar arasında parite(p: 0,123; $p<0.05$), doğum şekli (p: 0,055; $p<0.05$), ve menopoz durumu(p:0,819; $p<0.05$) açısından birbirlerinden anlamlı bir istatistiki farklılığı bulunmamıştır. Ancak sigara kullanma durumları açısından(p:0.000; $p<0.05$), HPV DNA tiplerinin dağılımları açısından(p:0.000; $p<0.05$), kolposkopik biyopsi patoloji sonuçları açısından(p:0.007; $p<0.05$), LEEP patolojisi sonuçları açısından(p:0.000; $p<0.05$) ve LEEP sırasındaki ECC sonuçları açısından(p:0.029; $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Sonuç: Servikal intraepitelyal neoplazi derecesi yükseldikçe rezidü hastalık görülme oranının da anlamlı bir şekilde arttığı çalışmamızla bir kez daha gösterilmiş oldu. Özellikle CIN 2 ve 3 olan cerrahi sınır pozitif hastalarda uygun algoritma içerisinde uygulanan tetkik ve tedavi yöntemlerinin devamlılık göstermesi, serviks kanserinin önlenmesi için büyük önem taşıyacaktır. Bu konuda daha geniş ve kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Servikal İntraepitelyal Neoplazi, Serviks Kanseri, Human Papilloma Virüs, LEEP, Rezidü Hastalık

EVALUATION OF LEEP RESULTS IN THE TREATMENT OF CERVICAL PRECANCEROUS LESIONS

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the rates of LEEP treatment, risk factors that may cause residual disease and predict residual disease in patients who have undergone LEEP in the treatment of high-risk cervical precancerous lesions.

Material and Methods: This retrospective cross-sectional study was conducted between January 2016 and January 2020 among women who underwent LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) due to cervical precancerous lesions at the University of Health Sciences Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic Gynecological Oncology Outpatient Clinic. In this study a total of 542 cases were included under two groups; 461 “Single Leep” and 81 “Re-Leep” cases.

For the aim of this study, age and parity were considered among the continuous variables while menopausal status, smoking habits, HPV DNA type, cervical cytology, cervical transformation zone type in colposcopic examination and cervical biopsy results, single or multiple LEEP results were taken into account as the categorical variables.

Findings: No significant statistical difference was found among the groups compared in terms of predicting residual status concerning parity (p: 0.123; $p < 0.05$), delivery methods (p: 0.055; $p < 0.05$), and menopausal status (p: 0.819; $p < 0.05$). However, there are statistically significant differences in terms of smoking status (p: 0.000; $p < 0.05$), dispersion of HPV DNA types (p: 0.000; $p < 0.05$), colposcopic biopsy pathology results (p: 0.007; $p < 0.05$), LEEP pathology results (p: 0.000; $p < 0.05$) and ECC results during LEEP (p: 0.029; $p < 0.05$)

Results: This study demonstrated once again that as the grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) increases, the incidence of residual disease increases significantly. Especially in patients with positive surgical margins of CIN 2 and CIN 3, the continuity of examination and treatment methods applied in an appropriate algorithm will be of great importance for the prevention of cervical cancer. More extensive and comprehensive studies are needed on this subject.

Key words: Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervical Cancer, Human Papilloma Virus, LEEP, Residual Disease

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Servikal kanserlerin kadın sağlığında önemli bir yeri vardır. Servikal kanserler, tüm dünyada en sık görülen jinekolojik kanser olup, A.B.D.'de uterin korpus ve over kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (1). 2018 yılında dünya çapında yaklaşık 570,000 yeni servikal kanser vakası görülmüş, 311,000 vaka ise ölümle sonuçlanmıştır (2).

Servikal kanserlerin prekanseröz başlayan lezyon dönemi olduğu için, servikal prekanseröz lezyonların kapsamlı erken tanı ve teşhisi büyük önem taşımaktadır. Ulusal tarama programları uygulayan ülkelerde prekanseröz lezyonların erken tanınması ve tedavisinden sonra, serviks kanseri insidansı ve mortalitesinde oldukça tatmin edici düşüşler sağlanmıştır.

Serviks kanserinin prekanseröz lezyonlarına servikal intraepitelyal neoplazi (CIN 1, 2 ve 3) adı verilir. Yüksek dereceli olan lezyonlar (CIN 2 = %5 ve CIN 3 = %12) tedavi edilmezse invaziv serviks kanserine ilerleyebilir (3). Bu nedenle yüksek dereceli lezyonlar teşhis edildiği anda tedavi edilmelidirler.

Etyolojisinde en büyük neden yüksek riskli Human Papilloma Virüs'tür. Bu yüzden yüksek riskli Human Papilloma Virüs tiplerinin tespitinde kullanılan HPV DNA testleri tarama ve takip açısından büyük önem taşımaktadır (4).

Servikal prekanseröz lezyonların taramasında Papanicolaou (Pap) Smear tüm dünyada başlıca kullanılan bir testtir. Pap smear testi, tek bir test olarak yüksek dereceli lezyonları belirlemede %57 duyarlılığa sahiptir. Kolposkopi ise %92 duyarlılığa sahiptir. Özgüllüğü daha yüksek olmadığı için, kolposkopi direk bir tarama yöntemi değildir. Fakat anormal smear sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan önemli bir yöntemdir (5).

Servikal prekanseröz lezyonların tanı ve tedavisinde servikal konizasyon (soğuk bıçak biyopisi) veya elektro cerrahi eksizyonu (Loop Electrosurgical Excision Procedure - LEEP) teknikleri kullanılabilir. LEEP işlemi günümüzde altın standart bir teknik olup, serviksten halka tel koter yardımıyla hem servikal prekanseröz

lezyonun histopatolojik tanısının koyulmasını hem de servikal prekanseröz lezyonun çıkartılmasını sağlar (6).

LEEP sonrası yapılan çalışmalarda rezidü / rekürren hastalık açısından %5 ile %30 arasında değişen risk bulunmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli servikal intraepitelyal neoplazilerin servikal kansere dönüşme riski göz önünde bulundurulduğunda, LEEP sonrası hastaların yakın takip ve tedavi edilmesi gerekir (7).

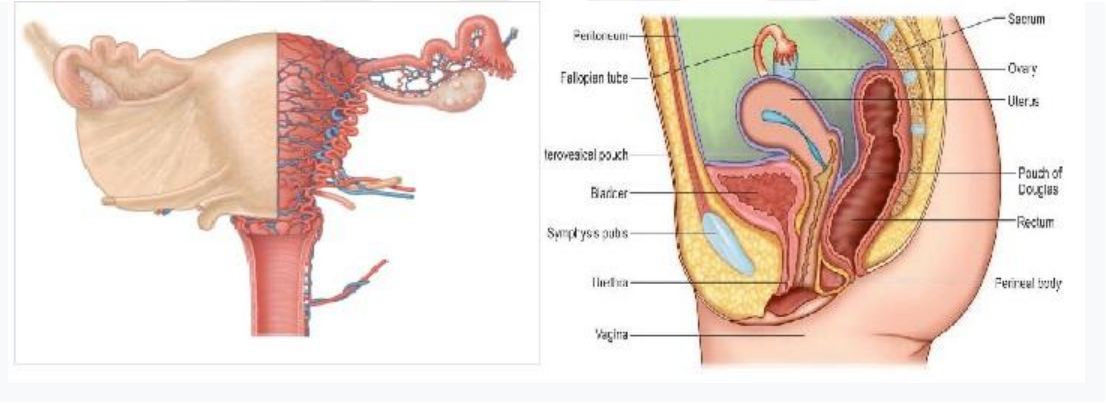
Bu çalışmamızda yüksek riskli servikal prekanseröz lezyonların tedavisinde LEEP yapılmış hastalarda, LEEP ile tedavi edilme oranlarının, rezidü hastalığa neden olacak, rezidü hastalığı öngörecek risk faktörlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

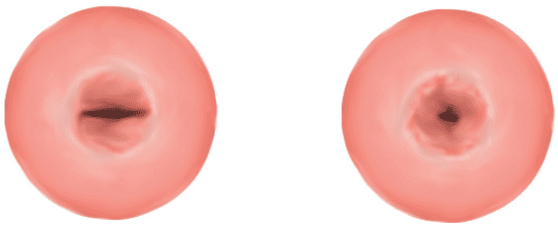
2.1.Serviks Anatomisi

Uterus, anatomik olarak korpus, isthmus ve serviks olmak üzere, 3 bölümden oluşmaktadır. Serviks, uterusun en alt kısmıdır. Serviks ön tarafında mesane ile arka tarafında ise rektum ile komşudur. Eksternum orifisyum ile vajinaya, internum orifisyum (endoserviks) ile uterin kaviteye açılır. Silindir şeklindedir ve yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda ve çapındadır. Vajinaya girdiği kısma portio vaginalis (ektoserviks) , vajinanın üzerinde yer alan kısmına ise porto supravaginalis denir. Nulliparlarda, serviksin vajinal kısmı, dıştan koni şeklindedir ve os'u daireseldir. Doğum yapmış kadınlarda ise dıştan silindirik şekildedir ve os'u bilateral yarıklara sahiptir. Yarık, dış os'u çevreleyen dairesel kasların doğum sırasında yırtılmasından kaynaklanır (8).

Şekil 1: Serviks Anatomisi:

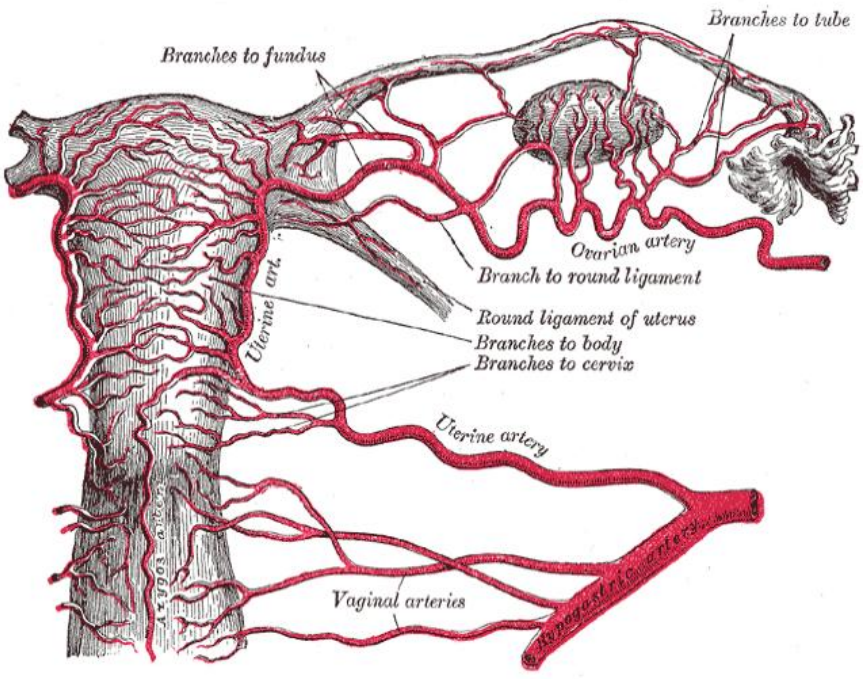


Şekil 2: Serviks Doğum Öncesi / Doğum Sonrası:



Sadece arka yüzeyinde periton vardır. Serviksin sağ ve sol tarafında içinde çeşitli damar ve lenf sistemi yapılarının bulunduğu parametriumlar ve ligamentum kardinale bulunur. Parametriumların içinde bulunan üreterler ile yakın komşuluğu mevcuttur. Posterior duvarına uzanan ligamentum kardinale ve ligamentum uterosakrale ile desteklenir. Serviksin kanlaması, arteria uterinanın arteria uterina desendens dalı ile arteria vaginalis servikal dalları tarafından sağlanır. Venöz sistem ise arterial sisteme parelel olarak seyreder ve hipogastrik venöz pleksusa dökülür. Servikal lenfatik drenaj iki grup lenf bezleri tarafından sağlanır. Birincisi; parametrial, hipogastrik, obturator, paraservikal (üretral), eksternal iliak ve sakral lenf bezlerinden, ikincisi ise inguinal, common iliak ve periaortik bezlerden oluşur. Serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde lenfatik sistem drenajının bu özelliği çok önemlidir. İnervarasyonu ise uterosakral pleksusun inferior dallarından ve inferior hipogastrik pleksustandır. Ektoservikste duyusal sinire pek rastlanmaz. Endoserviks ise sempatik ve parasempatik innervasyon yönünden zengin olduğu için endoservikse yapılan dilatasyon ve küretaj nadir de olsa vazovagal reaksiyona neden olabilir (8,9).

Şekil 3: Uterus ve Adnekslerin Arterial Kanlanması :



2.2.Serviks Histolojisi

Serviks başta fibröz olmak üzere muskuler ve elastik dokulardan oluşur. Düz kas lifleri serviksin ortalama % 10-15'ini oluşturur ve en çok endoservikste bulunur. Kolumnar ve skuamöz epitel ile örtülüdür. Bu iki epitel skuamokolumnar bileşkede birleşirler. Skuamöz epitel ektoserviksin geniş bir kısmında bulunan çok katlı, non keratinize yassı ve glikojen içeren hücrelerdir. Salgı bezi içermezler. Bazal tabaka, parabazal tabaka, orta tabaka ve süperfisial tabaka olmak üzere dört tabakadan meydana gelir. Bazal tabakadan süperfisial tabakaya doğru hücrelerin sitoplazmalarında artış, çekirdeklerinde ise küçülme gözlenir. Östrojenin etkinliğine göre süperfisial tabakada kalınlaşma görülür. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda serviksin atrofiye uğramasının sebebi budur. Pap smear testinin temeli süperfisial tabakadan dökülen hücrelerin incelenmesine dayanır (9).

Kolumnar epitel ise endoservikal kanalı örten tek katlı hücrelerdir. Serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgılarlar. Mukus salgılanması östrojen hormonu tarafından sağlanır. Salgılanan mukus cinsel ilişki sırasında, vajinanın kayganlaşmasına olanak sağlar ve patojenlerin uterin kaviteye geçmesini engelleyen bir bariyer oluşturur. Ovulasyon‟dan sonra ise mukus oldukça yoğunlaşır ve asiditesi artar, spremin geçişini ve yaşayabilmesini zorlaştırır. Ektoserviks glikojen yönünden zengin olduğu için lugol ile boyanırken, glikojen yönünden fakir olan endoserviks lugol ile boyanmaz (10).

2.2.1.Skuamokolumnar Bileşke

Ektoserviksin çok katlı yassı epiteli ile endoserviksin tek katlı prizmatik epiteli arasındaki geçiş keskindir. Bu geçişe skuamokolumnar bileşke denir (11).

