



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

**SERVİKSİN PREMALİGN HASTALIĞI
NEDENİYLE SOĞUK KONİZASYON YAPILAN
OLGULARDA CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNİ
ETKİLEYEN KLİNİK, KOLPOSKOPİK,
HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞKENLER VE İZLEM
SONUÇLARI**

Dr. Merve ÖZLÜ ÜNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

**SERVİKSİN PREMALİGN HASTALIĞI
NEDENİYLE SOĞUK KONİZASYON YAPILAN
OLGULARDA CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNİ
ETKİLEYEN KLİNİK, KOLPOSKOPİK,
HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞKENLER VE İZLEM
SONUÇLARI**

Dr. Merve ÖZLÜ ÜNAL

Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Emeğini, bilgi birikimini hiçbir zaman esirgemeyen, bizlere olan desteğini ve güvenini her zaman hissettiren, tecrübesini ve mütevazî kişiliğini örnek aldığım T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Merkezi Hastane Başhekimimiz Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e,

Tüm asistanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve tecrübesiyle her konuda desteğini gördüğüm, tüm sorularımın cevabını bulduğum saygıdeğer tez danışmanı hocam Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU'na,

Asistanlık eğitimimi eksiksiz tamamlamamı sağlayan, eşsiz bilgi ve becerilerini önümüze sererek ufkumuzu açan klinik şeflerime, hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma;

Tüm asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım baş asistanlarıma, uzmanlarıma; beraber ağlayıp, güldüğüm, asistanlık hayatını unutulmaz kılan, muhteşem bir ekip ruhu oluşturan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personellerimize;

Bana vermiş oldukları sevgi, özveri, emek ve güvenle bu günlere gelmemi sağlayan; onlara layık olmaya çalıştığım annem, babam ve kardeşime;

Tanıdığım günden beri bana her zaman destek olan ve sırtımı güvenle yasladığım sevgili eşime;

Öğrendiğim günden beri hayatıma anlam katan biricik oğlum Deniz Alp ÜNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve ÖZLÜ ÜNAL

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SERVİKSİN HÜCRESEL YAPISI.....	3
2.2. SKUAMOKOLUMNAR BİLEŞKE	4
2.3. ULUSAL VE ULUSLARARASI SERVİKS KANSERİ TARAMA PROGRAMI.....	5
2.4. SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLAR VE YÖNETİMİ.....	6
2.4.1. CIN1 ve Yönetimi.....	7
2.4.2. CIN2-3 ve Yönetimi	7
2.5. KOLPOSKOPİ	7
2.6.1. Kolposkopi Tekniği	8
2.7. SERVİKSİN PREİNVAZİV LEZYONLARININ TEDAVİSİ	10
2.7.1. Soğuk Bıçak Konizasyon.....	11
2.8. KONİZASYON SONRASI TAKİP	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. VERİLERİN ANALİZİ.....	14
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	24

6. SONUÇLAR	28
KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	33
EKLER.....	35
EK-1. TÜEK ONAY FORMU	35
EK-2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	36



KISALTMALAR

AGC	Atypical glandular cells
AGC-NOS	Atypical glandular cells -Not otherwise specified
AIS	Adenocarcinoma in situ
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CKC	Cold Knife Conization
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECC	Endocervical Curettage
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HPV	Human Papilloma Virus
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
LEEP	Loop elektro surgical procedure
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
NETZ	Needle Excision of the Transformation Zone
OKS	Oral kontraseptif
SIL	Squamous intraepithelial lesion
VKİ	Vücut kitle indeks

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik veriler	16
Tablo 2. Cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda demografik verilerin dağılımı	17
Tablo 3. Konizasyon öncesi smear sonuçlarının dağılımı	19
Tablo 4. Cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda smear ve kolposkopi bulguları.....	19
Tablo 5. Morfolojik bulguların cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda dağılımı	20
Tablo 6. Cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda histopatolojik bulguların dağılımı	21
Tablo 7. Logistik regresyon sonuçları	21
Tablo 8. Multivariate analizi	22
Tablo 9. Konizasyon boyutlarının histopatolojik bulgulara göre dağılımı.....	22
Tablo 10. Konizasyon sonrası histopatolojik tanıların dağılımı.....	23
Tablo 11. Yaş, menopoz durumu ve konizasyon boyutlarının rezidü varlığına göre dağılımı	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serviksin epitel yapısı.....	3
Şekil 2. Transformasyon zonu	5
Şekil 3. Bethesda sistemi	6
Şekil 4. Lezyonun yerine göre çıkarılan konizasyon parçası.....	11
Şekil 5. Bu algoritma, histolojik HSIL'in klinik yönetiminde yer alan adımları açıklar	13



ÖZET

Giriş ve Amaç: Serviksin premalign lezyonu nedeniyle soğuk konizasyon yapılan hastaların cerrahi sınır pozitifliğini etkileyebilen klinik, kolposkopik, histopatolojik değişkenlerin değerlendirilmesi ve soğuk konizasyon planlanan hastalarda hastaların demografik ve klinik özellikleri, kolposkopi bulgularına bakarak yapılacak cerrahi işlemde sınır pozitifliği olasılığını azaltmak için ne yapılabilir, nelere dikkat etmek gerek sorularına cevap bulunması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, Eylül 2010 ve Haziran 2019 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde serviksin premalign lezyonu nedeniyle eksizyonel prosedür olarak soğuk konizasyon yapılan 383 hasta dahil edildi. Ayrıca cerrahi sonrası bu hastalar takiplerine T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde devam etmişlerdir.

Bulgular: Çalışmaya alınan kadınların yaş ortalaması $41,94 \pm 8,61$ ve hastaların 289'u (%75,5) premenopoz, 94'ü (%24,5) postmenopoz dönemde idi. Çalışmaya dahil edilen 383 hastanın 75'inde (%19,6) cerrahi sınır pozitif, 308'inde (%80,5) cerrahi sınır negatifti. Cerrahi sınır negatif olan hastaların yaş ortalaması $41,46 \pm 8,28$; cerrahi sınırın pozitif olduğu hastalarda $44,21 \pm 9,59$ idi ve cerrahi sınırın pozitif olduğu hastaların yaş ortalaması negatif olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$). Menopoz öncesi dönemdeki hastaların %15,9'unda, menopoz sonrası dönemde %30,9'unda cerrahi sınır pozitif idi. Menopoz durumuna göre cerrahi sınır pozitifliği oranında anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Smear sonucu HSIL olanlarda cerrahi sınır pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Smear sonuçları yüksek gradeli (ASC-H, AGC, HSIL ve AGC-NOS) olan tüm hastaları değerlendirdiğimizde cerrahi sonrası sınır pozitiflik oranımız %37 olarak artmıştır ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Konizasyon eni, boyu, yüksekliği ve hacmi cerrahi sınırın negatif ve pozitif olduğu hastalarda benzerdi. Konizasyon boyutları için cerrahi sınır pozitifliğini öngörmede herhangi bir cut off değeri hesaplanamadı. Cerrahi sınır, glandüler tutulumun olduğu 77 hastanın 31'inde (%40,3) ve glandüler tutulumun olmadığı 42 (%14) hastada pozitif ($p<0,001$).

Tutulunun multifokal olduğu hastalarda cerrahi sınır pozitiflik oranı %37,1 idi ve multifokal tutulum olan hastalarda cerrahi sınırın pozitif olma oranı unifokal tutulum olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Konizasyon sırasında yapılan ECC materyalinde HSIL olan 21 hastanın 11'inde (%52,4) cerrahi sınırı pozitifti. Bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Sonuç: Sonuç olarak tüm hastalar için belirlenmiş optimum bir konizasyon boyutu yoktur. Cerrahi sınır pozitifliği risk faktörleri göz önüne alınarak hastalar preoperatif dönemden başlayıp dikkatli bir değerlendirme, gebelik kaygısı gibi istemleri göz önünde bulundurularak deneyimli cerrahlarla tek işlemde yeterli düzeyde tedavi ile sınır pozitifliği oranını en aza indirmek mümkündür.

Anahtar kelimeler: Serviksin Premalign Lezyonu, Konizasyon, HSIL

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the clinical, colposcopic and histopathological variables that may affect surgical margin positivity in patients who underwent cold conization due to premalignant lesion of the cervix. We tried to understand what can be done to reduce the possibility of positive margins in the surgical procedure by paying attention to the demographic and clinical characteristics of the patients, who scheduled for cold conization. We also tried to illustrate what should be taken into account with regard to surgical procedure and colposcopy findings.

Materials and Methods: A total of 383 women who applied to Etlik Zubeyde Hanim Health Training and Research Hospital between September 2010 and June 2019 for cold conization as an excisional procedure due to a premalignant lesion were included in this retrospective study. In addition, the post-surgical follow-ups of these patients were carried out in our hospital.

Results: The mean age of the women included in the study was 41.94 ± 8.61 , and 289 (75.5%) of the patients were premenopausal and 94 (24.5%) were postmenopausal. Surgical margin was positive in 75 (19.6%) of 383 patients included in the study, and surgical margin was negative in 308 (80.5%). The mean age of patients with negative surgical margins was 41.46 ± 8.28 , and 44.21 ± 9.59 years in patients with positive surgical margins. The mean age of patients with positive surgical margins was significantly higher than those with negative margins ($p=0.011$). Surgical margins were positive in 15.9% of patients in the premenopausal period and in 30.9% in the postmenopausal period. A significant difference was found in the rate of surgical margin positivity according to menopause status ($p=0.002$). Surgical margin positivity rate was found to be significantly higher in patients with HSIL smear result ($p<0.001$). When we evaluated all patients with high grade smear results (ASC-H, AGC, HSIL and AGC-NOS), our margin positivity rate increased by 37% after surgery and the result was statistically significant ($p<0.001$). Width, height, and volume, which are the properties of conization; were similar in patients with negative and positive surgical margins. No cut-off value could be calculated to predict surgical margin positivity for conization dimensions. Surgical margin was positive in 31 (40.3%) of 77 patients with

glandular involvement and 42 (14%) patients without glandular involvement ($p<0,001$). Surgical margin positivity rate was 37.1% in patients with multifocal involvement, and the rate of positive surgical margins in patients with multifocal involvement was significantly higher than in patients with unifocal involvement ($p<0.001$). Surgical margin was positive in 11 (52.4%) of 21 patients with HSIL in the ECC material performed after conization ($p<0,001$).

Conclusion: As a result, there is no optimum conization size for all patients. Considering the risk factors of surgical margin positivity, it is possible to minimize the rate of margin positivity with an adequate level of treatment in a single procedure with experienced surgeons, considering the careful evaluation starting from the preoperative period.

Keywords: Cervical Premalignant Lesion, conization, HSIL

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri tarama pogramlarıyla erken teşhis ve tedavi edilebilen son Global Cancer Observatory 2020 (GLOBOCAN) verilerine göre dünya genelindeki kadınlar arasında dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. The CCA Report Card 2015'te açıklandığı gibi her yıl tahminen 528.000 serviks kanser teşhisi konulmakta ve 266.000 kadın serviks kanserinden ölmektedir. Serviks kanseri tarama programlarının yaygın olduğu ülkelerde son 50 yılda serviks kanserine bağlı ölümlerde %50-75'lik bir düşüş olduğundan bahsedilmektedir(1).