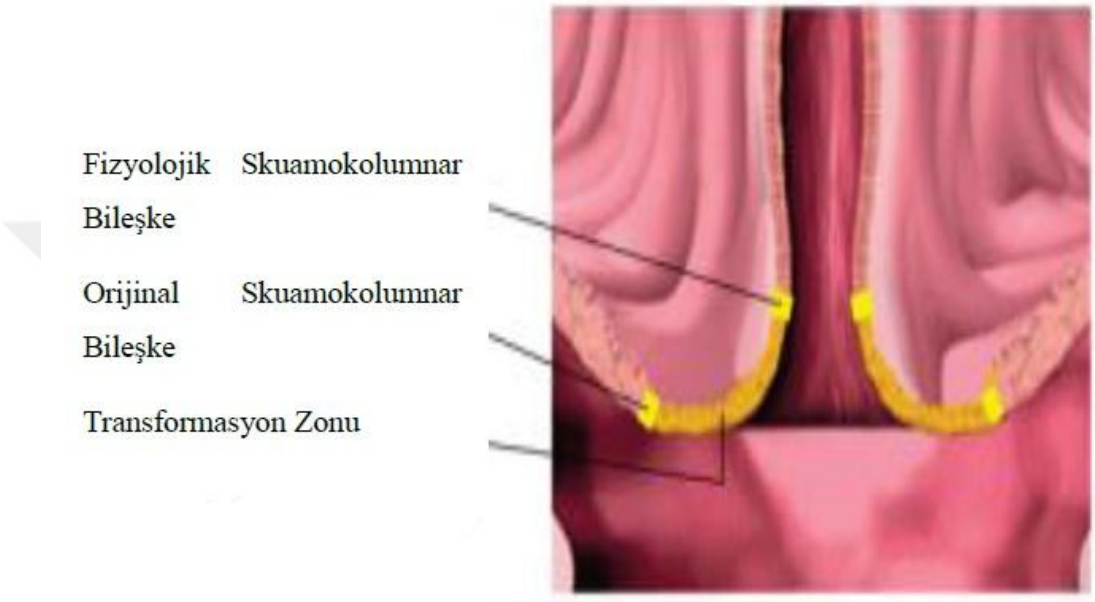
Morfolojik olarak iki farklı skuamokolumnar bileşke vardır: Orjinal skuamokolumnar bileşke ve fizyolojik skuamokolumnar bileşke.

Orjinal skuamokolumnar bileşke yenidoğanlarda skuamöz epitel ile kolumnar epitel arasındaki sınırdır. Zaman içerisinde serviksin büyümesi ve uzamasıyla beraber orjinal bileşke ektoservikse doğru yer değiştirir. Menopoza kadar olan süreçte östrojenin vajende oluşturduğu asidik ortam sebebiyle skuamöz metaplazi gerçekleşir ve fizyolojik skuamokolumnar bileşke gerçekleşir. Yaş, hormon seviyesi,

oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve doğum travması gibi nedenlerle değişiklik gösterir (12).

Orjinal skuamokolumnar bileşke ile fizyolojik skuamokolumnar bileşke arasındaki bu değişim alanına transformasyon bölgesi denir (13).

Şekil 4: Skuamokolumnar Bileşke ve Transformasyon Zonu :



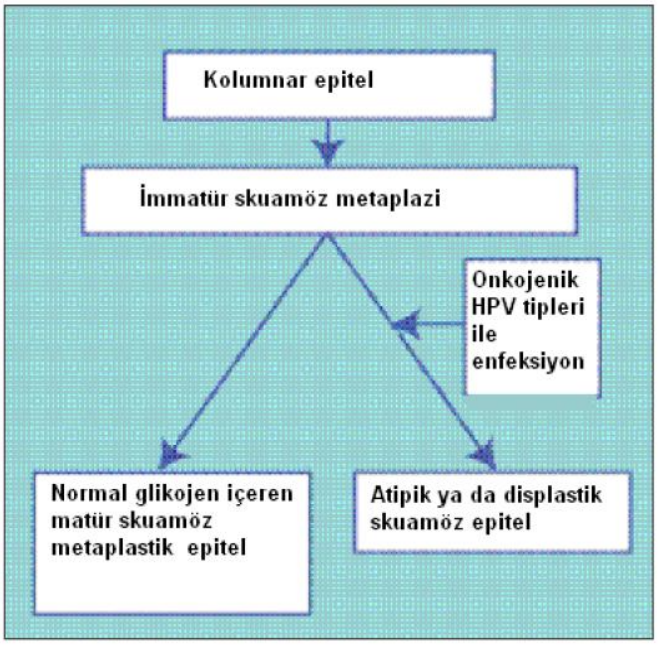
Reprodüktif dönemde en çok olmakla beraber, skuamöz metaplazi devamlılık gösterir. Bu yüzden transformasyon bölgesi yoğun mitoz geçirebilme özelliği nedeniyle karsinojenik etkilere çok açıktır. Bu süreçte başta HPV olmak üzere çeşitli onkojenlere maruz kalınması servikal intraepitelyal neoplazi gelişmesinde önemlidir. Menopoz ile birlikte östrojen eksikliğine bağlı atrofiye uğrayan servikste, skuamokolumnar bileşke endoservikse doğru yer değiştirir (14,15).

2.2.2.Skuamöz Metaplazi

Pubertede östrojen seviyesindeki yükselme, alt genital sistemin non keratinize skuamöz epitelindeki glikojen depolarında artışa yol açar. Glikojen, laktobasiller için ana karbonhidrat kaynağıdır. Glikojen miktarındaki artışla, laktobasiller üreme çağındaki kadınların normal vajina florasında baskın hale gelir. Bu bakteriler, vajinal pH'nın 4.5'in altına düşmesini sağlayan laktik asidi üretir. Everte kolumnar epitelin bulunduğu alanda rezerv hücre olarak adlandırılan yuvarlak, küçük, subkolumnar

hücreler oluşur. Bu düşük vajinal pH, serviksteki subkolumnar rezerv hücrelerinin sayısını arttırır ve çok hücreli skuamöz epitele dönüştürür, buna servikal metaplazi denir. Skuamöz metaplazi geri dönüşümü olmayan bir süreçtir. Servikal neoplazi gelişmesine sebep olan değişiklikler, servikal metaplazi nedeniyle oluşan transformasyon bölgesinde ortaya çıkar. Bu süreçte vajen, başta HPV gibi bir mutajene maruz kaldığı takdirde, epitelde nükleer ve sitoplazmik değişikliklere neden olarak prekanseröz değişiklikler meydana getirebilir. Bu atipik hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu sonucunda prekanseröz lezyonlar yıllar içerisinde invaziv kansere dönüşebilir (16-18).

Şekil 5: Skuamöz Metaplazi:



2.3.Servikal Benign Lezyonlar

2.3.1.Serviksin İnflamasyonu

Kadınlarda serviksi etkileyen en yaygın patolojik durum inflamasyondur. Serviksin inflamasyonuna ise "servisit" denir. Standart bir tanım veya yeterli vaka bildirimi yapılmadığı için servisitin prevelansını tanımlamak zordur. Prevelans

popülasyona göre değişiklik gösterir. Sıklıkla enfeksiyonlar, daha az sıklıkla da mekanik ve kimyasal durumlar sonucunda ortaya çıkar (19).

İnflamasyon esas olarak endoservikal bezlerin kolumnar epitel hücrelerini etkiler ancak aynı zamanda ektoserviksin skuamöz epitelini de etkileyebilir. Enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan bir etiyolojiye bağlı olabilir. Akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

Akut servisit genellikle enfeksiyona bağlıdır (örn. Klamidya, bel soğukluğu), ancak vakaların büyük bir kısmında spesifik bir enfeksiyon belirlenememektedir. Kronik servisitin genellikle bulaşıcı olmayan bir kaynağı vardır (19,20).

Chlamydia trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae tanımlanan en yaygın enfeksiyon etkenlerindendir. Bu enfeksiyonları olan kadınların, küçük bir kısmında servisit gelişmesine rağmen her ikisi de ilk olarak endoserviksin kolumnar epitelini etkiler (21).

Servisitli kadınlarda semptomlar olabilir veya asemptomatik olabilir, bu durumda tanı, diğer endikasyonlar için fizik muayene sırasında konur. Semptomlar genellikle spesifik değildir. Pürülan veya mukopürülan (sarı) vajinal akıntı, adet ortası veya postkoital kanama, dizüri, disparoni ve vulvovajinal tahriş gibi semptomlar ile ortaya çıkabilir.

2.3.2.Servikal Polip ve Kistler

Servikal polipler genellikle üreme yıllarında, özellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar. Etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Endometriyal hiperplazi ve servikal polipler daha sık bir arada bulunduğu için, hormonal faktörler gibi servikal kanalın kronik inflamasyonu da bu duruma sebep olabilir (22).

Servikal poliplerde malignite çok az gözlenir. Sonuç her zaman patolojik olarak kontrol edilmelidir (23).

Servikal kistler içerisinde en sık görüleni Nabothi kistleridir. Müsinöz retansiyon kistleri olarak da geçen bu kistler küçük travma veya doğumdan sonra sonra ortaya çıkabilir. Nabot kistleri (müsinöz retansiyon kistleri, epitel inklüzyon kistleri olarak da adlandırılır) pelvik muayenede sık görülen bir bulgudur. Fizik

muayenede açık veya sarı renkli glandüler kabarıklıklar olarak gözlenir. Genelde asemptomatik izlenir. Diğer kistler olarak endometriotik kistler ve embriyolojik dönemden kalan kistler de sayılabilir (24).

2.3.3.Servikal Leiomyomlar

Leiomyomlar uterusun en sık görülen tümörleridir, ancak leiomyomların % 8'i servikal kökenlidir. Serviksin leiomyomları subserozal, intramural veya submukozal olabilir ve servikal kanalı veya üst vajinayı bozabilir. Serviksin leiomyomları spekulum muayenesinde sıklıkla görünmez ancak bimanual muayenede palpe edilebilir. Görüntülemede veya pelvik cerrahi sırasında da tespit edilebilirler. Serviksten prolabe olan pedinküllü bir lezyon, servikal bir polip, uterus boşluğundan prolabe fibroid veya servikal bir fibroid olabilir.

Pedünküllü leiomyomlar, bükülme ve enfarktüs veya kanama eğilimleri nedeniyle sıklıkla çıkarılır. Rahatsız edici semptomlar (Kanama, disparoni, mesane veya bağırsak disfonksiyonu) varsa veya leiomiyom serviksin yeterli değerlendirmesini engelliyorsa miyomektomi endikedir (25).

2.4.Servikal Prekanseröz Lezyonlar

2.4.1.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Terminoloji ve Sınıflandırma

Servikal kanserler, tüm dünyada kadınlarda görülen en önemli kanserlerdendir (1).

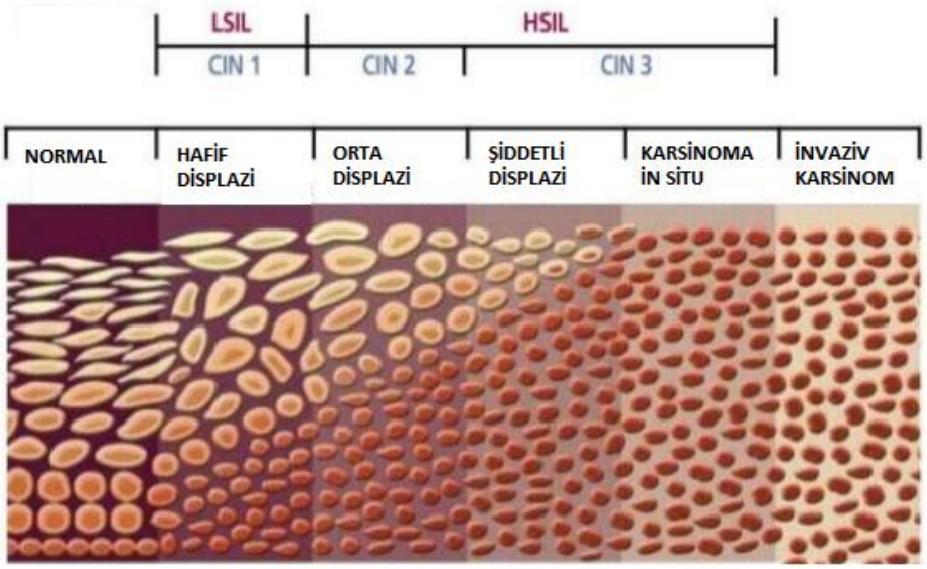
Dr. George Papanicolaou'nun vajinal smear ile servikal kansere tanı konabileceğini ileri sürmesi ve 1943 yılında Papanicolaou (Pap) smearin jinekoloji pratiğine sunulmasıyla beraber günümüze kadar geçen sürede servikal kanserlerin görülme sıklığı giderek düşüş göstermiştir (26).

Serviksin invaziv kanserinin prekanseröz lezyon zemininden geliştiğinin gösterilemesinden sonra çeşitli klinik ve histopatolojik çalışmalarla bu süreç hakkındaki bilgi düzeyi artmıştır. 1900 yılında Dr. Thomas Stephen Cullen'in ilk kez invaziv olmayan lezyonlara dikkat çekmesiyle beraber başlayan süreçte, yıllar içerisinde günümüzde kullandığımız terimlerin tanımlamaları ve klinik tanıların

sınıflamaları yapılmıştır. Displazinin servikal epitelin, katmanlarını farklı derecelerde etkileyen atipik non-invaziv epitelyal değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Nükleer atipi, mitoz ve hücresel düzensizliklerin hafif displazide skuamöz epitelin alt 1/3'ünü, orta displazide orta 1/3'ünü ve ağır displazide ise üst 1/3'ünü etkilenmiş olduğu tanımlanmıştır. Tam kat displazi ise karsinoma in situ (CIS) olarak tanımlanmıştır (27).

Displazilerin ve karsinoma in situnun, kanserin birbirini izleyen gelişme aşamaları olduğu ve hepsinin servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) başlığı altında incelenmesi gerektiğine karar verilmiştir (28). Buna göre hafif displazi CIN 1, orta derecede displazi CIN 2, ağır derecede displazi ve karsinoma insitu ise CIN 3 olarak sınıflandırılmıştır (29).

Şekil 6: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Sınıflandırma:



Preinvaziv lezyonlar spontan olarak gerileyebilir, uzun dönem stabil kalabilir veya yüksek dereceli bir displaziye ilerleyebilir. Ayrıca, CIN derecesi ile çok az bir kısmının invaziv kansere dönüşme riski de vardır (3).

Normal veya benign değişikliklerin "sınıf 1", invaziv kanser şüphesi taşıyanın "sınıf 5" olarak sınıflandırıldığı orijinal, dört veya beş basamaklı Papanicolaou sitolojik sınıflandırması; hafif, orta veya şiddetli displazi ve karsinoma in situ terimlerini kullanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması ve CIN terminolojisi yıllar içerisinde yerini Amerika'da Bethesda sistemine bırakmıştır.

1988 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Bethesda, Maryland'de yaptığı toplantı sonucunda, preinvaziv lezyonların sitolojik sınıflandırılması için Bethesda sistemi tanımlanmış ve 2001 yılında bu sınıflama revize edilmiştir. Güncel Bethesda sistemine göre skuamöz hücre anormallikleri, önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS), ekarte edilemeyen yüksek dereceli lezyon (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) ve skuamöz hücreli karsinom olarak belirlenmiştir. Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGC), neoplastik değisim yönünde olan atipik glandülar hücreler, endoservikal adenokarsinoma in situ (AIS) ve adenokarsinoma başlıkları altında toplanmıştır.