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi verilerine göre 2016 yılında serviks kanserinin görülme sıklığı yüz binde 4,3'tür. Yine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2008 yılında Türkiye'de 1443 kadının serviks kanseri teşhisi aldığı ve 556 kadının serviks kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir.

Serviks kanseri risk faktörleri arasında HPV(Human Papilloma Virus), erken yaşta ilk cinsel ilişki, multiparite, birden çok cinsel partner, sigara, oral kontraseptif (OKS) kullanımı sayılabilir (2). HPV ve serviks kanseri ilişkisi ispatlanmıştır ve vakaların %99,9'unda HPV pozitif olarak saptanmıştır (3).

Serviks kanseri gelişim için HPV onkojenik tiplerinden en az birisinin olması yeterli olmasa bile gerekli görünmektedir(4). HPV cinsel yolla bulaşan en yaygın virüstür ve virüs bazal tabaka hücrelerini enfekte ederek hücrelerde koilositotik atipi, nükleer genişleme, hiperkromazi gibi değişikliklere neden olarak preinvaziv lezyon oluşturur(5). Bu değişiklikler epitelin tutulan bölgesine ve bazal tabakaya olan uzaklığına göre derecelendirilir (6).

Serviks kanserinin taranması, preinvaziv hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi ile serviks kanserinden kaçınmak mümkündür (7). Taramanın birincil amacı serviksin preinvaziv lezyonlarının erken tespiti ve zamanında tedavisinin yapılmasıdır (8). DSÖ 30-49 yaş arası kadınların sosyoekonomik düzeyine göre asetik asitle görüntülemesini, her 3 ile 5 yılda servikal sitoloji ile veya her 5 yılda bir HPV ile taranmasını ve böylece zamanında tanı alıp tedavi edilebilmelerini tavsiye etmektedir (9). Servikal premalign lezyonların tanısı biyopsi ve histolojik inceleme ile konulabilir. Bu lezyonların yönetiminin amacı lezyonların kendiliğinden gerileyebileceği ve tedavinin

morbid etkileri olabileceğinden aşırı tedaviden kaçınmak ve kansere olası ilerlemeyi önlemektir (10).

Serviksin premalign lezyonunun yönetimi lezyonun histopatolojik sınıflaması, hastanın tercihleri, takip ve tedaviye uyum yeteneği, gelecekteki çocuk doğurma planları dikkate alınarak şekillenmelidir (11). Serviksin yüksek dereceli premalign lezyonlarının yönetiminde genel olarak eksizyonel prosedürler kullanılmaktadır (7, 12). Bu prosedürler soğuk bıçak ile yapılan konizasyon (CKC) , loop elektro surgical prosedür (LEEP) ve ince iğneyle yapılan eksizyondur (NETZ) (13). Preinvaziv lezyonların yönetiminde kullanılan yöntemler ile servikal premalign lezyonların tanısı ve tedavisi yapılabilmektedir (14, 15). Soğuk konizasyon sonrası pozitif sınırlar için yönetim; patoloji sonuçlarına, hasta yaşına ve gelecekteki doğurganlık arzusuna bağlı olarak izlem, reeksizyon ve total histerektomiye içerir(16).

Bu çalışmada serviksin premalign lezyonu nedeniyle soğuk konizasyon yapılan hastaların cerrahi sınır pozitifliğini etkileyebilen klinik, kolposkopik, histopatolojik değişkenlerin değerlendirilmesi ve soğuk konizasyon planlanan hastalarda hastaların demografik ve klinik özellikleri, kolposkopi bulgularına bakarak yapılacak cerrahi işlemde sınır pozitifliği olasılığını azaltmak için ne yapılabilir, nelere dikkat etmek gerek sorularına cevap arandı.

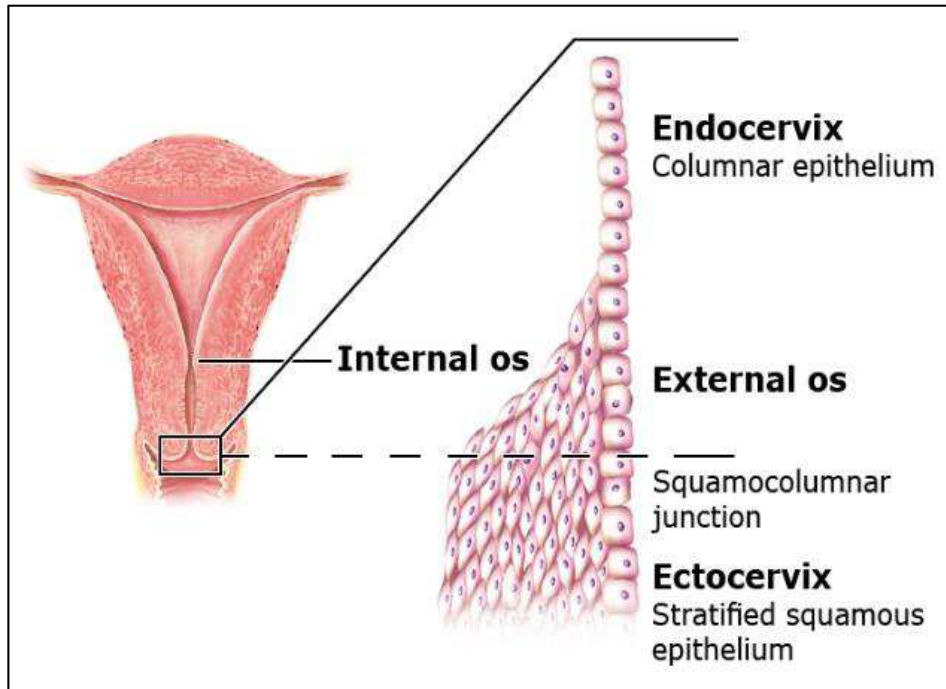
2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKSİN HÜCRESEL YAPISI

Serviks iki tip epitelle kaplıdır. Serviksin uterus korpusuna doğru uzanım gösteren endoservikal kanalı glandular kolumnar epitelle döşelidir. Serviksin portio vajinalis kısmı ise vajen epiteliyle benzer şekilde nonkeratinize çok katlı skuamoz epitelle örtülüdür (Resim 1) (16).

Epitel sırasıyla bazal, parabazal, intermediate ve superfisial olarak adlandırılan çeşitli tabakalardan oluşur. Bazal hücre tabakası aktif mitozun olduğu kattır. Parabazal hücre tabakası iri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşur. İntermediate hücre tabakasında, sitoplâzmalar glikojenden zengin, vakuollü hücrelerden oluşur. Bazal tabakadan superfisial tabakaya doğru gittikçe hücrelerin sitoplâzmalarında artma, çekirdek büyüklüğünde, dolayısıyla protein içeriğinde azalma görülür.

Superfisial tabakanın özelliği (çekirdeklerinde, protein içeriğinde azalma) asetik asit ile boyanmanın temelini oluşturur. Asetik asit uygulandığı yerdeki hücreleri dehidrate eder ve içerik olarak yoğun (protein içeriği fazla, çekirdekleri büyük) hücreler (metaplastik, displastik , HPV ile enfekte hücreler) ışığı yansıtırlar ve aseto beyaz görünürler (17).



Şekil 1. Serviksin epitel yapısı

Intermediate ve superfisial hücrelerde bulunan yoğun glikojen Schiller veya lugol boyamanın temelini oluşturur. Glikojen içeren hücreler lugol içindeki iyotu alır ve koyu kahverengiye boyanır. Kolumnar epitel, yüksek veya düşük dereceli preinvaziv lezyonlar düşük glikojen içeriğinden dolayı iyotu tutamazlar ve açık renkte kalırlar.

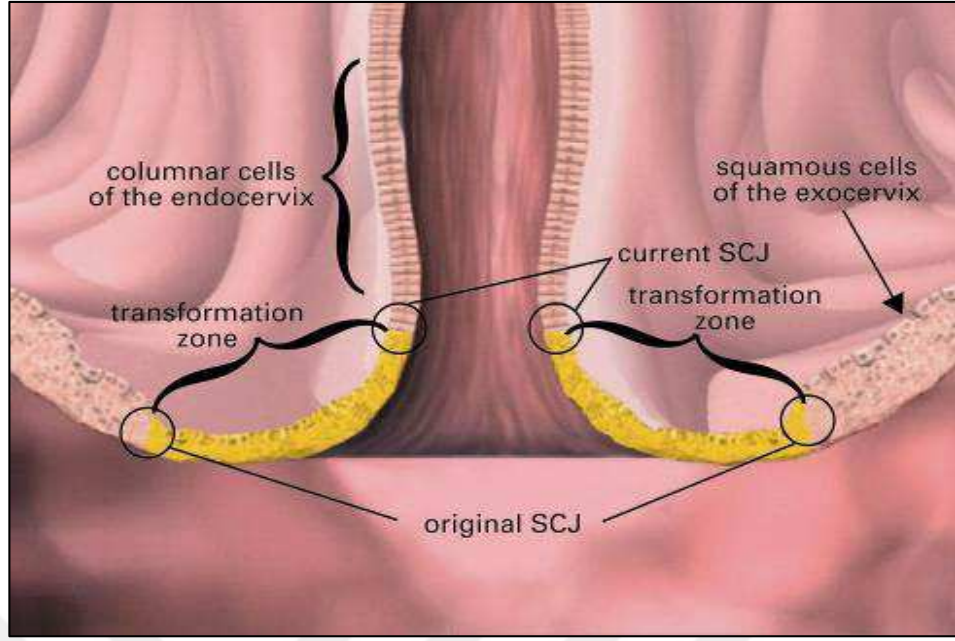
2.2. SKUAMOKOLUMNAR BİLEŞKE

Serviksin mukus salgılayan kolumnar epiteli ile skuamoz epitelinin kesiştiği yere skuamokolumnar bileşke adı verilir (Resim 2) (18, 19). Değişimin çok olduğu bu dinamik bölge hormonal uyarıma karşı da duyarlıdır ve yaş, gebelik durumu, menopoz durumu, oral kontraseptif kullanımı, travmaya bağlı olarak değişim gösterir. Dolayısıyla metaplaziye karşı en savunmasız bölge yine bu kesişim noktasıdır.

Pubertede, gebelik sırasında veya oral kontraseptif kullanmında östrojen etkisi altında olan genital organlar büyür ve kolumnar epitel ektoservikse doğru uzanır. Kolumnar epitelin ektoservikse doğru dışa dönmesine eversiyon veya ektropiyon denir. Ektropiyona uğramış kolumnar epitel laktobasillerin sağlamış olduğu asidik vajen ortamıyla karşılaşır. Asidik vajen ortamıyla karşılaşan kolumnar epitel hasara uğrar ve hasara uğramış epitelin yerini metaplastik skuamoz epitel alır.

Doğumda var olan skuamokolumnar bileşke orijinal skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılırken vajen pH'sı ile değişime uğrayan yani metaplaziye uğrayan bileşkeye yeni skuamokolumnar bileşke adı verilir. Orijinal ve yeni skuamokolumnar bileşke arasında kalan bölge ise transformasyon bölgesidir ve serviks kanseri gelişimi için en riskli bölge de yine burasıdır (Resim 2)(20).

Metaplazi sürecinde, virus gibi bir mutajenik etkenle karşılaşıldığında, koilositik atipi, nükleer genişleme, hiperkromazi gibi premalign değişiklikler ortaya çıkabilir. HPV, konakçı DNA'sına entegre olduğunda hücreyi ölümsüzleştirir ve yüksek onkogenik HPV tipleri ile oluşan bu tabloda oluşan premalign lezyonlar progresyon göstererek serviks kanseri gelişimine neden olabilirler (19).



Şekil 2. Transformasyon zone

2.3. ULUSAL VE ULUSLARARASI SERVİKS KANSERİ TARAMA PROGRAMI

Serviks kanseri önlenabilir ve erken teşhis edilirse kolayca tedavi edilebilen bir kanser türüdür. Bu, ülkelerin sosyoekonomik düzeyine göre kanser gelişmeden önce önleme, tarama, uygun tedavi, takip ve bunun için gerekli alt yapıyı oluşturmakla mümkündür (21).

Mevcut tarama yöntemleri Pap Testi ve HPV testini ya da bunların kombinasyonunu içerebilmektedir.

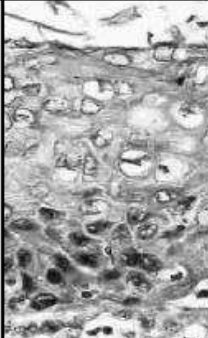
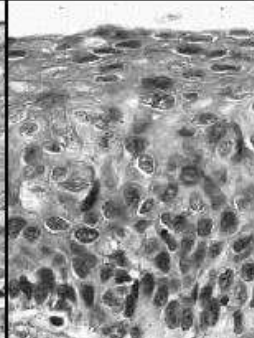
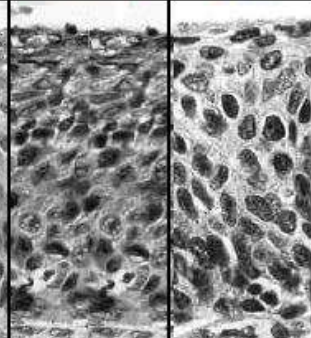
- Pap testi: Yalnızca sitolojik anormallikleri inceleyebilme olanağı sağlamaktadır.
- Refleks HPV testi (Triyaj HPV testi): Öncelikle Pap testi yapılır ve inceleme sonrası atipik skuamoz hücre-önemi belirlenemeyen (ASC-US) saptanan hastaların kitlerinden HPV çalışılmaktadır.
- Ko-test: Eş zamanlı olarak hem Pap testi hem HPV örneği alınır ve iki örneğin birlikte incelenmesi sağlanır.
- Primer HPV testi: Sadece HPV bakılır.
- Refleks sitoloji (Pap) testi: Ülkemizde de tarama programı bu şekilde yapılmaktadır. HPV ve Pap testi birlikte alınır, öncelikle HPV testi çalıştırılır ve negatif olması halinde Pap testine bakılmaz. Pozitif olması

halinde tiplendirme yapılır. HPV 16/18 pozitif ise sitoloji negatif olsa bile kolposkopiye yönlendirilir. HPV sonucu pozitif olan olgularda eğer sitoloji sonucu ASC-US veya LSIL gelmişse bu durumda bir önceki tarama durumuna bakılır. Eğer önceki taramadaki HPV durumu bilinmiyor ise, önceki taramada HPV'si pozitif olup sitolojisi normal ise ve HPV'si negatif olmasına rağmen sitolojisi LSIL ise bu durumda da olgu kolposkopiye yönlendirilir (22) (ASCCP 2019).

Kaynak olarak sınırlı sitoloji veya HPV bazlı tarama yapamayan ülkelerde asetik asitle boyayıp doğrudan görsel inceleme; duyarlılığı düşük olmasına rağmen ekonomik olması, az ekipman gerektirmesi ve çabuk sonuç alınabiliyor olması nedeniyle tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır (23).

2.4. SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLAR VE YÖNETİMİ

Tarama testlerindeki anormallikler nedeniyle yapılan kolposkopi ve kolposkopi eşliğinde yapılan servikal biyopsi sonucunda CIN veya servikal kanser saptanabilir. HSIL; CIN 2 ve CIN3'ü içeren heterojen bir tanımdır. p16 immünohistokimya boyaması ile ayrımlarını yapmak mümkün olabilir. p16 pozitif bir immünohistokimya boyaması CIN 3 tanımını desteklerken; p16 negatif olan bir boyama CIN3 tanımını dışlayabilir (Resim 3) (24).

LAST System ^[1]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL
Bethesda Classification System ^[2]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia Carcinoma in-situ
Histologic images				

Şekil 3. Bethesda sistemi

2.4.1. CIN1 ve Yönetimi

CIN1 epitelin alt 1/3'ünde displastik değişiklikler içeren düşük dereceli ve gerileme ihtimali yüksek bir lezyondur (25). CIN1 tanısı öncesi LSIL, ASC-US gibi daha düşük dereceli bir sitolojik anormallik içeriyorsa serviks kanseri gelişme ihtimali düşük olduğu için gözlem önerilebilir (22). CIN1 tanısından önce HSIL, AGC gibi daha yüksek bir sitolojik anormallik içeriyorsa ve fertilitatesini tamamlamışsa CIN2-3 olma ihtimalinden dolayı eksizyonel yöntemler kullanılabilir. Gelecekte fertilitate arzusu olanlar için ise 6 ayda bir sitoloji ve kolposkopiyle takip bir seçenektir (16).

2.4.2. CIN2-3 ve Yönetimi

CIN2 ve CIN3'ü patolojik olarak birbirinden ayırmak zor olduğu için genellikle beraber değerlendirilir ve yönetilir (16). CIN2 displastik değişikliklerin epitelin alt 1/3'ünü geçip orta 1/3'te görüldüğü; CIN3 ise displastik değişikliklerin üst 1/3'e kadar uzandığı lezyonlar olarak tariflenir. CIN2 ve CIN3, CIN1'in ilerlemesiyle oluşabileceği gibi transformasyon bölgesinden bağımsız olarak da gelişebilir (5). CIN2 lezyonlarının %40'ının CIN3 lezyonlarının %30'unun kendiliğinden gerilediği, CIN2 lezyonlarının %22'sinin CIN3'e ve %5'inin kansere ilerlediği, CIN3'ün de %12-%40 arasında kansere ilerleme ihtimali olduğu belirtilmektedir (16). Fertilitatesini tamamlamış olan kadınlar için CIN2 olarak belirtilmişse tedavi önerilir ancak fertilitatesini tamamlamamış veya hastanın eksizyonel yöntemlerin fertilitate ve gebelik üzerine olan olumsuz sonuçlarıyla ilgili düşüncesi kanser endişesinden daha ağır basıyorsa 6 ayda bir HPV ve kolposkopiyle takip kabul edilebilir. Eğer histopatolojide lezyon CIN3 olarak belirtilmişse fertilitatesini tamamlamış olup olmamasına veya gelecekteki fertilitate arzusuna bakılmaksızın tedavi önerilir, takip kabul edilemez.

2.5. KOLPOSKOPİ

Kolposkopi serviksin, vajinanın, vulvanın, anüsün büyütülmüş ve aydınlatılmış bir görüntüsünü sağlamak için kolposkopun yani büyütmek için çeşitli lenslerin bulunduğu bir mikroskopun kullanıldığı tanısal prosedürdür (26). Kolposkopi anormal tarama testleri sonrasında veya serviks, vajen, vulva, anüste saptanan kontur, renk, vasküler değişiklikler açısından anormal bulguları değerlendirmek için kullanılan bir tanı ve takip aracıdır.

2.6.1. Kolposkopi Tekniği

Kolposkopiye, dorsal litotomi pozisyonunda vajinaya hastanın tolere edebileceği büyüklükte bir spekulum takılarak ve yeterli görüş sağlanacak şekilde başlanır. Serviks ve vajen herhangi bir solüsyon kullanılmadan beyaz ışıkla incelenir. Gerekli görülürse sitoloji tekrarı yapılır. Mukus gibi görüntü kalitesini bozan etmenler salinle temizlenir. Ardından yeşil veya mavi filtre kullanılarak vaskülarite daha görsel hale getirilir. Görselleştirmeye yardımcı olmak için uygulanan %3-5 yoğunluktaki asetik asit sonrası dehidrate olan içerik olarak yoğun yani displastik hücreler beyaz görünürler. Asetik asit uygulandıktan sonra yeterli görüntü sağlanamadıysa ve gerekli görülen olgularda 100 ml damıtılmış suda 5g iyot, 10g potasyum içeren lugol-shiller solüsyonu uygulanarak anormal bulgu olup olmadığı araştırılır. Kolumnar epitel, preinvaziv lezyondaki hücreler gibi glikojen içeriği az olan hücreler iyotu tutamaz ve açık sarı boyanırlar.

Kolposkopi sonrasında serviksin ve transformasyon zonunun görünürlüğü (tam/kısmen görünür), asetobeyaz alanın varlığı, lugol negatif alanın varlığı; lezyonlar görüntülendiyse yeri, boyutu, sayısı, vasküler değişiklikler, kolposkopik izlenim ve varsa diğer özellikler uygun şekilde dökümanite edilmeli; gerekli yerlerden biyopsiler alınmalıdır.

Anormal kolposkopi bulguları;

- Asetik-asit beyazı
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mozaizizm
- Atipik damarlanma şeklinde sıralanabilir
- **Asetik asit beyazı:** Direkt kolposkopik bakıyla görülmeyip serviks %3 asetik asit ile muamele edildikten sonra yüzeyden kabarık düz lezyonlar şeklinde görüntülenir. Anormal bir transformasyon bölgesinin en yaygın bulgusu olmasına rağmen spesifik bir bulgu değildir. Keskin sınırlı, çabuk oluşup geç solan aseto beyaz alanlar yüksek dereceli lezyonları düşündürürken, yaygın ve daha sönük, erken solan alanlar daha çok düşük dereceli lezyonları düşündürür. ASCCP tüm aseto beyaz alanlardan 2 veya 4'e kadar biyopsi alınmasını önerir (22).

- **Lökoplaki(Keratozis):** Kelime anlamı beyaz yama olan lökoplaki, asetik asit kullanılmadan da görülebilen kolposkopik bulgudur ve skuamoz epitelin hiperkeratozisi nedeniyle oluşur. HPV, CIN'in ve karsinomanın keratinizasyonu, diyafram, pesser veya tampon kullanımından doğan kronik travma ve radyoterapi gibi birçok etken lökoplakiye neden olabilir. Lökoplaki alanları yüksek dereceli lezyon veya invaziv kanser için bir belirteç olabileceğinden biyopsi alınmalıdır.
- **Punktüasyon:** Displastik süreç başladığında ortaya çıkan anormal damarlar yüzey epiteline doğru uzanım gösterirler ve kolposkopiyle bakıldığında tek tek kırmızı noktalar şeklinde görünürler. Bu görüntüye punktüasyon denir. Bu görünüm genellikle transformasyon zonunda ve aseto beyaz alanın içindedir. Punktüasyonlar kabalaştıkça premalign lezyonun derecesi artar.
- **Mozaisizm:** Bir araya gelen aseto beyaz epitel alanlarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillere mozaik adı verilir, karo taşı benzeri bir görüntüye sahiptirler. Punktüasyonda olduğu gibi daha kaba, irregüler, daha geniş mozaisizmde yüksek dereceli lezyon ve invaziv kanser riski artar.
- **Atipik damarlanma:** Çizgisel uzanmayan, düzenli dallanmayan, aniden yön değiştiren her damar atipik damardır. Tirbüşon veya virgül şeklindeki damarlanmalar invaziv hastalığı gösterir. Atipik damarlanma diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktüasyon ve mozaisizm ile birlikte bulunabilir.