Tablo 1: 2001 Bethesda Sistemi:

2001 Bethesda Sistemi:
İntraepitelyal lezyon ya da malignite acısından negatif **Epitelyal hücre anormallikleri** *Skuamöz hücreler* Atipik skuamöz hücreler (ASC) Önemi belirlenememiş (ASC-US) Yüksek dereceli lezyon ekarte edilemiyor (ASC-H) Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) Skuamöz hücreli karsinom *Glandüler* Atipik glandülar hücreler (AGC) (*endoservikal, endometrial, ya da belirtilmemiş* olarak raporlanmalı) Atipik glandülar hücreler, neoplastik değisim yönünde (*endoservikal, endometrial, ya da belirtilmemiş* olarak raporlanmalı) Endoservikal adenokarsinoma *in situ* (AIS) Adenokarsinoma **Diğer** 40 yaşından büyük bir kadında endometriyal hücreler

2.4.2.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Risk Faktörleri

Servikal intraepitelyal neoplazilerin oluşmasını provake eden bir çok risk faktörü mevcuttur. Bunlar demografik, davranışsal ve medikal olmak üzere üç ana başlıkta toplanabilir. Demografik risk faktörleri, ırk (Latin Amerika ülkeleri), düşük sosyoekonomik durum ve ileri yaştır. Davranışsal risk faktörleri erken yaşta cinsel ilişkiye girilmesi, çok sayıda cinsel partner varlığı, sigara kullanımı, diyetteki eksikliklerdir. Medikal risk faktörleri ise başta HPV olmak üzere cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, ekzojen hormon kullanımı (kombine oral kontraseptifler), parite, immünsüpresyon ve uygunsuz taramalardır (18).

Tüm servikal neoplazilerin değişken ama anlamlı bir kısmının oluşmasında esas olarak HPV'nin rol oynadığı kesin olarak ortaya konmuştur. Ancak HPV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğu yüksek dereceli servikal lezyonlar veya kanser

geliştirmediğinden, HPV tek başına bu bozukluklara neden olmak için yeterli değildir. Özellikle ileri yaş ve sigara kullanımı da servikal neoplazi riski ile yakından ilişkilidir (30,31).

Yüzden fazla HPV tipi tanımlanmış olup bunlardan tespit edilmiş yaklaşık kırk tanesi cinsel yolla bulaşmakta, anogenital bölgeye yerleşmekte ve malign değişikliğe neden olma potansiyeli göstermektedir (32).

HPV'nin tipi, enfeksiyonun klinik belirtilerini ve virüsün onkojenik potansiyelini (düşük veya yüksek) belirler (33).

Yüksek Riskli Tipler
HPV Tip: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Düşük Riskli Tipler
HPV Tip: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

HPV tip 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler konakçı genomuna entegre olmaz ve sadece düşük dereceli lezyonlara (CIN 1) ve iyi huylu kondilomatöz genital siğillere neden olur. Genel olarak, HPV tip 6 ve 11 düşük dereceli lezyonların yüzde 10'unu ve kondilomatoz genital siğillerin yüzde 90'ını oluşturmaktadır (34).

16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri, yüksek dereceli lezyonlarla (CIN 2,3) ve sürecin invaziv kansere ilerlemeyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. HPV 16 ve 18 en yüksek onkojenik sahiptir. Düşük dereceli lezyonların yüzde 25'inde, yüksek dereceli lezyonların yüzde 50-60'ında ve tüm serviks kanserlerinin yüzde 70'inde bulunmaktadır (35).

Prekanseröz lezyonlar ve kanser ile HPV tip 16 arasında diğer onkojenik tiplerle karşılaştırıldığında daha büyük bir ilişki mevcuttur. Yapılan bir çalışmada CIN 3 ve kanser gelişme riski, HPV tip 16 enfeksiyonu olan hastalarda (%30-40) diğer yüksek riskli alt tiplere (%8-10) göre daha yüksektir (36).

HPV tip 18'in de orantısız olarak yüksek kanser riskine sahip olduğu gösterilmiştir. HPV genotipleme ile ilgili bir çalışmada, HPV 18 enfeksiyonu ve negatif sitolojisi olan hastalarda, HPV tip 16, 18 olmayan diğer yüksek riskli alt tipleri olanlara kıyasla, CIN 3 veya kanser riski daha yüksek bulunmuştur (35).

Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak 25 ile 35 yaşlarındaki hastalarda teşhis edilirken, invaziv kanser 40 yaşından sonra, tipik olarak yüksek dereceli bir lezyon tanısından sonra 8 ile 13 yıl sonra teşhis edilir (37).

Sigara içimi ve HPV enfeksiyonu CIN ve serviks kanseri gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir. HPV negatif sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, bir çalışma sadece sigara içilmesi, sadece HPV enfeksiyonu ve hem sigara içilmesi hem de HPV enfeksiyonu ile sırasıyla CIN 2,3 riskinin yaklaşık iki kat, on beş kat ve altmış altı kat olduğunu bildirmiştir (38).

Sigara içilmesine zaman içeresinde maruz kalma servikal intraepitelyal neoplazi riski ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. HPV pozitif hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise sigara içenlerde serviks kanseri riski, içmeyenlere göre iki ile dört kat arası daha fazladır (39).

Oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı, HPV pozitif olan hastalarda serviks kanseri riskini artıran bir kofaktör olarak gösterilmiştir (40).

Bununla birlikte, oral kontraseptif kullanımı, nedensel bir faktörden ziyade HPV'ye maruz kalmanın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra serviks kanseri riski azalır ve 10 yıl içinde sigara kullanmayanlardaki gibi başlangıç riskine geri döner. Ancak progesterondan zengin olan doğum kontrol haplarının uzun dönem kullanılması halinde servikal kolumnar epitelin adenomatöz hiperplaziye ilerlediği ve bu değişimin en az endometrial hiperplazi kadar riskli olduğu bildirilmiştir (41,42).

Artmış paritenin, servikal kanser riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelikteki immunsüpresyon, servikal epiteldeki hormonal etkiler ve vajinal doğumlara bağlı fiziksel travmalar, servikal neoplazi gelişimiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (43).

2.4.3.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tanısı

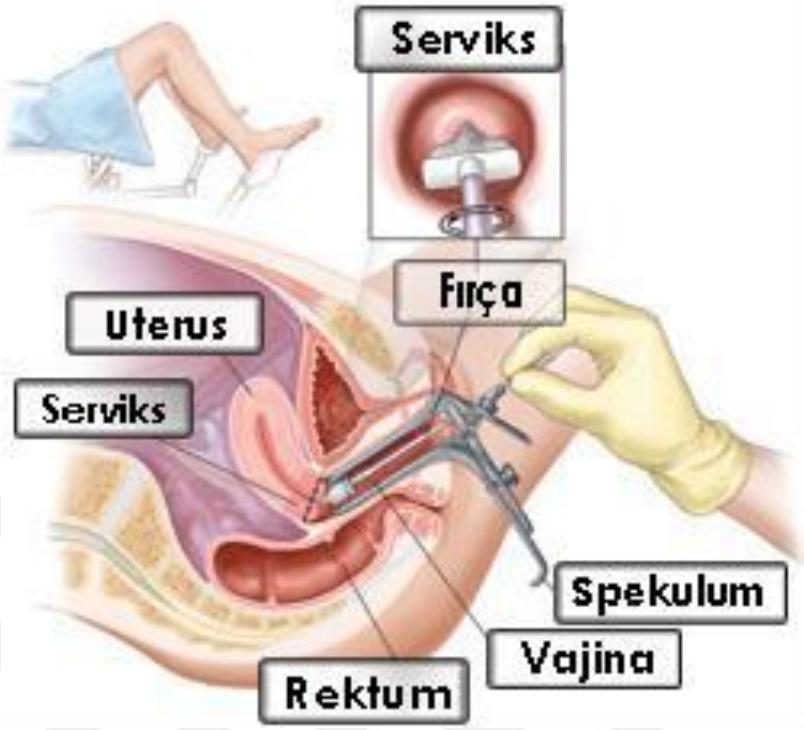
Servikal kanserlerin prekanseröz başlayan lezyon dönemi olduğu için, servikal prekanseröz lezyonların kapsamlı erken tanı ve teşhisi büyük önem taşımaktadır. Ulusal tarama programları uygulayan ülkelerde prekanseröz lezyonların erken tanınması ve tedavisinden sonra, serviks kanseri insidansı ve mortalitesinde oldukça tatmin edici düşüşler sağlanmıştır. Burdan yola çıkarak servikal intraepitelyal neoplazilerin ayırıcı tanısı açısından genel olarak asemptomatiktir ve yardımsız inspeksiyonla görülmezler. İlginç olan ise servikal neoplastik hastalık spektrumunun iki ucundaki lezyonların, yani kondilom ve invaziv kanserlerin ise gözle görülebilir olmasıdır. Buna göre, makroskopik olarak görülebilen tüm servikal lezyonlar, özellikle ülserler, erozyonlar ya da lökoplakilerin histopatolojik açıdan kontrol edilmesi gerekir (3).

2.4.3.1.Servikal Sitoloji

Servikal prekanseröz lezyonların taramasında Papanicolaou (Pap) Smear tüm dünyada başlıca kullanılan testtir. Dökülmüş normal ve/veya çeşitli faktörler nedeniyle değişime uğramış endoservikal kanaldan bir fırça yardımıyla sürüntü yoluyla alınan hücrelerin mikroskopta incelenmesiyle servikal sitoloji ortaya koyulur. Pap smear yöntemi hedef dokuya zarar vermeden hızlı ve kolay bir tarama yöntemidir. Benign ve malign ayrımı yapılmasına olanak sağlar. Pap smearin duyarlılığı %57 olup, özgüllüğü %76, yalancı negatifliği %10-35'dir. Bu yüzden bir tanı yöntemi olmasından ziyade bir tarama yöntemi olarak kullanılır.

İdeal test için, Pap testi adet dönemi dışında yapılmalıdır. Hastalar, testten en az 24-48 saat öncesine kadar vajinal ilişkiye girmemiş, vajinal duş yapmamış, vajinal tampon ve kontraseptif krem ya da hap kullanmamış olmalıdır. Ancak, Pap testi açıklanamayan inflamatuar durumlar veya kanama nedeniyle asla ertelenmemelidir, çünkü bu semptomlar veya bulgular serviks ve diğer genital sistem kanserleri işareti olabilir (5).

Şekil 7: Servikal Sitoloji Alınması:



Yıllar içerisinde gelişen çeşitli sitoloji inceleme sistemleri, zaman içerisinde birbirlerinin yerlerini almışlardır. Normal veya benign değişikliklerin "sınıf 1", invaziv kanser şüphesi taşıyanın "sınıf 5" olarak sınıflandırıldığı orijinal, dört veya beş basamaklı Papanicolaou sitolojik sınıflandırması; hafif, orta veya şiddetli displazi ve karsinoma in situ terimlerini kullanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması ve CIN terminolojisi en son Amerika'da Bethesda sistemine bırakmıştır. Aşağıdaki tabloda sitolojik sınıflamaların karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 2: Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırması:

Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırması		
Bethesda Sistemi Papanicolaou	**Displazi / CIN Sistemi**	
Normal limitler içinde	Normal	I
İnfeksiyon	İnflamatuar atipi	II
Reaktif ve tamire ait değişiklikler		
Skuamöz hücre anormallikler		IIR
Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler(ASCUS)	Skuamöz atipi	IIR
LSIL	HPV atipisi Hafif displazi (CIN 1)	I I I
HSIL	Orta derecede displazi (CIN 2) Şiddetli displazi/Ca in situ (CIN 3)	I V
Skuamöz Hücreli Ca	Skuamöz hücreli C a	V

Servikal sitoloji inceleme sistemleri gibi servikal kanser taramaları da yıllar içerisinde geliştirilmiş, günümüzde çok daha kapsamlı ve kanıta dayalı duruma gelmiştir. Yapılan çalışmalarda adölesanlarda sitolojik anormallikler, yaşlılara göre daha sık gözlenmiş ancak servikal kansere ilerleme oranı daha az gözlenmiştir. Yaş grubuna göre ve HPV ile ilişkisine göre oluşan farklılıklar da güncel kılavuzlara yansımıştır (44).

Servikal kanser taramaları ile ilgili en son kılavuz Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tarafından 2016 yılında yayınlanmıştır (45).

ACOG KRİTERLERİ (2016)

- Geçmişteki seksüel yaşamı önemsenmeksizin tüm taramalara 21 yaşında başlanmalı ve 21 yaşına gelmiş olan tüm kadınlar yıllık muayene ve Pap testi yaptırmalıdır.
- Eğer hastanın HIV gibi sistemik bir hastalığı varsa veya immünsupresif durumu varsa bu kişilerde tarama için 21 yaş beklenmemeli, seksüel aktif olur olmaz taramaya alınmalıdırlar. Bu hastalarda yıllık smear ve HPV taraması önerilir.
- 21-29 yaş aralığındaki kişilere 3 yılda bir yalnızca smear testi kontrolü önerilmektedir.
- 30 yaş üzerindeki kişilere 3 yılda bir smear kontrolü veya 5 yılda bir kotest (smear + HPV Tarama) kontrolü önerilmektedir.
- 30 yaş üzerindeki kişilerde geçen 10 yıllık süreçte 2 kez negatif kotest veya 3 kez negatif smear sonucu varsa tarama 65 yaşında sonlandırılabilir. Bu dönemde kanser riski oldukça düşüktür.
- Kişilerin yüksek dereceli displazi ve daha üstü bir lezyon öyküsü yoksa veya anormal tarama öyküsü, sigara kullanım öyküsü, önceki HPV sebepli bir hastalığı, immünsupresif bir hastalığı yoksa tarama 65 yaşında sonlandırılabilir.
- Benign hastalık sebebiyle total histerektomi ameliyatı olmuş hastalarda tarama sonlandırılabilir. Fakat supraservikal histerektomi olan hastalarda serviks halen bulunduğu için taramaya devam edilmelidir.
- Histerektomi geçirmiş, ancak CIN 2-3 anamnezi olan kişilerde taramaya CIN 2-3 tedavisinden sonra en az 20 yıl devam edilmelidir.

Smear yönteminin kullanılması serviks kanseri tarama, erken teşhis ve tedavisinde etkin rol oynamasına rağmen, yalancı negatif sonuçlar (%10-35) yüzünden yeni teknolojilerin gelişmesine ihtiyaç duyulmaktadır. FDA tarafından kabul edilmiş birçok sıvı bazlı teknik mevcuttur (5).