Patognomonik kolposkopi bulguları;

- Manşet biçimli bez ağızları(Cuffed crypt (gland) opening)
- Tepe/Sırt belirtisi(Ridge sign)
- Sınır içinde sınır(Inner border sign)
- Paçavra belirtisi(Rag sign)

Skuamokolumnar bileşkenin tam görülemediği özellikle menopozdaki gibi bileşkenin yükseldiği durumlardaki kolposkopiler 'başarısız kolposkopi' olarak nitelendirilebilir. Bu durumlarda endoservikal spekulum gibi aletler kullanılarak bileşke görülmeye çalışılır. Yine de görülemiyorsa kolposkopi yetersiz sayılmalıdır ve gerekirse endoservikal küretaj (ECC) yapılmalıdır.

ECC rutin olarak tüm kolposkopilerde yapılan bir işlem değildir. ECC ASC-H, HSIL, AGC gibi sitolojik sonuçları olan hastalarda; LSIL ve ASC-US olan hastalarda

da yetersiz kolposkopi varlığında veya herhangi bir lezyon görülemiyorsa yapılmalıdır. Gebelikte ECC kontraendikedir.

2.7. SERVİKSİN PREİNZAVİV LEZYONLARININ TEDAVİSİ

Serviksin premalign lezyonlarının tedavisinde amaç düşük dereceli lezyonların kendiliğinden gerileyebilme ihtimali göz önünde bulundurularak aşırı tedaviden kaçınmak; bunun yanı sıra kansere ilerleyebilecek lezyonların tedavisini erkenden yapabilmektir. Düşük dereceli lezyonların tedavisinde gözlem uygun bir seçenek olabilirken, yüksek dereceli lezyonların tedavisinde ablatif ve eksizyonel tedavi seçenekleri kullanılabilir.

Ablatif tedavi seçenekleri;

- Kriyoterapi
- CO2 laser ablasyon
- Soğuk koagülasyon
- Diyatermi

Eksizyonel tedavi seçenekleri;

- Soğuk bıçak konizasyon
- Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü(LEEP/NETZ)
- Lazer konizasyon

Ablatif veya eksizyonel tedavi seçeneklerinin hangisinin seçileceğine klinisyenin deneyimine, bilgi ve becerisine ve mevcut ekipmanın durumuna göre karar verilmelidir(16). Ablatif tedavi seçenekleri histolojik ve kolposkopik olarak iyi tanımlanabilen, lezyonun sınırlarının tam görüldüğü, ,invaziv kanser olasılığının dışlandığı lezyonlarda kullanılmalıdır ve bakıldığında eksizyonel yöntemlerde olan tanı ve tedavi etme seçeneğinin aksine ablatif yöntemler sadece tedavi seçeneği sunarlar.

Eksizyonel yöntemlerin tercih edildiği durumlar;

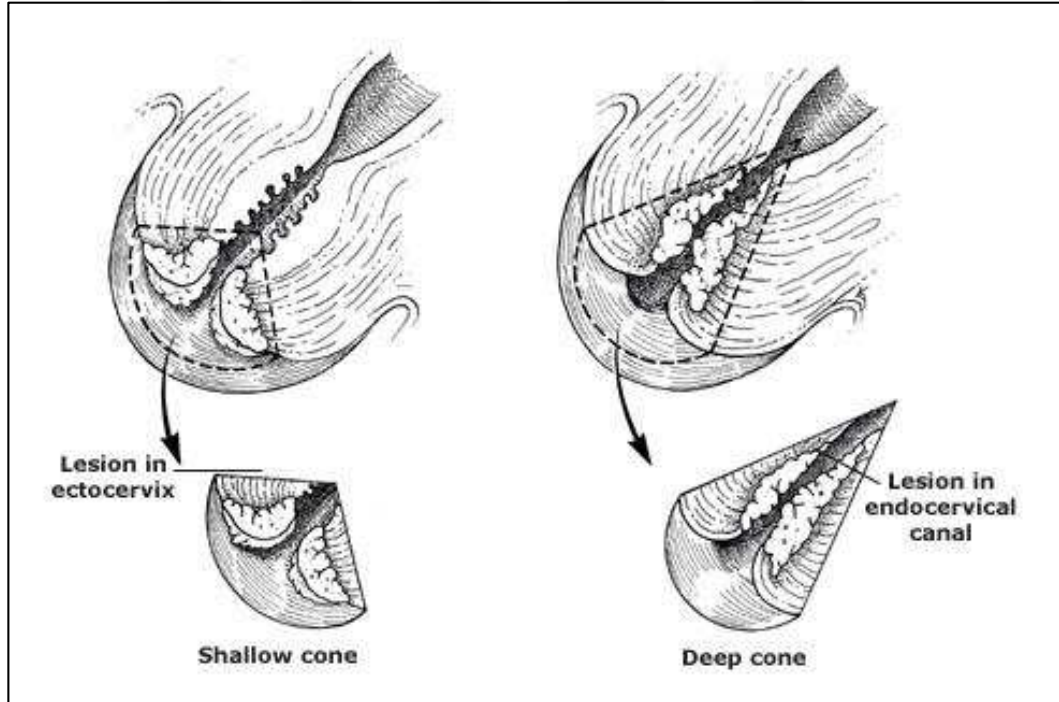
- Şüpheli mikro invazyon
- Yerde adenokarsinom veya diğer glandüler anormallikler
- Transformasyon bölgesinin tam olarak görselleştirilmediği tatmin edici olmayan kolposkopi
- Sitoloji ve kolposkopi / biyopsiler arasında korelasyon eksikliği

- İnvaziv hastalığı dışlayamama
- Endoservikal kanala uzanan lezyon
- CIN veya glandüler anormalliği gösteren endoservikal küretaj
- Ablatif veya önceki eksizyonel prosedürden sonra nüks

2.7.1. Soğuk Bıçak Konizasyon

Soğuk konizasyon tedavinin yanında tanı sağlaması yönüyle ablatif tedavi seçeneklerine ve çıkarılan materyal kenarında artefakt yapmaması nedeniyle de koterizasyon kullanılan yöntemlere göre daha avantajlı görünmektedir.

Soğuk konizasyonun amacı transformasyon bölgesinin tamamını çıkarmaktır. Çıkarılacak olan materyalin büyüklüğü bireysel farklılıklar gösterir ve operasyon öncesi olan histopatoloji ve kolposkopi bulgularına göre değişebilir. Lezyon ve transformasyon zonu endoservikte sınırlıysa, ektoserviks sağlam görünüyorsa ektoserviksi koruyacak şekilde bir parça çıkarılabilir(Resim 4) (27).



Şekil 4. Lezyonun yerine göre çıkarılan konizasyon parçası

Soğuk konizasyon hemen daima ameliyathane şartlarında genel veya bölgesel anestezi altında dorsal litotomi pozisyonunda gerçekleştirilir. İşlem öncesi mesaneyi boşaltmak olası mesane yaralanmalarının önüne geçebilir.

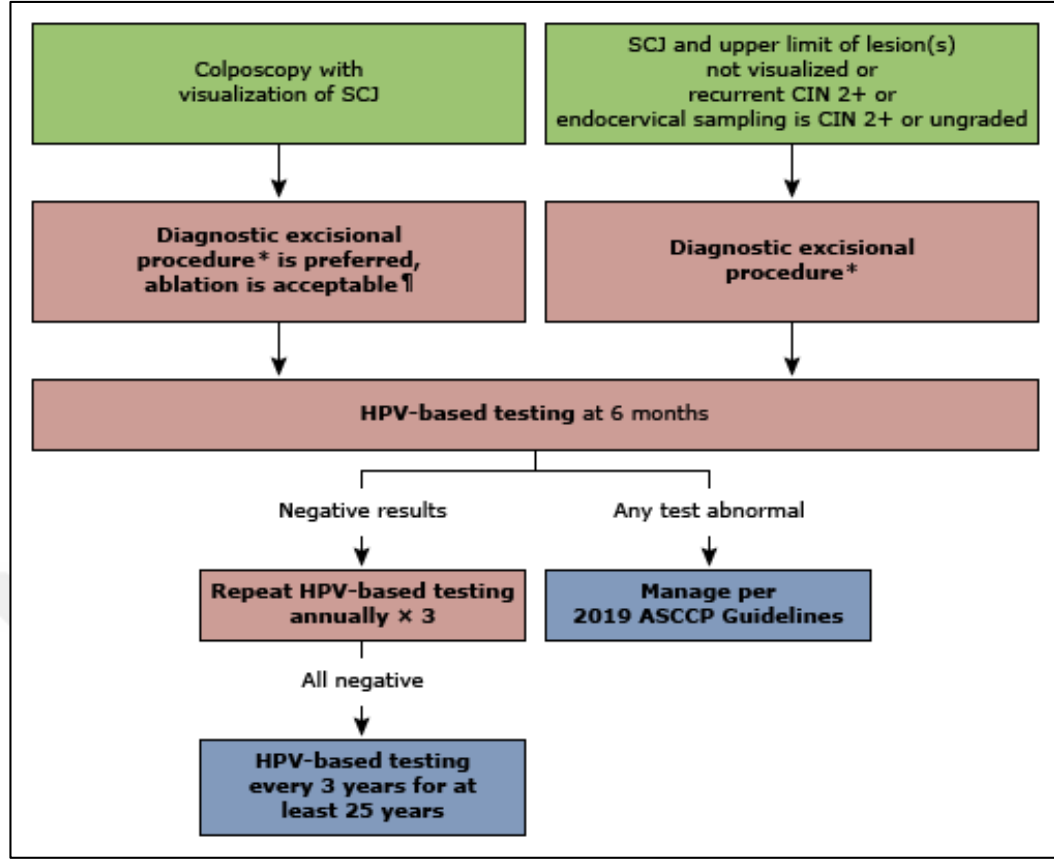
Cerrahi işleme başlamadan önce çıkarılacak alanın seçilebilmesi için serviks asetik asit veya lügol uygulamak yardımcı olabilir. Manipülasyon amacıyla serviksin üst dudağı tenekulum yardımıyla tutulur, çekilir. Servikovajinal bileşkeye saat 3 ve 9 hizasına hemostaz sütürler atılabilir. Hasta için bir kontraendikasyon yok ise kanamayı azaltmak amacıyla serviks vazokonstriktör ajanlar enjekte edilebilir. Ardından bistüri yardımıyla istenilen açı ve derinlikle çıkarılacak bölgenin dış sınırından dairesel şekilde kesi tamamlanarak serviks ağzı koni şeklinde çıkarılır.

2.8. KONİZASYON SONRASI TAKİP

Konizasyon sonrası takip sınır durumu, hastanın fertilite istemi ve serviksin durumuna göre planlanmalıdır(Resim 5) (22). 2019 ASCCP klavuzuna göre;

Eksizyondan sonra cerrahi sınır negatif olan hastalarda hasta 25 yaşından büyükse 6. ayda HPV (HPV bazlı test yapılmıyorsa veya hasta 25 yaşından küçükse sitoloji) bazlı test yapılmalıdır. HPV pozitif ise kolposkopi ve duruma göre biyopsi önerilir. HPV negatifse HPV bazlı test 3 yıl boyunca yıllık yapılır. 3 yıl boyunca negatif olursa en az 25 yıl 3 yılda bir olmak üzere HPV bazlı test yapılmalıdır. Hasta 25 yaşından küçükse 6. ayda sitoloji bakılır. Sitoloji sonucu HSIL, ASC-H gibi bir yüksek dereceli çıkarsa kolposkopi yapılmalı ve hasta sonucuna göre yönetilmelidir. Sitoloji sonucu LSIL, ASC-US gibi düşük dereceli çıkarsa ve sitoloji sebat ederse yine kolposkopi yapılmalı ve hasta sonucuna göre yönetilmelidir. Sitoloji sonucu negatif çıkarsa 3 yıl boyunca 6 aylık sitoloji testi yapılmalı ve hasta 25 yaşına geldiğinde HPV bazlı takip algoritmasına geçilmelidir.

Eksizyondan sonra cerrahi sınır pozitif olan hastalarda; hasta 25 yaşından büyükse ve fertilite istemi yoksa rekonizasyon veya serviks eksizyon için uygun değilse histerektomi önerilebilir. Yine bu hastalarda gözlem de bir seçenek olarak kullanılabilir. Gözlemde 6. ayda HPV bazlı test veya ECC ve kolposkopi yapılabilir. HPV negatifse HPV bazlı test 3 yıl boyunca yıllık yapılır. 3 yıl boyunca negatif olursa en az 25 yıl 3 yılda bir olmak üzere HPV bazlı test yapılmalıdır. HPV pozitifse kolposkopi ve biyopsi yapılmalı, hasta sonuca göre yönetilmelidir. Histolojide HSIL devam ederse ve hastanın durumuna göre rekonizasyon veya histerektomi önerilir.



Şekil 5. Bu algoritma, histolojik HSIL'in klinik yönetiminde yer alan adımları açıklar

* Bir eksizyonel prosedürün veya prosedür sonrası ECC'nin sınırlarında CIN 2+ tanımlanmışsa, 6 ayda kolposkopi ve ECC veya tekrar eksizyon kabul edilebilir. Yeniden eksizyon mümkün değilse histerektomi önerilir.

¶ Tedavi seçenekleri, özel durumlarda veya kadının hamile veya 25 yaşından küçük olması durumunda değişiklik gösterecektir. CIN 3 hamilelik haricinde her zaman tedavi edilmelidir. Hastaların gebelikle ilgili endişeleri kanserle ilgili endişelerden daha ağır basıyorsa CIN 2 gözlemle yönetilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için; T.C. Sağlık Bakanlığı (T.C.S.B) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 09.07.2020 tarihli 10/11 sayılı TUEK kararı, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu 26.08.2020 tarihli 2020/124 numaralı onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesinin 07.09.2020 tarihli E.30348 sayılı onay kararı mevcuttur.

Çalışmamızın popülasyonunu, Eylül 2010 ile Haziran 2019 yılları arasında T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde serviksin premalign hastalığı nedeniyle soğuk konizasyon yapılan tüm hastalar oluşturmaktadır. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi; HBYS, kolposkopi odası kayıtları ve yatış dosyalarından hastaların demografik ve klinik özellikleri, cerrahi işlem öncesi kolposkopi bulgularıyla konizasyon sonrası patoloji raporları incelenerek sınır pozitifliğini etkileyen-histopatolojik değişkenler araştırıldı.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

1. HSIL/SIL tanısıyla hastanemizde konizasyon geçiren hastalar
2. Düzenli takipleri yapılan ve kayıtlarına ulaşılabilen olgular

Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri:

1. Eksizyonel yöntem olarak LEEP ve NETZ kullanılan hastalar
2. Bilgilerine tam ulaşamayan hastalar
3. Hastanemiz dışında konizasyon geçirmiş veya izlemelerine başka bir sağlık kuruluşunda devam eden hastalar

3.1. VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin analizi SPSS (statistic package for social sciences, Chicago, IL, USA) 22.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Shapiro Wilk testiyle sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı değerlendirildi. Parametrik koşulların sağlandığı durumlarda sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki farkı Independent

simple t test ile parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Chi square testi veya Fisher's exact testi kullanıldı. Logistik regresyon analizi ile cerrahi sınır pozitifliği ilişkili faktörlerin analizi yapıldı. $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 383 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması $41,94 \pm 8,61$ idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama $27,20 \pm 5,42$, ilk cinsel ilişki yaşı $19,35 \pm 3,98$ idi. Hastaların %5,2'si nullipardı ve ortalanca parite 2 (0-14) idi. Hastaların 289'u (%75,5) premenopozda, 94'ü (%24,5) postmenopoz döneminde idi. Yüz beş (%27,4) hasta hiç OKS kullanmamış, 64 (%16,7) hasta ise önceden kullanmış olup, 4 (%1,0) hasta halen kullanmakta idi. Hastalarda sigara içme oranı %52,0'ydi. İki yüz seksen yedi (%74,9) hastada HPV pozitif, otuz bir (%8,0) hastada HPV negatif saptandı. HPV'sini bilmediğimiz ise altmış beş (%16,9) hasta vardı. HPV 16 pozitif olan hasta sayısı 169 (%44,1) ve HPV 18 pozitif olan hasta sayısı 20 (%5,2) idi. Pozitif olan diğer HPV tiplerine sahip hasta sayısı 129 (%33,6) olarak belirlendi. Hastaların %10,7'sinde postkoital kanama vardı. Tablo 1'de hastaların demografik verileri görülmektedir.

Tablo 1. Demografik veriler

Değişken	
Yaş	$41,94 \pm 8,61$
VKİ	$27,20 \pm 5,42$
İlk cinsel ilişki yaşı	$19,35 \pm 3,98$
Menopoz Durumu	
Premenopoz	289 (%75,5)
Postmenopoz	94 (%24,5)
Parite	2 (0-14)
Nullipar	20 (%5,2)
Multipar	363 (%94,8)
Gravida	3 (0-14)
OKS kullanımı	
Hiç kullanmamış	105 (%27,4)
Halen kullanmakta	4 (%1,1)
Önceden kullanmış	64 (%16,7)
Sigara Kullanımı	
Evet	199 (%52,0)
Hayır	130 (%33,9)
Pasif içici	54 (%14,1)
HPV	
Pozitif	287 (%74,9)
Negatif	31 (%8,0)
Bilinmiyor	65 (%16,9)
HPV 16	169 (%44,1)
HPV 18	20 (%5,2)
Postkoital kanama	41 (%10,7)

VKİ; Vücut kitle indeksi, OKS; Oral kontraseptif, HPV; Human papilloma virüs
Veriler ortalama $\pm$ SS, ortalanca (en küçük-en büyük) ve sayı (%) olarak gösterilmiştir.

Patoloji sonucunda 383 hastanın 75'inde (%19,6) cerrahi sınır pozitif, 308'inde (%80,5) cerrahi sınır negatifti. Cerrahi sınır negatif olan hastaların yaş ortalaması $41,46 \pm 8,28$, cerrahi sınırın pozitif olduğu hastalarda $44,21 \pm 9,59$ idi ve cerrahi sınırın pozitif olduğu hastaların yaş ortalaması negatif olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$). VKİ ve ilk cinsel ilişki yaşı cerrahi sınırın pozitif ve negatif olduğu hastalarda benzerdi (sırasıyla $p=0,817$ ve $p=0,081$). Nulliparların %10'unda multiparların %21,1'inde cerrahi sınır pozitifliği ($p=0,267$). Menopoz öncesi dönemdeki hastaların %84,1'inde cerrahi sınır negatif, %15,9'unda cerrahi sınır pozitifliği. Menopoz sonrası dönemde cerrahi sınır pozitiflik oranı %30,9 idi. Menopoz durumuna göre cerrahi sınır pozitifliği oranında anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Ortanca gravida cerrahi sınırın negatif ve pozitif olduğu hastalarda benzerdi ($p=0,382$). Hiç OKS kullanmayanların %21'nde, geçmişte OKS kullananların ise %20,3'ünde cerrahi sınır pozitif, halen OKS kullanmakta olan 4 hastada ise cerrahi sınır negatifti ($p=0,763$). Tüm hastalar içerisinde tipine bakılmaksızın HPV'si pozitif olan ve konizasyon yapılan hastaların %18,8'inde, HPV'si negatif olan hastaların ise %21,9'unda cerrahi sınır pozitifliği. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,385$). HPV tip 16 pozitif olan 169 hastanın 135'inde (%79,9) cerrahi sınır negatif, 34'ünde (%19,1) cerrahi sınır pozitifliği ($p=0,814$). HPV tip 18 pozitif olan hastaların cerrahi sınır pozitifliği oranları benzerdi ($p=0,263$). Tablo 2'de demografik verilerin cerrahi sınır negatif ve pozitif olan hastalardaki dağılımı görülmektedir.

Tablo 2. Cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda demografik verilerin dağılımı

Değişken	Cerrahi sınır negatif	Cerrahi sınır pozitif	P
Yaş	$41,39 \pm 8,28$	$44,21 \pm 9,59$	*0,011
≤ 40 yaş	160(%84,2)	30 (%15,8)	**0,063
> 40 yaş	148 (%76,7)	45 (%23,3)	
VKİ	$27,16 \pm 5,41$	$27,35 \pm 5,52$	*0,817
İlk cinsel ilişki yaşı	$19,14 \pm 3,77$	$20,18 \pm 4,71$	*0,081
Menopoz Durumu			
Premenopoz	243 (%84,1)	46 (%15,9)	**0,002
Postmenopoz	65 (%69,1)	29 (%30,9)	
Parite			**0,247
Nullipar	18(%90,0)	2(%10,0)	**0,267
Multipar	290 (%79,9)	73(%21,1)	
Gravida	3(0-14)	3(0-11)	***0,382

Tablo 2. (Devam). Cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda demografik verilerin dağılımı

Değişken	Cerrahi sınır negatif	Cerrahi sınır pozitif	P
OKS kullanımı			
Hiç kullanmamış	83(%79,0)	22(%21,0)	**0,763
Halen kullanmakta	4(%100)	0(%0)	
Önceden kullanmış	51(%79,7)	13(%20,3)	
Sigara Kullanımı	155(%77,9)	44(%22,1)	**0,475
HPV			
Var	233(%81,2)	54(%18,8)	**0,385
Yok	75 (%78,1)	21 (%21,9)	
HPV 16			
Var	135(%79,9)	34(%20,1)	***0,814
Yok	173(%80,8)	41 (%19,2)	
HPV 18			
Var	18(%90,0)	2(%10)	***0,263
Yok	290 (%79,9)	73 (%20,1)	

VKI; Vücut kitle indeksi, OKS; Oral kontraseptif, HPV; Human papilloma virüs
Veriler ortalama±SS, ortanca (en küçük-en büyük) ve sayı (%) olarak gösterilmiştir.