2.4.3.2.Kolposkopi

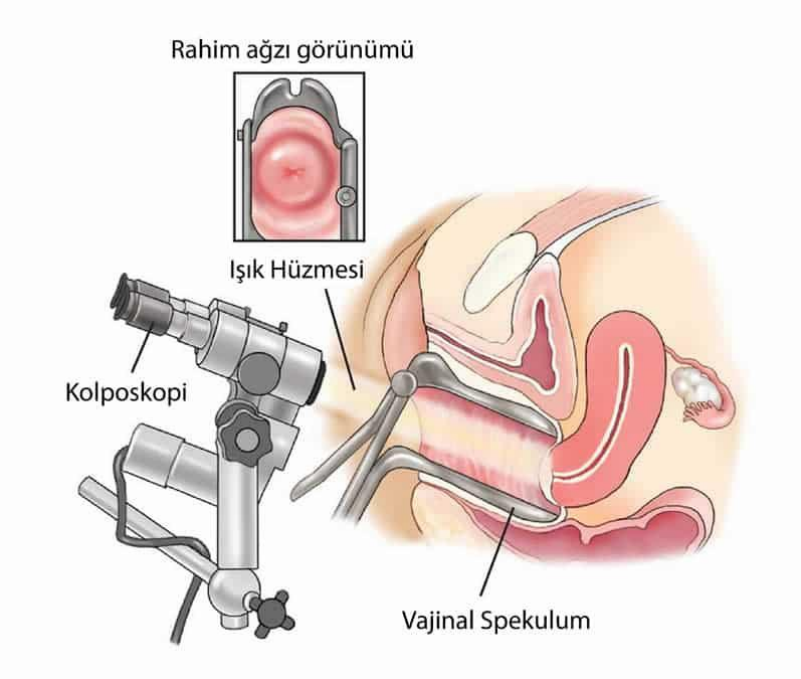
Kolposkopi, serviksi ayrıntılı değerlendirme olanağı sunan, ve ayaktan uygulanabilen bir yöntemdir. Bu yöntemle öncelikli amaç, prekanseröz veya kanseröz lezyonların kolposkopik biyopsi ile erken dönemde tanınmasını ve yönetimini sağlamaktır. Anormal servikal sitoloji sonucu olan hastaların daha ileri değerlendirilmesi için kullanılır (46).

İşlem kolposkop adı verilen hareketli bir düzeneği bağlı olan 2-40 kat büyüme olanağı sağlayan optik bir alet yardımıyla yapılır. Servikse doğrudan veya lugol solüsyonuyla veya %3-5'lik asetik asit solüsyonu yardımıyla bakılır.

Kolposkopik değerlendirme, malign ve premalign epitelin, kolposkopi kullanılarak tanınabilen kontur, renk ve vasküler yapı açısından spesifik görsel özelliklere sahip olduğu bulgusuna dayanmaktadır. Epitel yüzeylerinin kolposkopi ile geliştirilmiş görselleştirilmesi, hekimin normali anormal alanlardan ayırt etme ve yönlendirilmiş biyopsiler elde etme yeteneğini arttırır (47).

Bu yüzden kolposkopi servikal intraepitelyal neoplazilerin ve servikal kanserin tarama yöntemi değil, bir tanı yöntemidir.

Şekil 8: Kolposkopi Kullanımı:



Kolposkopik incelemede transformasyon bölgesinin (TZ) vizualize edilip edilmemesine bağlı olarak üç tipe ayrılır;

Tip-1 TZ: Ektoserviks üzerindedir ve tam olarak sınırları görülebilir.

Tip-2 TZ: Esas olarak ektoserviks üzerindedir. Ancak endoservikal kanala doğru uzanım gösterir ve halen vizüelize edilebilir.

Tip-3 TZ:Kolposkopik muayene yetersiz olarak kabul edilir. Sitolojik anormalliğin altında yatan patolojiyi anlayabilmek için endoservikal küretaj işlemi yapılarak doku örneği alınabilir.

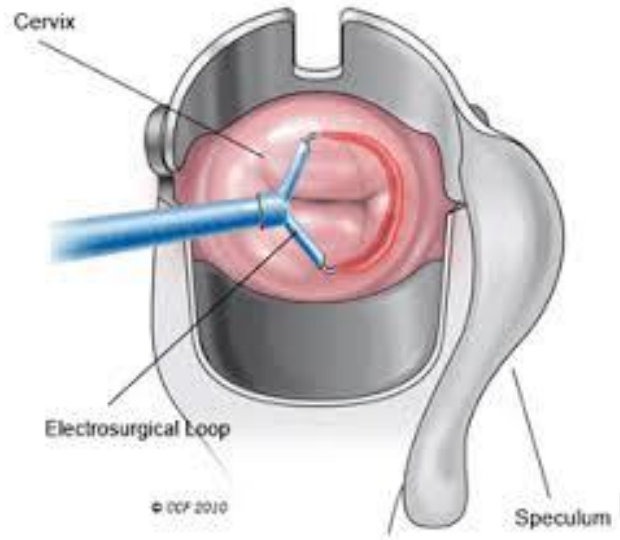
2.4.3.3.LEEP

Servikal prekanseröz lezyonların tanı ve tedavisinde LEEP işlemi, günümüzde altın standart bir tekniktir. Yalıtkan bir kulp üzerinde bulunan ve içinden elektrik akımının geçtiği ince bir tel halka tel koter yardımıyla servikste doğrudan dokuyu keser ve koagüle eder.

Lokal anestezi altında uygulanabildiği için, endoservikal kanala yayılanlar dahil, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplaziler için ayaktan tedavi edilen hastalarda başlıca tedavi yöntemi olmuştur. Bu cerrahi işlem sayesinde hem servikal prekanseröz lezyonun histopatolojik tanısının koyulmasını, hem de servikal prekanseröz lezyonun çıkartılması sağlanır. Böylece servikal intraepitelyal neoplazi tanı ve tedavisi, serviksin fonksiyonel ve anatomik yapısı korunarak yapılmış olur (6).

LEEP sonrası yapılan çalışmalarda rezidü / rekürren hastalık açısından %5 ile %30 arasında değişen risk bulunmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli servikal intraepitelyal neoplazilerin servikal kansere dönüşme riski göz önünde bulundurulduğunda, LEEP sonrası hastaların yakın takip ve tedavi edilmesi gerekir (7).

Şekil 9: LEEP Halka Koter Kullanımı:



2.4.4.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Biyopsi ile doğrulanmış servikal intraepitelyal neoplazisi olan hastalara yaklaşım ile ilgili kanıta dayalı kılavuzlar, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) tarafından geliştirilmiştir (48).

Bir hastanın kansere ilerleme riski büyük ölçüde yaşı ve CIN derecesi ile ilişkilidir. Yaşa göre; 25 yaşından küçük hastaların rahim ağzı kanserine yakalanma riski 25 yaş ve üzerindeki hastalara göre daha düşüktür (49-51).

Yaş ve CIN derecesi gibi süreci etkileyen sebeplerin yanı sıra hastadaki HPV varlığı ve türü, CIN tanısından önceki sitoloji sonuçları da süreci önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin CIN yönetimine ilişkin önerileri, bu faktörleri de hesaba katmaktadır. Bu risk tahminleri, on yıldan uzun süredir izlenen 1,5 milyondan fazla hastanın katıldığı bir kohort çalışmasından türetilmiştir (48,52).

Genç hastalarda düşük rahim ağzı kanseri riski, yıllık 20-24 yaş arası 1,4 / 100,000 ve 25-39 yaş arası 5,9-14,2 / 100,000 insidansı olduğunu gösteren Amerika Birleşik Devletleri (1999-2008) verileriyle desteklenmektedir (53).

Neredeyse tüm CIN ve rahim ağzı kanseri vakalarının HPV enfeksiyonuna atfedilebilmesine ve genç hasta popülasyonlarında HPV enfeksiyonunun oranının yüksek olmasına rağmen, enfeksiyon ve buna bağlı servikal intraepitelyal lezyonlar bu popülasyonda sıklıkla kendiliğinden geriler. Örnek olarak, 18-29 yaşları arasındaki 2065 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, yeni teşhis edilmiş, yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan hastaların yüzde 61'inde enfeksiyonun 12 aylık takipte temizlendiği gözlenmiştir (50,54).

CIN derecesine göre; CIN 1, maligniteye ilerleme potansiyeli düşük ve gerileme potansiyeli yüksek olan düşük dereceli bir lezyondur (55), CIN 2-3 ise daha yüksek ilerleme potansiyeline sahip ve daha düşük gerileme potansiyeline sahip yüksek dereceli bir lezyondur (56-58).

Tablo 3: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Doğal Süreci:

Lezyon	Gerileme (%)	Kalıcılık (%)	İn situ kansere dönüşüm (%)	İnvaziv kansere
CIN I	60	32	11	1
CIN II	43	35	22	5
CIN III	32	<56	--	>12

Servikal intraepitelyal neoplaziye yönelik iki ana yönetim yaklaşımı vardır: gözlem (servikal sitoloji, Human Papilloma Virüsü [HPV] testi, ve/veya kolposkopi ile) veya servikal transformasyon bölgesinin eksizyonu veya ablasyonu ile tedavidir. Bu yönetim tercihleri hastanın özelliklerine göre değişiklik gösterir.

25 yaş üstü hastalarda:

Yeni başlangıçlı CIN 1 ve önceki önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) veya yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal hücreleri dışlayamaz atipik skuamöz hücrelerde (ASC-H) tedavi yerine gözlem önerilir. Bu lezyonların yaklaşık yüzde 90'ı ya negatife gerileyecek ya da CIN 1 olarak kalacak ve bu hastaları potansiyel olarak morbid bir prosedürden kurtaracaktır. Bu hastaların takibi bir yıl içinde servikal sitoloji ve HPV testi ile yapılır. Ancak uzun dönemli takibin zor olabileceği hastalar, doğurganlığı tamamlamış ve gelecekteki obstetrik komplikasyonlardan endişe

duymayan bazı hastalarda gözlemden ziyade tedavi yöntemleri düşünülebilir. Bazı CIN 2 tanısı olan lezyonların neredeyse %43'ü gerileyeceğinden dolayı, gelecekte doğum yapmayı planlayanlarda ve olası tedavi sonrası yaşanabilecek obstetrik olumsuzluklardan (erken doğum gibi) endişe duyan genç hastalarda da CIN 2 için gözlem bir seçenek olabilir ancak tedavi önerilir. Fakat olası CIN 1'in 2 yıl persiste etmesi halinde veya bir önceki sonucu da CIN 2 olan hastalar için tedavi planlanabilir. CIN 3 için, tahmin edilen kendiliğinden gerileme oranı %32'dir ve tedavi edilmezse %12-40 oranında invaziv kansere ilerler (57-61).CIN 3 ile karşılaştırıldığında CIN 2'nin daha düşük ilerleme hızının bir açıklaması, CIN 2'nin daha zayıf olan 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 ve 58 onkojenik HPV alt tiplerinden kaynaklanma olasılığının daha yüksek olmasıdır. yaygın olarak CIN 3 ile bulunan HPV 16 ve 18 daha yüksek onkojenik alt tiplere göre kanser gelişimi ile ilişkisi vardır (62). Bu yüzden CIN-2 ve CIN-3 olguları ve bunların rezidüel ve rekürrent durumlarında eksizyon veya ablasyon ile tedavi gereklidir. Gözlem kesinlikle birincil olarak önerilmez. Birincil tedavi yaklaşımı olarak bu vakalara histerektomi önerilmez (63).

25 yaş altı hastalarda:

CIN 1 ve önceden ASC-US, LSIL, ASC-H veya HSIL lezyonları olan hastalar için tedaviden ziyade gözlem yapılması önerilir. Genç hastalarda, geçici HPV enfeksiyonu yaygındır ve bu lezyonlar için kansere ilerleme riski düşüktür. Bu hastaların takibi, önceki sitolojiye bağlıdır. ASC-US ve LSIL için, sitoloji tekrarı yılda bir gerçekleştirilir; ASC-H için tekrar sitoloji birinci ve ikinci yılda yapılır; HSIL için ise kolposkopi ve sitoloji birinci ve ikinci yılda yapılmaktadır. CIN 2, tedavi veya gözlem kabul edilebilir. Çoğu hasta için, tedaviden çok gözlem önerilir. Genç hastalarda, bu lezyonların yaklaşık %60'ı 24 ay içinde gerileyecektir ve rahim ağzı kanserine ilerleme riski, gelecekteki olası olumsuz obstetrik sonuç riskinden daha düşüktür Takip ilk olarak 6. ve 12. aylarda sitoloji ve kolposkopiden oluşur. CIN 3 için tedavi gereklidir. Gözlem önerilmez. CIN 1 olan hamile hastalarda ise doğum sonrası koloskopi ile yeniden değerlendirilir. İnvaziv rahim ağzı kanserinden şüphelenilmeyen CIN 2 ve 3'lü gebe hastalar, gebelik süresince her 12-24 haftada bir kolposkopi ve sitoloji ile gözlemlenebilir veya doğum sonrasına kadar değerlendirme

ertelenebilir. Lezyonun görünümü kötüleşirse veya sitoloji invaziv hastalığı düşündürürse biyopsi tekrarlanır. Küret ile endoservikal örnekleme ve endometriyal örnekleme yapılmaz. Tedavi sadece invaziv hastalıktan şüpheleniliyorsa yapılır (38).

2.4.5.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Yöntemleri

Servikal intraepitelyal neoplazi tedavisinde iki temel tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Servikal intraepitelyal neoplazili hastaların tedavi yönetiminde amaç, gerileme olasılığı olan lezyonların aşırı tedavisinden kaçınarak, invaziv kansere olası ilerlemeyi önlemektir. Düşük riskli lezyonları olan bazı hastalar için gözetim veya gözlem uygunken, yüksek riskli lezyonları olan hastalar için eksizyonel veya ablatif bir prosedürle tedavi önerilir. Bunlardan birisi, lezyonlu bölgenin cerrahi olarak çıkarıldığı eksizyonel yöntemdir. Diğeri ise lezyonun tahrip edildiği ablatif yöntemlerdir (23).

Tablo 4: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Amaçları:

Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Amaçları
• İnvazif kanser gelişimini önlemek • Lezyonu tamamen eksize etmek • Rezidüel ve rekürrent hastalık oranını düşürmek • Gizli invazif kanseri ekarte etmek • Doğurganlığı korumak • Hastanın anksiyetesini gidermek

Eksizyonel tedaviler servikal konizasyon ve halka elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) olarak adlandırılır. Ablatif tedaviler arasında kriyoterapi, CO2 lazer ablasyonu ve termal ablasyon (örn; soğuk koagülasyon) bulunur.

Histerektomi, CIN için birincil tedavi olarak kabul edilemez, ancak eksizyon veya ablasyon ile tam olarak tedavi edilmeyen veya tekrarlayan CIN'si olan hastalar için bir seçenektir.

Tablo 5: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Yöntemleri:

Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Tedavi Yöntemleri
Eksizyonel Tedavi Yöntemleri
• LEEP
• Konizasyon
Ablatif Tedavi Yöntemleri
• Kriyoterapi
• CO2 lazer ablasyonu
• Soğuk koagülasyon
Histerektomi

Ablatif tedavi yöntemleri, geçmişte çok kullanılmış ancak günümüzde popülaritesini kaybetmiştir. Ablatif tedavi yöntemleri eksizyonel tedavi yöntemlerinin aksine, servikal dokuyu tahrip ettiğinden patolojik numune sağlayamaz. Bu nedenle, ablatif tedavi yöntemleri terapötiktir ancak tanısal hiç bir değeri yoktur. Yalnızca histopatolojik ve kolposkopik olarak önceden iyi karakterize edilmiş, tüm sınırları ile görülebilir lezyonları olan, invaziv kanserin dışlandığı seçilmiş hastalar için uygundur. Bu nedenle ablatif tedavi yöntemleri kolposkopik değerlendirme ve endoservikal sitoloji veya doku örneği incelendikten sonra yapılmalıdır. Eksizyonel tedavi yöntemlerinin avantajı ise histopatolojik inceleme için materyal elde edilebilmesi ve cerrahi sınırın durumunun değerlendirilebilmesidir. Eksizyonel tedavi yöntemleri içerisinde LEEP prosedürü son zamanlarda en yaygın kullanılan eksizyonel tedavi yöntemi olmuştur. LEEP sonrası histopatolojik incelemenin yanı sıra konizasyon ile kıyaslandığında daha az normal serviks dokusu eksize edildiği gözlenmiştir. Yine kanama, enfeksiyon, servikal yetmezlik gibi komplikasyonlar daha az oranda görülür (29,64). Ek olarak,

soğuk bıçak veya lazer prosedürleri genellikle LEEP'ten daha büyük hacimde dokuları çıkarır (65).