* Student T Test

** Chi Square Test

***Mann Whitney U Test

Smear sonucu, hastaların 72'sinde (%18,7) HSIL, 64'ünde (%16,7) ASC-US, 61'inde (%16,0) LSIL, 51'inde (%13,2) enfeksiyon, 48'inde (%12,6) ASC-H idi. Kırk altı (%12,0) hastada smear normal olarak değerlendirildi (Tablo 3). Smear sonucu HSIL olan 72 hastanın 45'inde (%62,5) cerrahi sınır negatif, 27'sinde(%37,5) cerrahi sınır pozitif. Smearda HSIL saptanmayan hastaların %84,6'sında cerrahi sınır negatif, %15,4'ünde cerrahi sınır pozitif. HSIL olanlarda cerrahi sınır pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Smear sonucu HSIL olan hastalarla birlikte yüksek gradeli (ASC-H, AGC ve AGC-NOS) smearı olan diğer hastaları değerlendirdiğimizde cerrahi sonrası sınır pozitiflik oranımız %37 olarak artmıştır ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Kolposkopi sırasında yapılan ECC'de toplam 69 hastada HSIL izlendi. Bu hastaların 12(%17,4) tanesinde yapılan konizasyon sonrasında cerrahi sınır pozitif, 57 (%82,6) tanesinde negatifti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,613$). T zonu tipi; tip 1, tip 2 ve tip 3 olanlarda cerrahi sınır pozitifliği oranı benzerdi ($p=0,215$). Asetobeyaz alan saptanan hastaların %19,7'sinde, asetobeyaz alan saptanmayan hastaların %18,4'ünde cerrahi sınır pozitif ($p=0,849$). Asetobeyaz alan yüzdesine göre cerrahi sınır pozitiflik oranlarında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,323$) (Tablo 4).

Tablo 3. Konizasyon öncesi smear sonuçlarının dağılımı

Smear Sonucu	N	%
HSIL	72	18,7
ASC-US	64	16,7
LSIL	61	16,0
Enfeksiyon	51	13,2
ASC-H	48	12,6
Normal	46	12,0
AGC	8	2,0
AGC-NOS	7	1,8
Yetersiz Materyal	27	7,0
Toplam	383	100,0

HSIL; High Grade skuamoz intraepitelyal lezyon, ASC-US; Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL; Low Grade skuamoz intraepitelyal lezyon, ASC-H; Atypical squamous cells cannot exclude HSIL, AGC; Atipik glandüler hücreler, AGC-NOS; AGC-Not otherwise specified

Veriler hasta sayısı ve % olarak gösterilmiştir

Tablo 4. Cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda smear ve kolposkopi bulguları

Değişken	Cerrahi sınır negatif	Cerrahi sınır pozitif	P
Servikal smear			
HSIL	45(%62,5)	27(%37,5)	*<0,001
Diğer bulgular	263(%84,6)	48(%15,4)	
Kolposkopide yapılan ECC			
HSIL	57 (%82,6)	12 (%17,4)	0,613
Diğer bulgular	251 (%79,9)	63 (%20,1)	
T zone			
Tip 1	155(%80,3)	38(%19,7)	*0,215
Tip 2	57(%89,1)	7(%9,9)	
Tip 3	42(%76,4)	13(%23,6)	
Asetobeyaz alan			
Var	277(%80,3)	68(%19,7)	*0,849
Yok	31(%81,6)	7(%18,4)	
Asetobeyaz alan yüzdesi			
<%25	181(%79,7)	46(%20,3)	*0,323
%25-%50	64(%86,5)	10(%13,5)	
>%50	32(%72,7)	12(%27,3)	
Tutulum Yeri			
Endoserviks	3 (%25)	1 (%75)	*0,979
Ektoserviks	3 (%25)	1 (%75)	
Endoserviks ve Ektoserviks	29(%78,4)	8(%21,6)	

HSIL; High Grade skuamoz intraepitelyal lezyon

Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir

*Chi Square Test

Biyopside alınan parça sayısı cerrahi sınırın pozitif ve negatif olduğu hastalarda benzerdi (p=0,297). Tek parça biyopsi alınanlarla birden çok parça biyopsi alınanlarda cerrahi sınır pozitiflik oranları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,293). Konizasyon boyutları için cerrahi sınır pozitifliğini öngörmeye herhangi bir cut off

değeri hesaplanamadı. Konizasyon eni, boyu, yüksekliği ve hacmi cerrahi sınırın negatif ve pozitif olduğu hastalarda benzerdi (Tablo 5).

Tablo 5. Morfolojik bulguların cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda dağılımı

Değişken	Cerrahi sınır negatif	Cerrahi sınır pozitif	P
Biyopsiye alınan parça sayısı	2(1-10)	2(1-10)	*0,297
Tek	62 (% 76,5)	19 (%22,5)	**0,293
Çok	239 (%82,1)	52 (%17,9)	
Konizasyon Eni(cm)	2,31±0,71	2,24±0,81	***0,923
≤2,25	155(%82,9)	32(%17,1)	**0,274
>2,25	153(%78,5)	42(%21,5)	
Konizasyon Yüksekliği(cm)	1,59±0,74	1,57±0,92	***0,502
≤1,85	197(%80,7)	47(%19,3)	**0,943
>1,85	111(%80,4)	27(%19,6)	
Konizasyon Hacmi(cm ³)	11,52±8,77	11,61±10,81	***0,500
≤10	169 (%80,9)	40(%19,1)	**0,811
>10	138(%79,9)	33(%20,1)	
Konizasyon Yatay Boyutu (cm)	2,86±0,85	2,86±0,87	***0,724
≤3	225(%82,7)	47(%17,3)	**0,104
>3	83(%75,5)	27(%24,5)	

Veriler ortanca(en küçük-en büyük), ortalama±SS ve sayı (%) olarak gösterilmiştir

* Mann Whitney U Test

** Chi Square Test

*** Student T Test

Cerrahi sınır, glandüler tutulumun olduğu 77 hastanın 31'inde (%40,3) ve glandüler tutulumun olmadığı 42 (%14) hastada pozitif. Cerrahi sınır pozitiflik oranı glandüler tutulumun olduğu hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$). Tutulumun multifokal olduğu hastalarda cerrahi sınır pozitiflik oranı %37,1 idi ve multifokal tutulum olan hastalarda cerrahi sınırın pozitif olma oranı unifokal tutulum olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Konizasyon sırasında yapılan ECC materyalinde HSIL olan 21 hastanın 11'inde (%52,4) cerrahi sınırı pozitif. Bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 6).

Cerrahi sınırın pozitif olduğu hastaların 59'unda tutulum yeri endoserviks, 5'inde ektoserviks ve 11'inde ekto-endoserviksti. Endoserviks anlamlı olarak en yüksek oranda tutulum yeri idi ($<0,001$).

Tablo 6. Cerrahi sınır negatif ve cerrahi sınır pozitif hastalarda histopatolojik bulguların dağılımı

Değişken	Cerrahi sınır negatif	Cerrahi sınır pozitif	P
Glandüler Tutulum			
Var	46(%59,7)	31(%40,3)	*<0,001
Yok	259(%86)	42(%14)	
Fokalite			
Unifokal	218(%90,)	22(9,2)	*<0,001
Multifokal	90(%62,9)	53(%37,1)	
Konizasyonda Yapılan ECC			
Negatif	298(%82,3)	64(%17,7)	*<0,001
Pozitif	10(%47,6)	11(%52,4)	

ECC; endoservikal küretaj,

Veriler sayı(%) olarak gösterilmiştir

* Chi Square Test

Binary logistik regresyon analizinde verilerin tek tek cerrahi sınır pozitifliği ile olan ilişkisi değerlendirildi. Yaş, menopoiz durumu, smearda HSIL varlığı cerrahi sınır pozitifliği için tek başına risk faktörü olarak bulundu. Histopatolojik bulgular ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 7). Yaş, menopoiz durumu ve smearda HSIL varlığı ile multivariate analizinde model oluşturuldu. Cerrahi sınır pozitifliği için smearda HSIL varlığı (OR; 3,489, p<0,001) risk faktörü iken yaş (OR; 1,020, p=0,285) ve menopoiz durumu (OR; 1,054, p=0,070) risk faktörü olarak değerlendirilmedi (Tablo 8).

Tablo 7. Logistik regresyon sonuçları

Değişken	OR	%95 CI		P
		Alt	Üst	
Yaş	1,037	1,006	1,067	0,012
Parite	0,934	0,796	1,167	0,492
VKİ	1,006	0,956	1,069	0,817
Menopoiz durumu	2,357	1,415	4,250	0,002
OKS kullanımı	1,270	0,584	2,762	0,546
Post KK	0,907	0,494	1,668	0,754
HPV(Var-Yok)	1,208	0,727	2,283	0,514
Smearda HSIL	3,081	1,715	5,461	<0,001
Biyopsi tanısı HSIL	1,372	0,755	2,493	0,299
Kolposkopide yapılan ECC	0,839	0,424	1,657	0,613
Konizasyon Eni(cm)	,873	0,610	1,250	0,458
Konizasyon yüksekliği(cm)	1,047	0,755	1,453	0,783
Glandüler tutulum	4,013	2,204	6,859	<0,001
Fokalite	0,171	0,090	0,282	<0,001
Konizasyonda yapılan ECC	0,195	,075	,455	<0,001

Tablo 8. Multivariate analizi

Değişken	OR	%95 CI		P
		Alt	Üst	
Yaş	1,020	0,983	1,059	0,285
Smearda HSIL	3,489	1,048	6,255	<0,001
Menopoz durumu	1,054	0,255	1,054	0,070

HSIL; High Grade skuamoz intraepitelyal lezyon

Tablo 9’da konizasyon boyutlarının histopatolojik bulgulara göre dağılımı görülmektedir. Konizasyon eni, yüksekliği, hacmi ve boyunda glandüler tutulum, konizasyonda yapılan ECC, fokalite ve tutulan serviks bölgesine göre anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,005$).

Tablo 9. Konizasyon boyutlarının histopatolojik bulgulara göre dağılımı

		Konizasyon Eni(cm)	P*	Konizasyon Yüksekliği(cm)	P*	Konizasyon Hacmi(cm ³)	P*	Konizasyon Yatay Boyutu(cm)	P*
Tutulan Serviks Bölgesi	Endoserviks	2,53±1,57	0,097	2,81±0,30	0,104	25,85±19,75	0,126	2,72±1,60	0,347
	Ektoserviks	1,38±0,87		1,51±1,08		5,49±5,16		2,37±0,85	
	Endoserviks	2,25±0,62		1,78±0,97		12,08±9,65		3,02±0,87	
	Ektoserviks								
Glandüler Tutulum	Var	2,31±0,75	0,962	1,57±0,84	0,728	12,00±10,96	0,762	2,91±0,80	0,460
	Yok	2,29±0,72		1,60±0,87		11,52±8,82		2,85±0,87	
Konizasyonda Yapılan ECC	Pozitif	2,23±0,76	0,873	1,49±0,75	0,437	9,68±6,71	0,536	2,86±1,12	0,548
	Negatif	2,30±0,73		1,60±0,79		11,73±9,40		2,86±0,84	
Fokalite	Unifokal	2,30±0,70	0,995	1,55±0,77	0,187	11,39±9,32	0,533	2,89±0,86	0,600
	Multifokal	2,29±0,78		1,68±0,81		12,01±9,21		2,81±0,85	

İndependent sipmle t test

Hastaların biyopsi sonucuna göre histopatolojik tanı dağılımları Tablo 10’da görülmektedir. Histopatolojik tanı olarak 273 (%71,4) hastada HSIL, 69 (%18,1) hastada SIL saptandı (Tablo 10). Hastaların 13’üne (%3,3) rekonizasyon, 68’ine (%17,8) histerektomi, 1’ine (%0,2) extraperitoneal paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Rekonizasyon yapılan hastalardan 9’unda sonuç benign, 2’sinde HSIL olarak saptandı. Histerektomi yapılan hastaların 38’inde sonuç benign, 22’sinde HSIL, 2’sinde LSIL, 1’nde mikroinvaziv ca ve 1’inde AIS olarak saptandı. Hastalar ortalama 39,48± 23,16 ay takip edildi. İzlem sırasında 14 hastada nüks gözlemlendi. Nüks gözlenen 14 hastanın 6’sında (%42,9) cerrahi sınır pozitifliği. Nüks gelişmeyen hastalarda cerrahi sınır pozitiflik oranı %18,7 idi. Nüks olan hastalarda cerrahi sınırın pozitif olma oranı nüks olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,025$). Nüks olan ve olmayan hasta grubunda demografik, klinik ve histopatolojik veriler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmadı. Cerrahi sınır pozitif olup nüks gelişen hastaların özelliklerine baktığımızda; bir hastada konizasyon sonrası histerektomi materyalinde lezyon ektoservikte devam

etmekteydi. Diğer hastanın konizasyon materyalinde endoservikal gland etrafında HSIL saptanmış ve hasta takiplerinde invaziv kanser olarak opere edilmiştir. Diğer iki hastada konizasyon sonrası LEEP yapılmış takiplerinde tekrar HSIL saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitif olup histerektomi yapılan başka bir hastada invaziv kanser olduğu belirlenmiş ve lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Nüks olan son hastanın da konizasyon sonrası yapılan histerektomi materyalinde lezyonun ektoservikal cerrahi sınıra 1mm mesafeye kadar uzandığı tespit edilmiştir.

Cerrahi sınır pozitif olan hastaların 75'ine rekonizasyon, histerektomi veya rekonizasyon sonrası histerektomi olmak üzere ek tedavi uygulandı. Bu hastaların 27'sinde rezidü tespit edildi. Ek tedavi sonrası rezidü tespit edilen ve tespit edilmeyen hastalar arasında yaş, menopoz durumu, pozitif olan serviks bölgesi ve konizasyon boyutları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 10. Konizasyon sonrası histopatolojik tanıların dağılımı

Tanı	N	%
HSIL	273	71,4
SIL	69	18,1
LSIL	13	3,4
Servisit	8	2,1
Normal	7	1,9
Mikroinvaziv Skuamoz Karsinom	5	1,4
AIS	4	1,0
Diğer	4	1,0

HSIL; High Grade skuamoz intraepitelyal lezyon, SIL; skuamoz intraepitelyal lezyon, LSIL; Low Grade skuamoz intraepitelyal lezyon, AIS; Adenocarcinoma in situ

Tablo 11. Yaş, menopoz durumu ve konizasyon boyutlarının rezidü varlığına göre dağılımı

Değişken	Rezidü Negatif(n:48)	Rezidü pozitif(n:27)	P
Yaş	46,79±9,97	47,77±8,63	0,673
≤ 40 yaş	18 (%78,3)	5(%27,48)	0,275
> 40 yaş	30 (%57,7)	22 (%42,3)	
Menopoz Durumu			
Premenopoz	28 (%68,3)	13 (%31,7)	0,655
Postmenopoz	20(%58,8)	14 (%41,2)	
Pozitif olan serviks bölgesi			
Endoserviks	38 (%64,4)	21 (%35,6)	0,980
Ektoserviks	3 (% 60,0)	2 (%40,0)	
Endoserviks ve Ektoserviks	7 (%63,6)	4 (%36,4)	
Konizasyon eni	2,25±0,82	25,56±0,72	0,115
Konizasyon yüksekliği	1,80±0,90	1,48±0,85	0,153
Konizasyon hacmi	12,58±10,41	13,12±12,45	0,843
Konizasyon boyutu	2,74±0,90	3,05±0,86	0,153

Veriler ortalama±SS ve sayı (%) olarak gösterilmiştir.

* Independent simle t test

** Chi Square Test

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlar arasında dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Ülkemizde ise tüm yaş grupları arasında dokuzuncu, 25-49 yaş arası kadınlarda ise beşinci sıklıkta görülmektedir . Tarama programlarıyla preinvaziv lezyonların erken tanısı konulabilir. Preinvaziv lezyonların doğru ve etkili tedavisiyle serviks kanserini ilerlemeden önlemek mümkündür. Biz de çalışmamızda serviksin yüksek riskli premalign lezyonlarının soğuk konizasyon ile eksizyonu sonrası negatif cerrahi sınır elde etmek için risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Literatürde bildirilen cerrahi sınır pozitifliği oranları oldukça değişken olup, Durmuş ve arkadaşlarının soğuk konizasyon ile beraber eksizyonel prosedür olarak LEEP kullanılan hastaları dahil ettikleri çalışmalarında cerrahi sınır pozitiflik oranı %30,6'dır (15). Costa ve arkadaşları benzer çalışmalarında cerrahi pozitiflik oranını %27 olarak bildirmişlerdir (28). 2012 yılında Klieman ve arkadaşlarının soğuk konizasyon uygulanan hastalar içerisinde yaptıkları çalışmada cerrahi sınır pozitifliği 40,2 (29) Almeida ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada ise oran 21,5'tir (12). Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitiflik oranı %19,6 olarak bulunmuştur. Sınır pozitifliğini cerrah becerisiyle ilişkilendiren çalışmalar literatürde mevcuttur. Panna ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cerrah becerisinin sınır pozitifliği ile olan ilişkisinden bahsetmişlerdir (30). Ulrich ve arkadaşları 2012'de yayınladıkları çalışmada sertifikalı jinekologlar tarafından yapılan konizasyon sonrasında daha az oranda sınır pozitiflik olduğunu bildirmişlerdir (31). Her ne kadar biz çalışmamızda konizasyonları yapan cerrahları ayrı olarak değerlendiremesek de; üçüncü basamak bir klinik olmamız ve deneyimli jinekolojik onkoloji uzmanlarımız olması nedeniyle literatüre bakarak düşük sayılabilecek bir sınır pozitiflik oranı bulduk. Tabi ki LEEP yapılan hastaları dahil etmemiş olmamız çalışmamızı bu anlamda kısıtlandırmış olabilir ve eleştiriye açıktır.

Öz ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı 315 kadının dahil edildiği çalışmada yaş ortalaması 40,7 (32), Durmuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 41,4 iken (15), bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde 41,94 olarak bulunmuştur. Öz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri yaş ve menopozdaki hastalarda daha yüksek oranlarda cerrahi sınır pozitifliği bildirilmiştir (32). Klieman ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada yaş ortalaması 37,6'dır ve yaşı cerrahi sınır pozitifliğini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (29). Bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizde ileri yaş, smearde HSIL olması ve menopozdaki hastalarda cerrahi sınır pozitifliği anlamlı olarak daha fazla bulunurken; çok değişkenli analizde sadece smearde HSIL olması bağımsız risk faktörü olarak kabul edildi. Bir çalışmada skuamokolumnar bileşkenin net görülemediği durumlarda biyopsi örneğinde CIN2/3 tanısı alan hastaların konizasyon materyallerinde gizli invaziv kanser çıkma riski %7 olarak belirtilmiştir (33). Çalışmamızda cerrahi sınırın konizasyon materyallerinin neresinde pozitif olduğunu incelediğimizde endoserviks tutulumu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Yine çalışmamızda transformasyon zon tipleri için cerrahi sınır tutulumunda anlamlı bir fark bulamadık. Ancak yapılan bu çalışma transformasyon zonunun net seçilemediği postmenopoz kadınlardaki risk durumunu açıklar niteliktedir.

Negatif cerrahi sınır elde etmek için literatürde optimum konizasyon derinliği ve yüksekliği veren çalışmalar vardır. Papoutsis ve arkadaşları negatif sınır elde etmek için konizasyon derinliğinin en az 10mm (34), Öz ve arkadaşları ise koni yüksekliğinin 21mm (%93 duyarlılıkla) (32) olması gerektiğini bildirmişlerdir. Yine Kliemann ve arkadaşları sınır negatif olan hastaların koni yüksekliklerini anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (29). Verilerimize göre koni eni, boyu, yüksekliği veya hacmi arttıkça sınır pozitifliğinde azalma olmadı. Sınır negatif ve pozitif olan hastalar arasında konizasyon eni, boyu, yüksekliği ve hacmi benzerdi. Sonuç olarak biz çalışmamızda negatif sınır elde edebilmek için herhangi bir cut off değerine ulaşamadık.

Sun ve arkadaşları 207 hastanın dahil edildiği 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında sitolojinin yüksek dereceli ve multifokal tutulumun olduğu hastaların konizasyon sınır pozitifliği için artmış risk oluşturduğunu bildirmişler. Aynı çalışmada postmenopoz döneminde olmanın da sınır pozitifliği için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (35). Durmuş ve arkadaşları benzer bir çalışmada ikiden fazla kadranda tutulumun olmasını, smearde HSIL , kolposkopi sırasında yapılan ECC materyallerinde HSIL ve hastaların postmenopoz olmasını risk faktörü olarak belirlemişlerdir (15). Literatürle benzer olarak çalışmamızda postmenopoz, smear'i HSIL ve multifokal tutulum olan hastaların konizasyon sonrası sınır pozitifliğini

anlamli olarak daha yuiksek bulduk. Ancak calismamizda kolposkopi sirasinda yapilan ECC’de HSIL olmasini sınır pozitifligini ongörmeye risk faktörü olarak tespit edemedik. Bu durum kolposkopi sirasindaki ECC’de HSIL tespit edilen hastalarda daha derin eksizyon yapmiş olmamizdan kaynaklaniyor olabilir. Bunun yaninda beklendiği üzere konizasyon sirasinda yapilan ECC materyalinde HSIL olmasi cerrahi sınır pozitif olan hastalarda anlamli olarak daha yuiksekti. Diğ er calismalardan farklı olarak calismamizda glandüler tutulumun olmasi ve HSIL’e ek olarak smearde ASC-H, AGC ve AGC-NOS olmasi da sınır pozitifligi için risk faktörleriydi. Veriler ışığ ında sitolojide yuiksek dereceli lezyonu olan, ECC de HSIL olan ve tutulumun çok kadranlı olduğu hastalarda histolojide de ileri dereceli bir lezyona sahip olma ihtimalinin yuiksek olduğunu söyleyebiliriz. Buna paralel olarak sınır pozitifliginde artış olabileceği göz önünde bulundurularak preoperatif smear sonucu yuiksek dereceli ve multifokal tutulumu olan hastalarda daha derin ve geniş bir eksizyon planlanabilir. Konizasyon sirasinda yapilan ECC de HSIL olan hastaların tutulumun endoservikse uzandığı ve postmenopoz hastaların eksizyon sirasinda transformasyon zonunun görünmüyor olabileceği akılda tutulmalıdır.