LEEP işlemi, bir ofis koşullarında kolaylıkla gerçekleştirilebilir. Konizasyon ise genel olarak ameliyathane koşullarında yapılan bir teknik olduğu için, yapılması daha zor olur. Fakat teknik nedeniyle numunenin kenarlarında termal hasara sebep olmaz. Bu da cerrahi sınır pozitifliği olan histopatolojik sonuçlar için önem arz eder. Konizasyonun ileri yaş, mikroinvazyon şüphesi, adenokarsinoma in situ gibi seçilmiş olgularda endikasyonu vardır. Ancak bir Cochrane meta-analizinde CIN için eksizyonel teknikler arasında hemoraji veya CIN rekürrensi oranında önemli bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (66).

Histerektomi tekrarlayan yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerde son seçenek tedavi olarak değerlendirilir. Diğer tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında daha agresif bir tedavi yöntemi olmakla beraber komplikasyon oranları da diğer tedavi yöntemlerine göre daha fazla ve daha ciddidir. Bazı durumlarda histerektomi CIN tedavisi için geçerli ve uygun (ancak şart olmayan) tedavi seçeneğidir:

- Mikroinvasyon varlığı
- Seçilmiş hastalarda eksizyonel tedavi materyalinin endoservikal sınırlarında CIN 3 olması
- Takip kontrollerinde uyumsuzluk
- Myom,prolapsus, endometriozis ve PID gibi histerektomi gerektiren diğer jinekolojik problemlerin varlığı
- Histokolojik olarak teyit edilen tekrarlayan yüksek dereceli CIN varlığı

2.4.6.Servikal İntraepitelyal Neoplazilerde Takip

Servikal intraepitelyal neoplazilerde tedavi sonrası takip tartışmalıdır. Tedavi sonrası takibin amacı rezidüel ve rekürrent hastalığı gecikmesizin teşhis ederek invaziv kanser gelişimini önlemektir. Fakat LEEP uygulanmış hastalarda, işlem sonrası transformasyon bölgesinin yer değiştirmesi, uygun bir şekilde gözlenememesi ve uygun örnekleme yapılamaması sebebiyle servikal sitoloji ile takip sırasında yüksek dereceli lezyonlar atlanabilir. Takip sırasında sitolojiyle beraber yapılan kolposkopilerde de, cerrahi sonrası anatomisi değişen serviksteki

lezyonları değerlendirmedeki yaşanabilecek zorluk sebebiyle kolposkopik inceleme de yetersiz olabilir ve gereksiz tanısal işlemlere yol açabilir (67-70).

LEEP işlemi sonrası 18 yıl boyunca izlenen 37.000'den fazla hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada, CIN tedavisi gören hastalarda serviks kanseri oranı CIN 2-3'de %81, CIN 1'de %19'dur (71).

CIN öyküsü olan histerektomi yapılmış hastalarla yapılmış 19 çalışmayı içeren bir meta-analize göre ise;

- CIN 1 / CIN 2 olan hastalar için takipte % 3,1 anormal sitoloji, %1,3 anormal biyopsi ve hiç kansere gidiş yok,
- CIN 3 olan hastalar için takipte %14.1 anormal sitoloji, %1.7 anormal biyopsi ve sadece bir vajinal kanser görülmüştür (72).

Güncel çalışmalar, tedavi sonrası Human Papilloma Virüsü (HPV) temelli testin, rezidü / rekürren hastalığı tespit etmede tek başına sitolojiden daha duyarlı olduğunu bildirmiştir (48,63,73-74).

Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) tarafından 2019'da geliştirilen takip kılavuzuna göre: (48)

25 yaş ve üzerindeki hastalar için;

- Altı ayda bir HPV DNA testi; servikal sitoloji yalnızca HPV DNA testi mevcut değilse kabul edilebilir.
- HPV DNA testi pozitif ise kolposkopi ve biyopsiler bu sonuçlara göre yapılmalı ve yönetilmelidir.
- HPV DNA testi negatif ise, HPV DNA testi üç yıl boyunca yılda bir yapılmalıdır.
- HPV DNA testi negatif kalırsa, HPV DNA testi en az 25 yıl boyunca 3 yılda bir yapılabilir.

25 yaşın altındaki hastalar için:

- Altı ayda servikal sitoloji.

- Servikal sitoloji yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ise veya atipik skuamöz hücreler HSIL'i (ASC-H) dışlayamıyorsa, kolposkopi ile beraber biyopsi yapılmalı ve bu sonuçlara göre yönetilmelidir.
- Servikal sitoloji düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) veya daha azsa (LSIL, HPV-pozitif, önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler [ASC-US]) ve devam ederse, kolposkopi ile beraber biyopsi yapılmalı ve bu sonuçlara göre yönetilmelidir .
- Servikal sitoloji negatif ise altı aylık aralıklarla üç yıl süreyle servikal sitoloji tekrarlanmalıdır.
- Servikal sitoloji negatif kalırsa yıllık olarak sitoloji tekrarlanır. Hasta 25 yaşına geldiğinde, HPV DNA testine geçebilir ve yukarıdaki gibi her üç yılda bir yapılabilir.

Eksizyonla tedavi edilen CIN 2 veya CIN 3 olan hastalar için (cerrahi sınır pozitifliği ve / veya endoservikal küretajı [ECC] CIN 2 veya CIN 3 olan hastalar için):

- Altı ayda bir HPV DNA testi tercih edilir ve altı ayda bir kolposkopi ve ECC önerilir.
- HPV DNA testi negatif ise, HPV DNA testi en az 25 yıl boyunca 3 yıl yılda bir tekrarlanmalıdır.
- HPV DNA testi pozitif ise bu sonuçlara göre kolposkopi ile beraber hedefe yönelik biyopsiler yapılmalı ve yönetilmelidir.
- CIN 2 veya CIN 3 varlığı devam ederse eksizyon tekrarlanmalıdır.
- Eğer tekrar eksizyon mümkün değilse veya istenmiyorsa histerektomi önerilir.
- Tekrar eksizyon, 25 yaş ve üzeri olan ve gelecekteki gebeliğin veya olası obstetrik sonuçlarının birincil sorun olmadığı hastalar için kabul edilebilir.

Histerektomi yapılırsa;

- Histerektomi numunesinde CIN 2 veya CIN 3 olan hastalar veya CIN 2 veya CIN 3 öyküsü nedeniyle histerektomi geçiren hastalarda hastalığın nüksetme riski artmıştır.

Bu nedenle;

- Üç yıl boyunca yıllık olarak HPV DNA testi yapılması önerilir.
- HPV DNA testi pozitif ise servikal sitoloji bakılmalıdır.
- HPV DNA testi üç yıl üst üste negatif gelir ise en az 25 yıl boyunca 3 yıl yılda bir test tekrarlanmalıdır.
- Histerektomi numunesinde CIN 1 veya daha az olan ve CIN 2 / CIN 3 öyküsü olmayan hastalar için takip bırakılabilir.

Tamamen negatif bir eksizyonel numune, lezyonun gözden kaçmış olduğu endişesini doğuracağından bu hastalar, pozitif sınırları olan hastalarınkine benzer şekilde takip edilmesi gerektiği önerilmektedir (71,75-76).

2.4.7.LEEP Sonrası Rezidüel ve Rekürrent CIN 2 ve CIN 3

LEEP sonrası yapılan çalışmalarda rezidü / rekürren hastalık açısından %5 ile %30 arasında değişen risk bulunmaktadır (7). LEEP işlemi sonrası rezidüel veya rekürrent hastalık riskinin belirlenmesi açsından çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda eksizyon sonrası daha yüksek rezidüel hastalık açısından CIN 2 veya CIN 3 varlığının veya rekürren hastalık açısından CIN 2 ve CIN 3 gelişmesinin öngörülme açısından çeşitli risk faktörlerinden şüphelenilmektedir.

Tablo 6: Rezidüel / Rekürren Hastalık için Risk Faktörleri :

Rezidüel / Rekürren Hastalık için Risk Faktörleri
• Yaş • Menopoz durumu • Glandüler tutulum • Cerrahi sınır pozitifliği • Human Papilloma Virüsünün türü, birden fazla onkojenik türün birlikte olması ve HPV varlığının devam etmesi • Endoservikal kanal bez tutulumu • Satellite lezyon varlığı (77-85)

Servikal intraepitelyal neoplazilerin rekürrensi ise iki yıl içinde ortaya çıksa da, riskin 20-25 yıla kadar devam edebileceği görülmüştür. Rekürrensin en büyük nedenin ise viral persistansa bağlı oluşan yeni lezyon ve tespit edilememiş satellite lezyon varlığı olduğu düşünülmektedir (71,75,86-87).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre risk faktörleri içeirsinde HPV DNA tipinin, birden fazla onkojenik türün birlikte olması ve HPV varlığının tedavi sonrası devam etmesi, tedavi edilecek CIN 2 ve CIN 3 olgularında rezidüel ve rekürrent hastalık için en önemli risk faktörü olduğu düşünülmektedir (88-90).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif kesitsel çalışma, Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında Beyoğlu Sağlık Birliği bölgesinde ulusal kanser tarama programı dahilinde servikal kanser tarama prosedüründe merkez birim olarak hizmet veren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'nde servikal prekanseröz lezyon nedeniyle LEEP (Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü) yapılmış kadınlar arasında 461'i "Tek Leep" ve 81'i "Re-Leep" olmak üzere iki grup altında 542 vakayı kapsayan bir çalışmadır.

Etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Mayıs 2019 tarih ve 1321 sayılı karar numarası ile alındı.

Hasta verileri hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden elde edilen kayıtlara bakılarak incelenmiştir.

Beyoğlu Sağlık Birliği bünyesinde hizmet veren ASM ve KETEM'lerden yönlendirilen veya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında doğrudan başvuran, kolposkopik biyopsi tanısı CIN 2, CIN 3 (HSIL) olan LEEP yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda sürekli değişkenler arasında yaş ve parite, kategorik değişkenler arasında ise menopoz durumu, sigara içme alışkanlığı, HPV DNA tipi, servikal sitoloji, kolposkopik incelemede servikal transformasyon zone tipi ve servikal biyopsi sonuçlar, tekli veya çoklu yapılan LEEP sonuçlar dikkate alınmıştır.

Kolposkopik biyopsi tanısı normal, CIN 1 ve serviks kanseri olanlar öncesinde histerektomi öyküsü olan hastalar, çalışma takvimi içerisinde gebelik öyküsü olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Rezidü hastalık durumlarında risk faktörlerini ortaya koymak için yeniden LEEP yapılmış hastalar içerisinden sadece LEEP sonucu CIN 2, CIN 3 ve cerrahi sınırı pozitif olan hastalar çalışmamıza istatistiksel analiz için bir yanıt değişkeni olarak ayrı bir grup olarak dahil edilmiştir.

Bu çalışmamızda yüksek riskli servikal prekanseröz lezyonların tedavisinde LEEP yapılmış hastalarda, LEEP ile tedavi etkinliğinin belirlenmesi, olguların sosyal ve demografik özellikleri ile rezidü hastalığa neden olabilecek, rezidü hastalığı öngörecek risk faktörlerinin tespit edilmesi ve ileriki yıllarda bu konuda yapılması planlanan çalışmalara kaynak sağlama amaçlanmıştır.

Tüm hastalarda LEEP sırasında kliniğimizde bulunan 15–20 mm boyutlarındaki yuvarlak halka koter kullanılmıştır. Gözle görülür servikal lezyon ve endoservikal kanalda daha derine yerleştirilmiş dokular dahil olmak üzere tüm transformasyon bölgesini tek bir taramada eksize etmek amaçlanmıştır. İşlemden önce tüm hastalara sedo-analjezi verilmiştir. LEEP sırasında elektrocerrahi ünitesi genellikle kesme için 60 W ve koagülasyon için 30 W olarak kullanılmıştır. Hemostaz, için ise 60 W ayarında topuz uçlu koter kullanılmıştır. Eksizyon prosedüründen sonra da her hastada bir novak küret ile endoservikal küretaj (ECC) yapılmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher Freeman Halton Testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında yaşları 22 ile 76 arasında değişmekte olan, LEEP uygulanmış toplam 542 kadın ile yapılmıştır. Çalışmamızda 461'i (%85.1) tek kez LEEP yapılmış hastalar ve 81'i (%14.9) ilk LEEP uygulandıktan sonra patoloji sonucunda cerrahi sınır pozitif gelmesi üzerine iki kez veya daha fazla LEEP yapılmış (Re-LEEP) hastalar olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Kadınların yaş ortalaması 42.13±9.01'dir. "Re-LEEP" grubundaki kadınların 76'sına (%93.8) iki kez, 5'ine (%6.2) 3 kez LEEP yapılmıştır.

Tablo 7: Genel özelliklere göre grupların değerlendirilmesi:

		Tek LEEP	**Re-LEEP**	***Total***	**p**
		(Min-Max)-(Ort±SS)	**(Min-Max)-(Ort±SS)**	***(Min-Max)-(Ort±SS)***	
Yaş		(22-76) (42,05±9,05)	(28-70) (42,58±8,8)	*(22-76) (42,13±9,01)*	[1]0,628
		n (%)	**n (%)**	***n (%)***	
Menopoz durumu	**Menstrüasyon görüyor**	344 (%74,6)	62 (%76,5)	*406 (%74,9)*	[2]0,819
	Menopoz	117 (%25,4)	19 (%23,5)	*136 (%25,1)*	
Parite	**Nullipar**	58 (%12,6)	7 (%8,6)	*65 (%12)*	[3]0,123
	Primipar	146 (%31,7)	19 (%23,5)	*165 (%30,4)*	
	Multipar	257 (%55,7)	55 (%67,9)	*312 (%57,6)*	
Doğum şekli	**NSD**	266 (%58,1)	58 (%71,6)	*324 (%60,1)*	[3]0,055
	C/S	142 (%31)	15 (%18,5)	*157 (%29,1)*	
Sigara kullanımı	**Kullanmıyor**	194 (%42,1)	28 (%34,6)	*222 (%41)*	[3]0,000*
	Kullanıyor	203 (%44)	53 (%65,4)	*256 (%47,2)*	
	Pasif içici	64 (%13,9)	0 (%0)	*64 (%11,8)*	

*[1]Student t Test [2]Continuity (Yates) Düzeltmesi [3]Ki-Kare Test *p<0.05*

"Tek LEEP" ve "Re-LEEP" grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

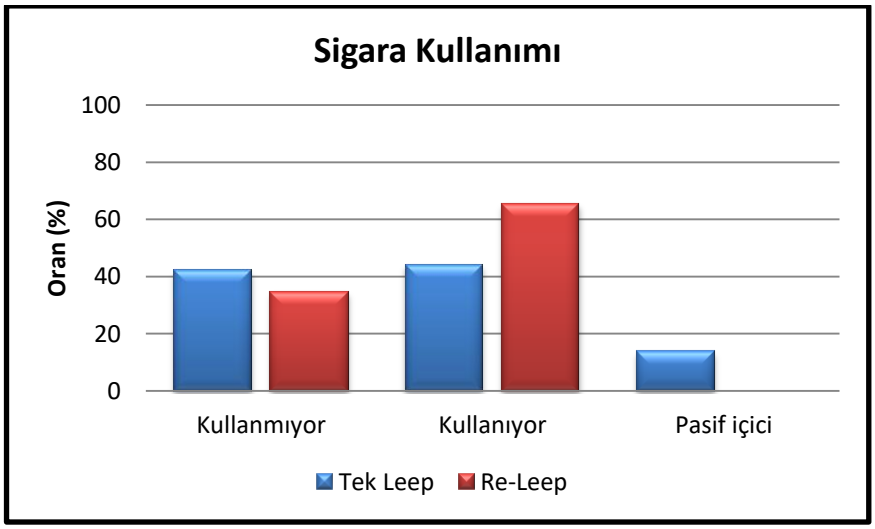
"Tek LEEP" ve "Re-LEEP" grupları arasında menopoz durumları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Tek LEEP grubundaki olguların %25.4'ü, Re-LEEP grubundaki olguların %23.5'i menopozdadır.

"Tek LEEP" ve "Re-LEEP" grupları arasında parite grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

"Tek LEEP" ve "Re-LEEP" grupları arasında doğum şekilleri dağılım oranları açısından anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Farklılık anlamlı bulunmamakla birlikte, "Tek LEEP" grubunda bulunan sezaryen ile doğum yapmış kadınların oranının (%31), "Re-LEEP" grubundan (%18.5) daha yüksek olduğu görülmektedir.

Gruplar arasında sigara kullanma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). "Tek LEEP" grubunun sigara kullanma oranı (%44), "Re-LEEP" grubundan (%65.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Şekil 10: Sigara Kullanım Oranları:

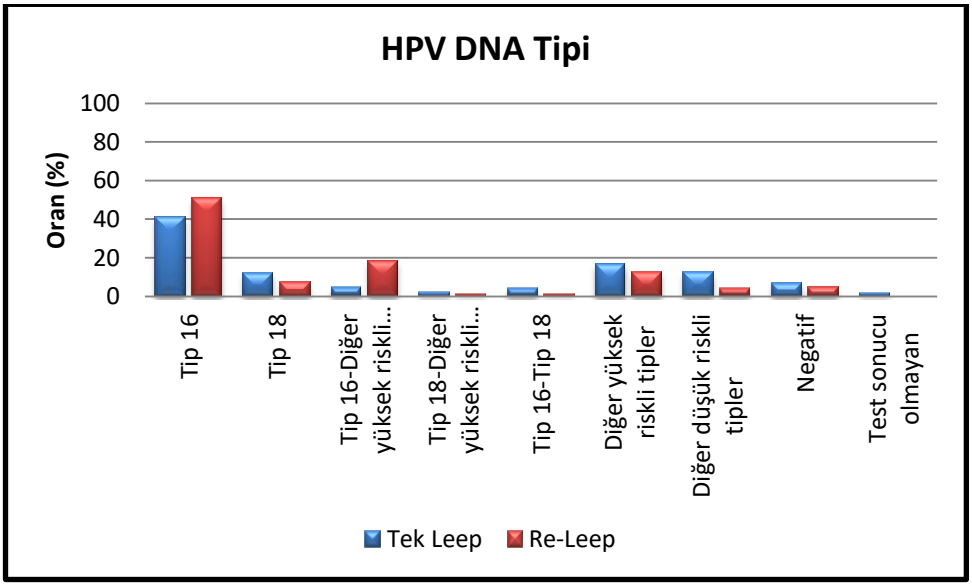


Tablo 8: Grupların HPV DNA tipi açısından değerlendirilmesi:

HPV DNA Tipi	Tek LEEP n (%)	Re-LEEP n (%)	*Total n (%)*	p
Tip 16	188 (%40,8)	41 (%50,6)	*229 (%42,3)*	0,000*
Tip 18	55 (%11,9)	6 (%7,4)	*61 (%11,3)*	
Tip 16+Diğer yüksek riskli tipler	20 (%4,3)	15 (%18,5)	*35 (%6,5)*	
Tip 18+Diğer yüksek riskli tipler	9 (%2)	1 (%1,2)	*10 (%1,8)*	
Tip 16+Tip 18	17 (%3,7)	1 (%1,2)	*18 (%3,3)*	
Diğer yüksek riskli tipler	76 (%16,5)	10 (%12,3)	*86 (%15,9)*	
Diğer düşük riskli tipler	57 (%12,4)	3 (%3,7)	*60 (%11,1)*	
Negatif	31 (%6,7)	4 (%4,9)	*35 (%6,5)*	
Test sonucu olmayan	8 (%1,7)	0 (%0)	*8 (%1,5)*	

Ki-Kare Test **p<0.05*

Şekil 11: HPV DNA Tipi Dağılım Oranları:



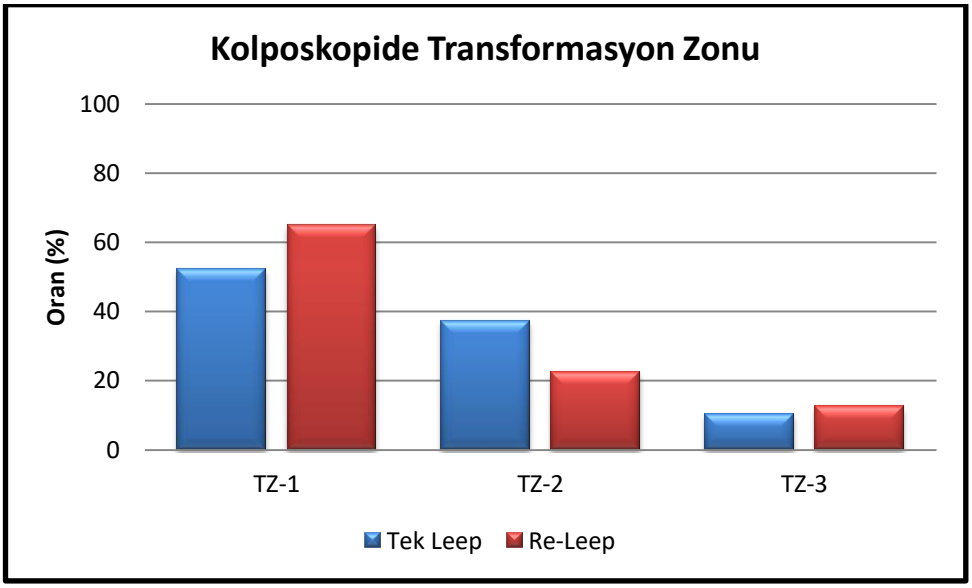
Gruplar arasında HPV DNA tiplerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). "Re-LEEP" grubunda HPV DNA Tip 16 (%50.6) olma oranı, "Tek LEEP" grubundan (%40.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde "Re-LEEP" grubunda Tip-16+Diğer Yüksek Riskli Tipler oranı da (%18.5), "Tek LEEP" grubundan (%4.3) anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 9: Grupların Kolposkopideki Transformasyon Zonu Açısından Değerlendirilmesi:

Kolposkopideki Transformasyon Zonu	**Tek LEEP**	**Re-LEEP**	***Total***	**p**
	n (%)	**n (%)**	***n (%)***	
TZ-1	241 (%52,3)	52 (%65)	*293 (%54,2)*	0,037*
TZ-2	172 (%37,3)	18 (%22,5)	*190 (%35,1)*	
TZ-3	48 (%10,4)	10 (%12,5)	*58 (%10,7)*	

Ki-Kare Test **p<0.05*

Şekil 12: Kolposkopide Transformasyon Zonu Dağılım Oranları:



Gruplar arasında kolposkopide transformasyon zone tiplerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.037; p<0.05). "Re-

LEEP" grubunda TZ-1 (%65) görülme oranı, "Tek LEEP" grubundan (%52.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. "Tek LEEP" grubunda TZ-2 görülme oranı (%37.3), "Re-LEEP" grubundan (%22.5) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

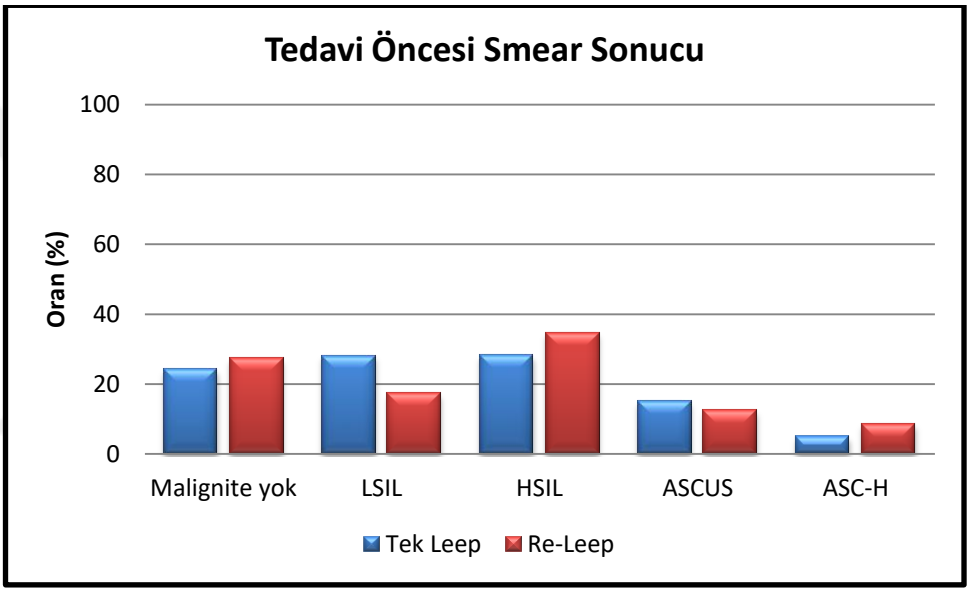
Tablo 10: Gruplara göre çalışma parametrelerinin dağılımı:

		Tek LEEP	**Re-LEEP**	***Total***	
		n (%)	**n (%)**	***n (%)***	***p***
Tedavi öncesi smear sonucu	**Malignite yok**	111 (%24,1)	22 (%27,2)	*133 (%24,5)*	[1]*0,167*
	LSIL	129 (%28)	14 (%17,3)	*143 (%26,4)*	
	HSIL	130 (%28,2)	28 (%34,6)	*158 (%29,2)*	
	ASCUS	69 (%15)	10 (%12,3)	*79 (%14,6)*	
	ASC-H	22 (%4,8)	7 (%8,6)	*29 (%5,4)*	
Kolposkopik Biyopsi Patolojisi	**CIN 1** (CIN 2 şüphesi)	3 (%0,7)	0 (%0)	*3 (%0,6)*	[2]*0,007**
	CIN 2	272 (%59)	33 (%40,7)	*305 (%56,3)*	
	CIN 3	186 (%40,3)	48 (%59,3)	*234 (%43,2)*	
LEEP Patolojisi	**CIN 1**	96 (%20,8)	0 (%0)	*96 (%17,7)*	[2]*0,000**
	CIN 2	140 (%30,4)	8 (%9,9)	*148 (%27,3)*	
	CIN 3	186 (%40,3)	73 (%90,1)	*259 (%47,8)*	
	Malignite yok	31 (%6,7)	0 (%0)	*31 (%5,7)*	
	SCC	8 (%1,7)	0 (%0)	*8 (%1,5)*	
ECC Patolojisi	**CIN 1**	9 (%2)	2 (%2,5)	*11 (%2)*	[2]*0,029**
	CIN 2	17 (%3,7)	3 (%3,7)	*20 (%3,7)*	
	CIN 3	66 (%14,4)	23 (%28,4)	*89 (%16,5)*	
	Malignite yok	359 (%78,2)	53 (%65,4)	*412 (%76,3)*	
	SCC	8 (%1,7)	0 (%0)	*8 (%1,5)*	

[1]Ki-kare test *[2]Fisher Freeman Halton Test* **p<0.05*

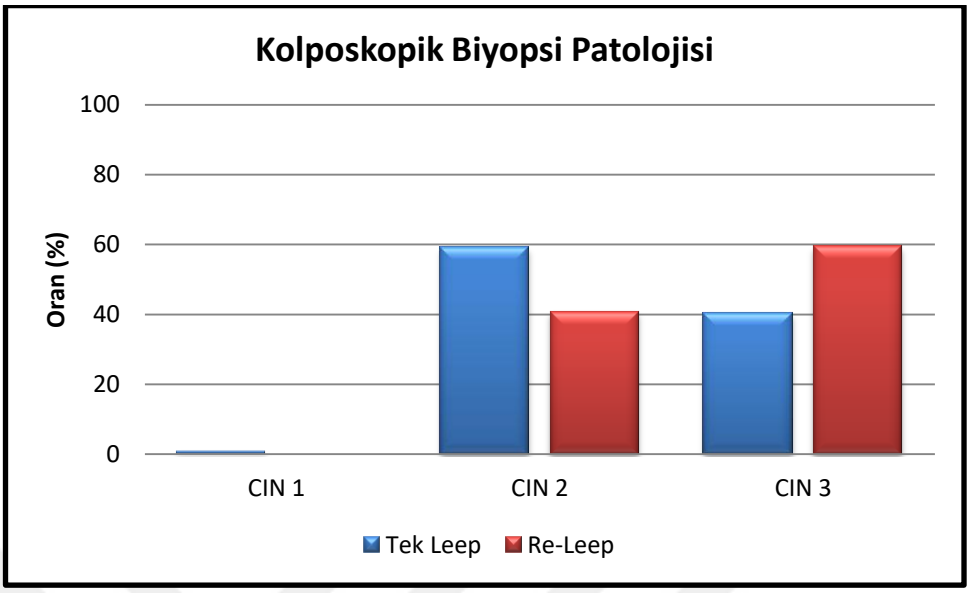
Gruplar arasında tedavi öncesi smear sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). "Tek LEEP" grubunda kadınların %24.1'inin tedavi öncesi smear sonucunda malignite yokken, %28'inin LSIL, %28.2'sinin HSIL, %15'inin ASCUS ve %4.8'inin ASC-H'dir. "Re-LEEP" grubunda kadınların %27.2'sinin tedavi öncesi smear sonucunda malignite yokken, %17.3'ünün LSIL, %34.6'sının HSIL, %12.3'ünün ASCUS ve %8.6'sının ASC-H'dir.

Şekil 13: Tedavi Öncesi Smear Sonucu Dağılım Oranları:



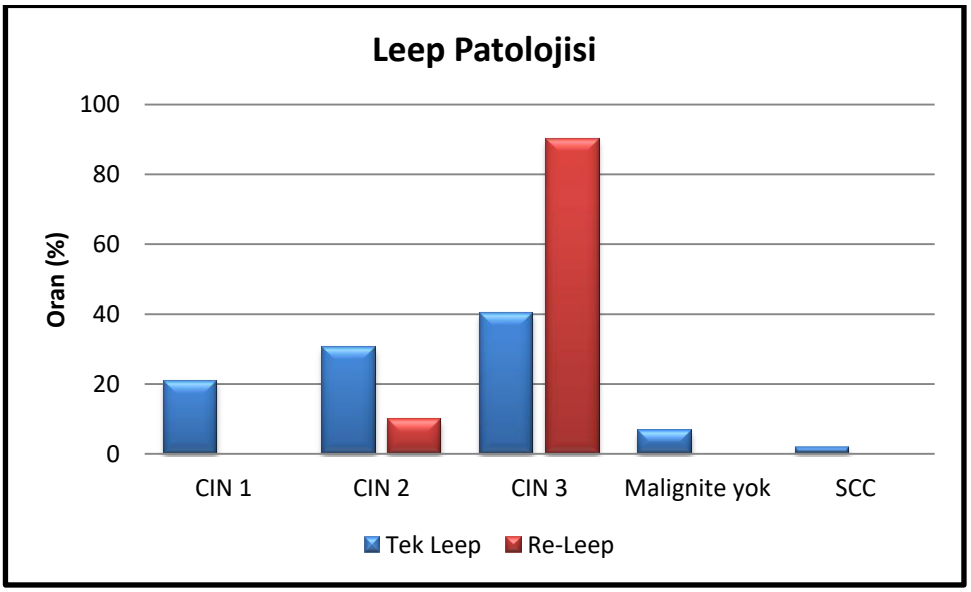
Gruplar arasına kolposkopik biyopsi patoloji sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.007; p<0.05). "Tek LEEP" grubundaki olguların %0.7'sinin kolposkopik biyopsi patoloji sonucu CIN 1 (CIN 2 şüpheli alan mevcut) iken, %59'unun CIN 2, %40.3'ünün CIN 3'dür. "Re-LEEP" grubundaki olguların %40.7'sinin kolposkopik biyopsi patoloji sonucu CIN 2 iken, %59.3'ünün CIN 3'dür.

Şekil 14: Kolposkopik Biyopsi Patolojisi Dağılım Oranları:



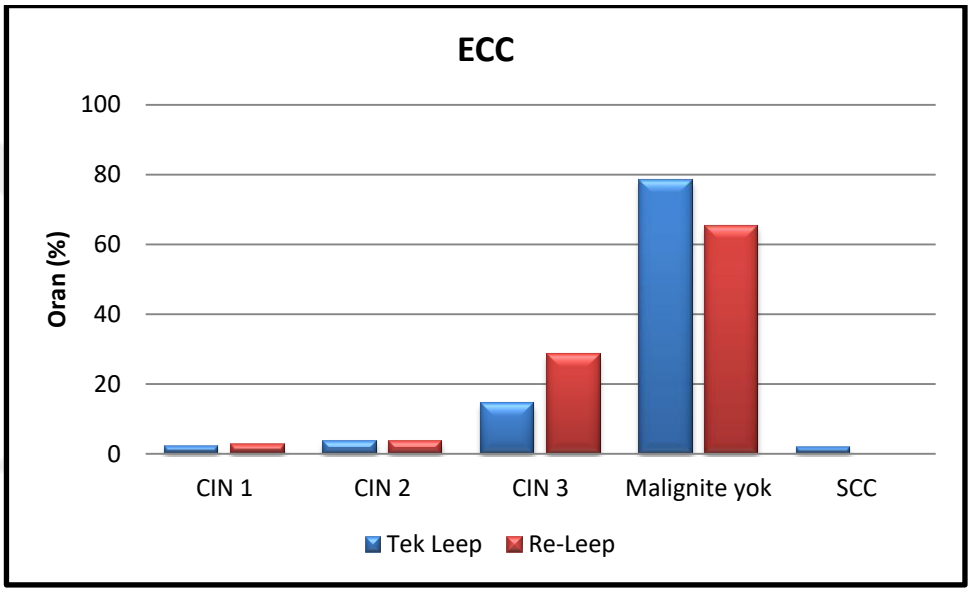
Gruplar arasında LEEP patolojisi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). "Tek LEEP" grubunda %6.7'sinin LEEP patoloji sonucu malignite yokken, %20.8'inin CIN 1, %30.4'ünün CIN 2, %40.3'ünün CIN 3 ve %1.7'sinin SCC'dir. "Re-LEEP" grubunda; %9.9'unun LEEP patoloji sonucu CIN 2 iken, %90.1'inin CIN 3'dür.

Şekil 15: LEEP Patolojisi Dağılım Oranları:



Gruplar arasında LEEP sırasındaki ECC sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.029; p<0.05). "Tek LEEP" grubunda %78.2'sinin ECC sonucu malignite yokken, %2'sinin CIN 1, %3.7'sinin CIN 2, %14.4'ünün CIN 3 ve %1.7'sinin SCC'dir. "Re-LEEP" grubunda %65.4'ünün ECC sonucu malignite yokken, %2.5'inin CIN 1, %3.7'sinin CIN 2 ve %28.4'ünün CIN 3'dür.

Şekil 16: ECC Patolojisi Dağılım Oranları:



5.TARTIŞMA

Bu çalışmamız, Beyoğlu Sağlık Birliği bölgesinde ulusal kanser tarama programı dahilinde servikal kanser tarama prosedüründe merkez birim olarak hizmet veren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında, yaşları 22 ile 76 arasında değişmekte olan yüksek riskli servikal prekanseröz lezyonların tedavisinde LEEP uygulanmış toplam 542 kadın ile yapılmıştır.

LEEP ile tedavi etkinliğinin belirlenmesi, olguların sosyal ve demografik özellikleri ile rezidü hastalığa neden olabilecek, rezidü hastalığı öngörecek risk faktörlerinin tespit edilmesi ve ileriki yıllarda bu konuda yapılması planlanan çalışmalara kaynak sağlama amaçlanmıştır.

Servikal intraepitelyal lezyonlar içerisinde yüksek dereceli olan lezyonlar (CIN 2: %5 , CIN 3:%12) tedavi edilmezse invaziv serviks kanserine ilerleyebilir (3). Bu nedenle yüksek dereceli lezyonlar teşhis edildiği anda tedavi edilmelidirler. Tedavide LEEP uygulanan hastalarda, işlem sonrası rezidü/rekürren hastalık açısından %5-%30 arasında değişen risk olması, bu hastalarda yakın takip ve tedavi açısından önem teşkil eder (7).

Takibi kolaylaştırmak ve süreç adına servikal kansere gidişi öngörecek risk faktörlerini ortaya koymak için çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Etyolojide en önemli risk faktörü olarak HPV varlığı tespit edilmiş olsa da(88-90), yaş, parite, menopozal durum ve sigara kullanımı gibi sosyal ve demografik parametrelerin rezidü hastalık açısından için risk faktörü olup olmadığını araştıran çeşitli çalışmalar vardır (77-85,91-94).

Çalışmamızda bulunan bütün kadınların yaşları 22 ve 76 arasında değişmektedir. Tek kez LEEP yapılan hastalarımızın yaş ortalaması 42,05 (22-76), Re-LEEP uygulanan hastalarımızın yaş ortalaması ise 42,58 (28-70)'dir. 40 yaş üstü hastalarda invaziv servikal kanser sıklığının artış gösterdiği yapılan çalışmalarla

ortaya koyulmuş olsa da (37), rezidü hastalık açısından literatürde yaşın etkili olup olmadığı yönünde net bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamaları literatürdeki yapılan çalışmalarla uyumludur (77-85,91-94).

Yapılan çalışmaların bir kısmında yaş rezidü hastalık açsından anlamlı bulunmuş olup, bir kısmında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Örneğin; Gogoladze ve arkadaşlarının 613 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada 40 yaş üstü hastalarda rezidü hastalık açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit etseler de (84), Ayhan ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif 104 hasta içerisinde yaş parametresinin rezidü hastalık açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (48). Bizim çalışmamızda da "Tek LEEP" ve "Re-LEEP" grupları arasında yaş ortalamaları açısından (p:0,628) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışmamızdaki hastaların menopozal durumlarına baktığımızda ise, "Tek LEEP" grubunda 117 kişinin (%25,4), "Re-LEEP" grubunda ise olguların 19'unun (%23,5) menopozda olduğu görülmektedir. Parite açsından ise "Tek LEEP" grubunda nullipar olan 58 kişi (%12,6), primipar olan 146 kişi (%31,7), multipar olan ise 257 kişi (%55,7) vardır. "Re-LEEP" grubuda da nullipar olan 7 kişi (%8,6), primipar olan 19 kişi (%23,5), multipar olan ise 55 kişi (%67,9) vardır. Doğum şekli açısından da "Tek LEEP" grubunda NSD olan 266 kişi (%58,1), C/S olan 142 kişi (%31) vardır. "Re-LEEP grubuda da NSD olan 58 kişi (%71,6), C/S olan 15 kişi (%18,5) vardır.

Literatüre bakıldığında bu konuda da bir çok araştırma yapılmış olsa da rezidü hastalık açısından menopoz durumu, parite ve doğum şeklinin etkili olup olmadığı konusunda da net bir fikir birliği yoktur (77-85,91-94).

Bizim çalışmamızda da "Tek LEEP" ve "Re-LEEP" grupları arasında menopoz durumları dağılım oranları açısından (p:0,123), parite grupları dağılım oranları açısından (p: 0,819) ve doğum şekilleri dağılım oranları açısından (p:0,055) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sun ve arkadaşları menopozdaki CIN 3 tanılı 129 hastada konizasyon sonrası cerrahi sınırı pozitif olanlara histerektomi yapmışlar. Rezidü hastalık açısından

istatistiksel anlamlı bir fark tespit etmiş ve yüksek dereceli servikal prekanseröz lezyonlarda takibin önemine vurgu yapmışlardır (85).

Serviks kanserlerinin etyolojisinde sigara kullanımının etkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Olsen ve arkadaşlarının, Castle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda HPV ile birlikteliği ile oransal olarak eksponansiyel bir artış gösteren bu durum olduğu gibi (38,95), de Mello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da rezidü hastalık adına da etkili bulunmuştur (80).

Sigara kullanımı açsından "Tek LEEP" grubunda kullanmayanlar 194 kişi (%42,1), kullananlar 203 kişi (%44), pasif içiciler ise 64 kişi (%44)'dir. "Re-LEEP" grubuda kullanmayanlar 28 kişi (%34,6), kullananlar 53 kişi (%65,4)'dir, pasif içici ise yoktur. Gruplar arasında sigara kullanma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$). "Tek LEEP" grubunun sigara kullanma oranı (%44), "Re-LEEP" grubundan (%65.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Serviks kanserinde olduğu gibi bir çok kanserin etyolojisinde bulunan sigaranın, yüksek dereceli servikal prekanseröz lezyonların tedavisinde rezidü hastalık riskini arttırdığı çalışmamızla bir kez daha gösterilmiştir. Diğer taraftan bağışıklık sistemine vereceği zararla birlikte HPV enfeksiyonuyla olan mücadeleyi de etkileyeceği ve kanser etyolojisindeki etkisini çoğaltacağı unutulmamalıdır (38).

Servikal prekanseröz lezyonlar ve kanser ile HPV varlığının yakın ilişkisi vardır (88-90). Etyolojideki etkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanmış olan bu faktörün, geliştirilen tanı yöntemleri sayesinde tespit edilen alt türlerinin serviksteki etkileri de farklılık göstermektedir. HPV tip 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri, yüksek dereceli lezyonlarla (CIN 2,3) ve sürecin invaziv kansere ilerlemeyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. HPV 16 ve 18 en yüksek onkojenik sahiptir. Düşük dereceli lezyonların yüzde 25'inde, yüksek dereceli lezyonların yüzde 50-60'ında ve tüm serviks kanserlerinin yüzde 70'inde bulunmaktadır (35).

Prekanseröz lezyonlar ve kanser ile HPV tip 16 arasında diğer onkojenik tiplerle karşılaştırıldığında daha büyük bir ilişki mevcuttur. Castle ve arkadaşlarının 5060 kadın üzerinde yaptığı bir çalışmada CIN 3 ve kanser gelişme riski, HPV tip

16 enfeksiyonu olan hastalarda (%30-40) diğer yüksek riskli alt tiplere (%8-10) göre daha yüksektir (36).

HPV tip 18'in de orantısız olarak yüksek kanser riskine sahip olduğu gösterilmiştir. HPV genotipleme ile ilgili Demarco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HPV 18 enfeksiyonu ve negatif sitolojisi olan hastalarda, HPV tip 16, 18 olmayan diğer yüksek riskli alt tipleri olanlara kıyasla, CIN 3 veya kanser riski daha yüksek bulunmuştur (35).

Literatüre bakıldığında bu konuda Venturoli ve arkadaşlarının ve Castle ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, HPV tip 16, 18 ve diğer yüksek riskli tiplerin rezidü hastalık açısından da yüksek riskli olduğu tespit edilmiştir (96,97).

Gruplar arasında HPV DNA türlerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$). "Re-Leep" grubunda HPV DNA Tip 16 (%50.6) olma oranı, "Tek-Leep" grubundan (%40.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde "Re-Leep" grubunda Tip-16+Diğer yüksek riskli tipler oranı da (%18.5), "Tek Leep" grubundan (%4.3) anlamlı şekilde yüksektir.

Paraskevaidis ve arkadaşlarının on bir çalışmayı içeren derledikleri bir yazıda, rezidüel hastalığı öngörmede HPV DNA türünün dört calışmada %100 sonuç verirken, özgüllük oranı %44–95 arasında, negatif prediktif oranı ise %83 olarak bulunmuştur (74).

Çalışmamızda da yüksek dereceli servikal prekanseröz lezyonkardaki HPV DNA pozitiflik oranları ve alt grup tür oranları literatürle uyumlu bulunmuştur. HPV varlığı ve HPV tipinin servikal prekanseröz lezyonların etyolojisinde bir kez daha ne kadar önemli olduğu görülmüştür. Hastaların HPV tanısı açsından olası teknik ve yalancı negatiflik sorunlarını ekarte etmek için sitoloji ve gerekirse kolposkopi ile beraber bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Pap smearin duyarlılığı %57 olup, özgüllüğü %76, yalancı negatifliği %10-35'dir. Bu yüzden bir tanı yöntemi olmasından ziyade bir tarama yöntemi olarak kullanılır (5).

Çalışmamızdaki gruplar arasında tedavi öncesi smear sonuçlarının rezidü hastalığı öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Ancak "Re-LEEP" yapılan gruptaki tedavi öncesi smear sonuçlarında HSIL oranı (%34,6) ve ASC-H oranı (%8.6), belirgin bir şekilde "Tek LEEP" grubundaki HSIL (½28,2) ve ASC-H (%4,8) yüksektir.

Kolposkopideki transformasyon zone tiplerinin dağılımları bazı çalışmalarda rezidü hastalığı öngörmede anlamlı bulunmuşsa da (84), bizim çalışma gruplarımızdaki istatistiki değerler ile uyuşmamaktadır. Gruplar arasında kolposkopide transformasyon zonu dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.037; p<0.05). Bu sonucun her hastada kolposkopiyi yapan kişilerle, LEEP yapan kişilerin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gruplar arasında kolposkopik biyopsi patoloji sonuçları açısından(p:0.007; p<0.05) ve LEEP patolojisi sonuçları açısından (p:0.000; p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

Ayhan ve arkadaşlarının bir çalışmasında cerrahi sınır pozitifliği nedeni ile birden çok LEEP yapılan hastalarda, %10.2 oranında invaziv kanser saptandığını bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda birden çok LEEP yapılan hiçbir olguda CIN 3'ten daha ileri hastalık saptanmamıştır (93).

Servikal intraepitelyal neoplazi derecesi yükseldikçe rezidü hastalık görülme oranının da anlamlı bir şekilde arttığını gösteren yayınlar vardır. Bu oran %10-33 arası olarak bildirilmektedir. Ancak cerrahi sınır negatif olanlarda %13.1 gibi önemli bir oranda rekürrens olabileceği unutulmamalıdır (83,98-99).

LEEP sırasındaki ECC sonuçları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunması (p:0.029; p<0.05), servikal displazi derecesinin artışının, cerrahi sınır pozitifliği ile uyumlu olduğunu göstermektedir. "Tek LEEP" grubunda %78.2'sinin ECC sonucu malignite yokken, %2'sinin CIN 1, %3.7'sinin CIN 2, %14.4ünün CIN 3 ve %1.7'sinin SCC'dir. "Re-LEEP" grubunda %65.4'ünün ECC sonucu malignite yokken, %2.5'inin CIN 1, %3.7'sinin CIN 2 ve %28.4'ünün CIN 3'dür.

Çalışmamız literatürde net görüş birliği olmayan bir konu olan rezidü hastalığı öngörmede etken olan durumları açıklama konusunda literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı kaldığı alanlar literatürle kıyaslandığında ise, LEEP patoloji sonuçlarında bez tutulumlarının, LEEP materyallerinin boyutlarının belirtilmemiş olması ve rekürens durumlarının incelenebilmesi için hastaların takiplere gelmesi konusunda uyumsuz olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamız çok merkezli, daha geniş hasta popülasyonu ve benzer çalışmalarla desteklenmelidir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda rezidü hastalığı öngörmek açısından karşılaştırılan cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle birden çok LEEP yapılan hastalar ile tek kez LEEP yapılan hastaların sosyo-demografik özelliklerinden parite, doğum şekli ve menopoz durumu açısından birbirlerinden anlamlı bir istatistiki farklılığı bulunmamıştır.

Çalışmamızda birçok kanserde olduğu gibi serviks kanseri etyolojisinde de bulunan sigaranın, yüksek dereceli servikal prekanseröz lezyonların tedavisinde rezidü hastalık riskini de arttırdığı bir kez daha gösterilmiştir. Diğer taraftan HPV enfeksiyonuyla olan mücadeleyi de etkileyeceği için sigara kullanımı konusunda hastaların ayrıntılı bilgilendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda yüksek dereceli servikal prekanseröz lezyonlardaki HPV DNA pozitiflik oranları ve alt grup tür oranları literatürle uyumlu bulunmuş, HPV varlığı ve HPV tipinin servikal prekanseröz lezyonların etyolojisinde ne kadar önemli olduğu görülmüştür. Sonuç olarak servikal intraepitelyal neoplazi derecesi yükseldikçe rezidü hastalık görülme oranının da anlamlı bir şekilde arttığı özellikle tanısı CIN 2 ve 3 olan cerrahi sınır pozitif hastalarda algoritmalar içerisinde uygulanan tetkik ve tedavi yöntemlerinin devamlılık göstermesi, serviks kanserinin önlenmesi için büyük önem taşıdığı görülmüştür. Ancak cerrahi sınır negatif olgulardaki takiplerde rekürrens olabileceği de unutulmamalı, aynı şekilde yakın takip edilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Ahmedin Jemal Cancer statistics, 2020CA Cancer J Clin. 2020 Jan ve 70(1):7-30.

2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F.Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb ve 8(2):e191-e203.

3. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. Clin Obstet Gynecol. 2000 Jun ve 43(2):352-62.

4. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. AIDS. 2018 Mar 27 ve 32(6):795-808.

5. Barut, M. U., Kale, A., Kuyumcuoğlu, U., Bozkurt, M., Ağaçayak, E., Özekinci, S., et al. (2015). Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. Med Sci Monit. 2015;21:3860-3867. Published 2015 Dec 10..

6. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2001 Nov ve 1):833-6., 98(5 Pt.

7. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Jan ve 68(1):25-33.

8. *Hiralal Konar DC Duttas Textbook of Gynecology Enlarged & Revised Reprint of Sixth Edition November 2013(Page7-8).*

9. Di Saia, P.J., W.T. Creasma n, and A. Ayhan, Klinik Jinekolojik Onkoloji. 2003: Güneş Kitabevi.

10. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi - Patolojiye Giriş Demir R (Çeviri Editörü), Ankara: Palme Yayıncılık ve 2006.

11. Pixley E. Morphology of the fetal and prepubertal cervicovaginal epithelium. In: Jordan JA, Singer A, eds. The Cervix. Philadelphia, PA: WB Saunders ve 1976:75–87.

12. Atasü T, K. A. Jinekoloji ve Obstetri Pratiğinde Kolposkopi Jinekolojik Onkoloji 1996. p. 12:182.

13. Coppleson M, Reid B. Interpretation of changes in the uterine cervix. Lancet. 1969 ve 2(7613):216–7.

14. Hatch KD. Handbook of Colposcopy. Diagnosis and Treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. Boston:Litle, Brown and Co 1989 ve 7-19.

15. Ryan, K.J., Kistner's Gynecology and Women's Health. 1999: Mosby Incorporated.

16. *Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomiz.*

17. Herfs M, Vargas SO, Yamamoto Y, Howitt BE, Nucci MR, Hornick JL, McKeon FD, Xian W, Crum CP. A novel blueprint for 'top down' differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. J Pathol. 2013.

18. Williams Jinekoloji Türkçe Nobel Kitapevi sf 733-754, 2006.

19. Marrazzo JM, Martin DH. Management of women with cervicitis. Clin Infect Dis. 2007 Apr 1 ve 3:S102-10., 44 Suppl.

20. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, Dutro SM, Eschenbach DA, Stevens CE, Totten PA. Mucopurulent cervicitis and Mycoplasma genitalium. J Infect Dis. 2003 Feb 15 ve 187(4):650-7.

21. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5, 28, 64(RR-03):1-137. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2015 Aug ve 64(33):924.

22. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Jama. 2002 ve 287(16):2114-9.

23. Hill EC, Pernoll ML. Benign disorders of the uterine cervix in: CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, Appelton & Lange, 8th Edition. 1994 ve 731-43.

24. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji ve 2. baskı, 2001 (sy 249-54).

25. M.Sinan Beksaç, A.Ayhan, D. Kösebay, K.Yüce. Jinekolojik Onkoloji Kitabı. 2006.

26. *Robbins Temel Patoloji 8. Baskı 2008 sf:707.*

27. Lock JA, Jones H.W. Te Linde’s Operative Gynecology 11. Basım (Türkçe). 2017 ve Bölüm 50, sf:1179.

28. Barron BA, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. J Natl Cancer Inst. 1968 Dec ve 41(6):1343-53.

29. *Gomel’in Jinekolojisi Nobel Tıp Kitapevi, 2007 sf:99-135.*

30. Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. Journal of oncology, 2019, 3257939.

31. *Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB et al, Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 1993 Jun 16;85(12):958-64. .*

32. *de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004 Jun 20;324(1):17-27. .*

33. *Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, Koutsky LA. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar;188(3):677-84. .*

34. *Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003 Jan 13;88(1):63-73.*

35. *Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NEet al A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):144-147. .*

36. *Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1066-71. .*

37. *Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. Cancer. 2017 May 15;123(6):1044-1050. .*

38. *Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. Epidemiology. 1998 May;9(3):346-9. .*

39. *Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. J Natl Cancer Inst. 2002 Sep 18;94(18):1406-14.*

40. *Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA et al The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecol Oncol. 2013 Feb;128(2):265-70.*

41. *Disaia J Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; 6. Baskı (sf; 3-61, 633).*

42. *Appleby P et al Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet. 2007 Nov 10;370(9599):1609-21.*

43. *Muñoz N et al nternational Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002 Mar 30;359(9312):1093-101.*

44. *Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. J Adolesc Health. 2005 Dec;37(6 Suppl):S3-9. .*

45. *Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):e111-30. .*

46. *Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Dec;40(4):731-57. .*

47. *Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-Gonzalez GM, Beck JR, Follen M, Benedet JL. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. Obstet Gynecol. 2008 Jan;111(1):7-14. .*

48. *Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-131. .*

49. *Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. Obstet Gynecol. 2012 Nov;120(5):1117-23. .*

50. *Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003 Feb 1;157(3):218-26. .*

51. *Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E et al Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA. 2001 Jun 20;285(23):2995-3002.*

52. *Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W et al Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):132-143.*

53. *Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. Obstet Gynecol. 2012 Nov;120(5):1117-23. .*

54. *Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, Quint WG, Witte BI, Berkhof J Prospective follow-up of 2,065 young unscreened women to study human papillomavirus incidence and clearance. Int J Cancer. 2013 Jul;133(1):172-81.*

55. *Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. Anticancer Res. 2008 May-Jun;28(3B):1763-6.*

56. *Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernándes et al Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018 Feb 27;360:k499.*

57. *McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008 May;9(5):425.*

58. *Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet. 2004 Jul 17-23;364(9430):249-56. .*

59. *Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;360:k499. Published 2018 Feb 27. .*

60. *McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. Obstet Gynecol. 1984;64(4):451-458.*

61. *Chan JK, Monk BJ, Brewer C, et al. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. Br J Cancer. 2003;89(6):1062-1066.*

62. *Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. Adv Anat Pathol. 2007;14(1):1-10.*

63. *Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):340-345.*

64. *Hillemanns P, Kimmig R, Dannecker C, et al. Schlingenkonisation versus Messerkonisation zur Therapie zervikaler intraepithelialer Neoplasien [LEEP versus cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasias]. Zentralbl Gynakol. 2000;.*

65. *Phadnis SV, Atilade A, Young MP, Evans H, Walker PG. The volume perspective: a comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser versus LLETZ). BJOG. 2010;117(5):615-619.*

66. *Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001318. .*

67. *Tangtrakul S, Linasmita V, Israngura N et al Detection of residual disease by cytology in patients with cervical intraepithelial neoplasia III post-large loop excision of the transformation zone. J Obstet Gynaecol Res.2002;28(2):95-98.*

68. *Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence?. BJOG. 2001;108(10):1025-1030.*

69. *Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. Lancet. 1994;343(8888):32-34. .*

70. *Bollen LJ, Tjong-A-Hung SP, van der Velden J, et al. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. Gynecol Oncol. 1999;72(2):199-201.*

71. *Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):721-728.*

72. *Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoe S. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. BJOG. 2006;113(12):1354-1365.*

73. *American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol. 2005;106(3):645-664. .*

74. *Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2004;30(2):205-211.*

75. *Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. BMJ. 2012;345:e6855. Published 2012 Oct 31.*

76. *Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. Cancer. 2004;100(5):1035-1044.*

77. *Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. Medicine (Baltimore). 2018;97(41):e12792.*

78. *Wu J, Jia Y, Luo M, Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. Gynecol Obstet Invest. 2016;81(4):296-301.*

79. *Liu L, Chen LM, Tao X, et al. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017;52(11):751-756.*

80. *de Mello Silva MV et al Factors associated with the persistence/recurrence of CIN2/3 in women submitted to loop electrosurgical excision procedure in a teaching hospital in northeastern Brazil: a case-control study. J Low Genit Tract Dis. 2014;18(4):286-2.*

81. *Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. Gynecol Oncol. 2006;103(2):631-636.*

82. *Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. J Obstet Gynaecol Res. 2009;35(1):126-130. .*

83. *Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;201:1-6.*

84. *Gogoladze T, Tkeshelashvili V, Alibegashvili T, Jorbenadze M, Manjgaladze K. EVALUATION OF RESIDUAL LESIONS FOLLOWING CONSERVATIVE TREATMENT OF HIGH GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. Georgian Med News. 2018;(284):13-18.*

85. *Sun X, Lei H, Xie X, Ruan G, An J, Sun P. Risk Factors for Residual Disease in Hysterectomy Specimens After Conization in Post-Menopausal Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. Int J Gen Med. 2020;13:1067-1074. Published 2020 Nov 10. .*

86. *Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG. 2009;116(6):838-844. .*

87. *Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. BMJ. 2007;335(7629):1077.*

88. *Wu D, Zheng Y, Chen W, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011;51(2):114-118. .*

89. *Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007;8(11):985-993. .*

90. *Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-19.*

91. *Kim HJ, Kim KR, Mok JE, et al. Pathologic risk factors for predicting residual disease in subsequent hysterectomy following LEEP conization. Gynecol Oncol. 2007;105(2):434-438.*

92. *Park JY et al. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. Gynecol Oncol. 2008;108(3):549-554.*

93. *Ayhan A, Boynukalin FK, Guven S, Dogan NU, Esinler I, Usubutun A. Repeat LEEP conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and positive ectocervical margins. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(1):14-17.*

94. *Lu CH, Liu FS, Tseng JJ, Ho ES. Predictive factors for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III. Gynecol Oncol. 2000;79(2):284-288.*

95. *Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. J Natl Cancer Inst. 2002;94(18):1406-1414.*

96. *Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment. J Med Virol. 2008;80(8):1434-1440.*

97. *Prato B et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. Int J Gynecol Cancer. 2008.*

98. *Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(6):541-543.*

99. *Ørbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. Gynecol Oncol. 2004;93(2):479-483.*

ÖZGEÇMİŞ:

Adı Soyadı : Ömer ULUGERGERLİ

Doğum Tarihi/Yeri : 06.02.1989/Beyoğlu

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti **Medeni Durumu :** Evli

Adres : Ergene Yokuşu Sk. Alp Apt. No:13 D:4 Tarabya / Sarıyer / İstanbul

Telefon : (0 535) 542 05 48

E-mail : omerulugergerli@gmail.com

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim :

Asistanlık : S.B.Ü. Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (2016-2020)

Üniversite : Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Lise : Kabataş Erkek Lisesi (2003-2007)

İlköğretim: Çapa Atatürk İlköğretim Okulu (1996-2004)

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Mesleki Deneyim : Tekirdağ Çerkezköy Devlet Hastanesi - Pratisyen Doktor (2015)

S.B.Ü. Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - Asistan Doktor (2016-2020)

Kurs ve Eğitim Seminerleri:

İleri Düzey Obstetrik Ultrason Eğitimi - Prof. Dr. Recep Has - 2017

Mijid Histereskopik Cerrahi Kursu - 2017

3. Cinsel Sağlık Kongresi CİSED - 2018

Laparoskopi Simülasyon Eğitimi SİMMERK 2018

İstanbul Medeniyet Üniversitesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Günleri - Ovulasyon İndüksiyon Kursu - 2019

Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. Kadın Doğum Günleri - 2019

3. International Expermed Congress Expert Meeting - 2019

17. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi TJOD - 2019

Sağlık Bakanlığı Acil Obstetrik Bakım ve Doğum Eylemi Yönetimi Eğitimi - 2019

Neonatal Resüsitasyon Kursu - 2019

3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi - 2020