Derin eksizyon sonrası postoperatif stenoz sıklığında artış (36), yine konizasyon sonrası erken doğum sıklığında artış bildiren calismalar vardır (37, 38). Kliemann ve arkadaşları da yuiksek konizasyon boyutunun fazla kanama riski ile, düşük doğum ağırlığı veya erken doğum gibi obstetrik komplikasyonlarla ve derin konizasyon sonrası daha fazla oranda servikal stenoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (29). Biz calismamizda konizasyon sonrası stenoz sıklığı, kanama, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilgili herhangi bir araştırma yapmamış olsak da mevcut veriler değerlendirildiğinde her hasta için standart bir konizasyon boyutu olamayacağı; konizasyon boyutunun hastanın serviks uzunluğu, transformasyon zonu, fertilitte istemi gibi durumlar göz önüne alınarak kişiselleştirilmesi gerektiği kanısındayız.

Literatürde %2,5 ile % 48 arasında değ iş en nüks oranları bildirilmiştir. Klieman ve arkadaşları negatif sınırı olan hastalarda nüks oranını %15,5; pozitif sınır sonrası nüks oranını ise %46,3 olarak bulmuşlardır (29). Leguevaque ve arkadaşları nüks oranlarını %12 olarak bildirmişlerdir (39). Bizim calismamizda toplam 14 hastada (negatif marjı olan hastaların %2,6’ sında, pozitif marjı olan hastaların ise %8’ inde) nüks tespit edilmiştir ve cerrahi sınır pozitif olan hastalarda nüks oranı anlamli

olarak daha yüksek bulunmuştur. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada negatif marj elde edilse bile CIN3 lezyonlarının çok kadranlı ve atlamalı tutulum yapabileceğinden bahsetmişlerdir (40). Bu, koni sınır durumuna bakılmaksızın konizasyon sonrası takiplerin gerekliliğini göstermektedir. Yüksek riskli HPV ile enfekte ve virüs yükü fazla olan kadınlarda cerrahi sonrası nüks ve rezidü lezyon arasında anlamlı ilişki bulan (40), persiste HPV'nin eksik rezeksiyondan kaynaklandığını savunan çalışmalar da vardır (41). Yine yapılan bazı çalışmalar hastaların menopoz durumunu ve yaşını rezidü hastalık ile ilişkilendirmişlerdir (32). Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitif olan hastaların 75'ine rekonizasyon, histerektomi veya rekonizasyon sonrası histerektomi olmak üzere ek tedavi uygulandı. Bu hastaların 27'sinde rezidü tespit edildi. Ek tedavi sonrası rezidü tespit edilen ve tespit edilmeyen hastalar arasında bizim çalışmamızda sınır pozitifliği için anlamlı parametreler olan yaş, pozitif olan serviks bölgesi, menopoz durumuna ve aynı zamanda konizasyon boyutlarına baktık ancak anlamlı fark bulamadık.

Sonuç olarak tüm hastalar için belirlenmiş optimum bir konizasyon boyutu yoktur. Cerrahi sınır pozitifliği risk faktörleri göz önüne alınarak hastalar preoperatif dönemden başlayıp dikkatli bir değerlendirme, gebelik kaygısı gibi istemleri göz önünde bulundurularak deneyimli cerrahlarla tek işlemde yeterli düzeyde tedavi ile sınır pozitifliği oranını en aza indirmek mümkündür.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamıza Eylül 2010 ve Haziran 2019 tarihleri arasında soğuk konizasyon yapılan 383 hasta dahil edilmiştir.
- 2) Çalışmaya alınan kadınların yaş ortalaması $41,94 \pm 8,61$ ve hastaların 289'u (%75,5) premenopoz, 94'ü (%24,5) postmenopoz dönemde idi.
- 3) Çalışmaya dahil edilen 383 hastanın 75'inde (%19,6) cerrahi sınır pozitif, 308'inde (%80,5) cerrahi sınır negatifti.
- 4) Cerrahi sınır negatif olan hastaların yaş ortalaması $41,46 \pm 8,28$, cerrahi sınırın pozitif olduğu hastalarda $44,21 \pm 9,59$ idi ve cerrahi sınırın pozitif olduğu hastaların yaş ortalaması negatif olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$).
- 5) Menopoz öncesi dönemdeki hastaların %15,9'unda, menopoz sonrası dönemde %30,9'unda cerrahi sınır pozitif idi. Menopoz durumuna göre cerrahi sınır pozitifliği oranında anlamlı fark saptandı ($p=0,002$).
- 6) Smear sonucu, hastaların 72'sinde (%18,9) HSIL, 64'ünde (%16,7) ASC-US, 61'inde (%16,0) LSIL, 51'inde (%13,6) enfeksiyon, 48'inde (%12,8) ASC-H idi. Kırk altı (%12,0) hastada smear normal olarak değerlendirildi.
- 7) Smear sonucu HSIL olanlarda cerrahi sınır pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Smear sonuçlarına HSIL yanında ASC-H, AGC ve AGC-NOS'u eklediğimizde sınır pozitiflik oranımız %37 olarak belirlendi ve sonuç anlamlı idi ($p<0,001$).
- 8) Konizasyon eni, boyu, yüksekliği ve hacmi cerrahi sınırın negatif ve pozitif olduğu hastalarda benzerdi. Konizasyon boyutları için cerrahi sınır pozitifliğini ön görmede herhangi bir cut off değeri hesaplanamadı.
- 9) Cerrahi sınır, glandüler tutulumun olduğu 77 hastanın 31'inde (%40,3) ve glandüler tutulumun olmadığı 42 (%14) hastada pozitif idi. Cerrahi sınır pozitiflik oranı glandüler tutulumun olduğu hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$).
- 10) Tutulumun multifokal olduğu hastalarda cerrahi sınır pozitiflik oranı %37,1 idi ve multifokal tutulum olan hastalarda cerrahi sınırın pozitif olma oranı unifokal tutulum olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).
- 11) Kolposkopi sırasında yapılan ECC materyalinde HSIL olan 11 (%52,4) hastanın cerrahi sınırı pozitif idi. Bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

12) Çalışmamızda 14 hastada nüks gözlemlendi. Nüks gözlenen 14 hastanın 6'sında (%42,9) cerrahi sınır pozitifliği. Cerrahi sınır pozitif olanlarda nüks oranı negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,025$).



KAYNAKLAR

1. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON*. 2016;21(2):320-325.
2. Johnson CA, James D, Marzan A, et al. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):166-174.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı HSGM. Serviks Kanseri Tarama Programı. 2020.
4. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265.
5. Basu P, Taghavi K, Hu SY, et al. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(2):129-136.
6. Robertson JH, Woodend B, Elliott H. Cytological changes preceding cervical cancer. *J Clin Pathol*. 1994;47(3):278-279.
7. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1665-1679.
8. Aydoğdu S, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV. *Androl Bul*. 2018;20:25-29.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
10. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:132-43.
11. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):Cd001318.
12. Almeida RV, Salcedo MP, Gottlieb D, et al. Positive margins in cold knife cone: prevalence and residual lesions: IGCS-0073 Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25 Suppl 1:26.
13. Panoskaltsis T, Ind TE, Perryman K, et al. Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2004;111(7):748-753.
14. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):Cd001318.
15. Durmuş Y, Karalök A, Başaran D, et al. Can we predict surgical margin positivity while performing cervical excisional procedures?. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):666-672.
16. Lobo RA, Gershenson DM. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vagina, vulva) etiology, screening, diagnosis, management. *Comp Gynecol*. 2017;655-665.
17. Marina OC, Sanders CK, Mourant JR. Effects of acetic acid on light scattering from cells. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):085002-1.
18. Barrios De Tomasi J, Opata MM, et al. Immunity in the cervix: Interphase between immune and cervical epithelial cells. *J Immunol Res*. 2019;2019:7693183.

19. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
20. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 2018;142(9):1952-1958.
21. Pimple SA, Mishra GA. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva ginecol*. 2019;71(4):313-320.
22. 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.
23. Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, et al. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *Int J Cancer*. 1999;80(1):161-163.
24. Baer A, Kiviat NB, Kulasingam S, et al. Liquid-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: should clinicians worry?. *Obstet Gynecol*. 2002;99(6):1053-1059.
25. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, et al. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res*. 2008;28(3b):1763-1766.
26. Smith T. Colposcopy. *Nurs Stand*. 2000;15(4):47-52; quiz 4-5.
27. Martin-Hirsch PL, Kitchener H. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):Cd001421.
28. Costa S, De Nuzzo M, Terzano P, et al. Factors associated with cone margin involvement in CIN patients undergoing conization-equivalent electrosurgical procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(7):586-592.
29. Kliemann LM, Silva M, Reinheimer M, et al. Minimal cold knife conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165(2):342-346.
30. Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *APJCP*. 2009;10(4):637-640.
31. Ulrich D, Tamussino K, Petru E, et al. Conization of the uterine cervix: does the level of gynecologist's training predict margin status?. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(4):382-386.
32. Öz M, Çetinkaya N, Korkmaz E, et al. Optimal cone size to predict positive surgical margins after cold knife conization (CKC) and the risk factors for residual disease. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17(3):159-162.
33. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician*. 2006;73(1):105-112.
34. Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, et al. Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(3):163-168.
35. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, et al. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J*. 2009;122(4):367-372.

36. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, et al. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol.* 1996;88(6):933-938.
37. Andía D, Mozo de Rosales F, Villasante A, et al. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *FIGO.* 2011;112(3):225-228.
38. Simoens C, Goffin F, Simon P, et al. Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. *BJOG.* 2012;119(10):1247-1255.
39. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, et al. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(11):1073-1079.
40. 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.
41. Sarian LO, Derchain SF, Pitta D da R, et al. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol.* 2004;31(4):270-274.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Merve Özlü Ünal
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : T. C.
Medeni Durumu : Evli
İletişim adresi :
Telefon :
Yabancı dili : İngilizce

II. Eğitimi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2016)
Selçuklu Anadolu Lisesi (2004-2008)

III. Mesleki Deneyimi

T. C. Sağlık Bakanlığı Erzurum Pasinler Toplum Sağlığı Merkezi (Pratisyen Hekim)(2016)

T. C. Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Hekim)(2016-2021)

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Perinatoloji
Laparoskopi & Endoskopi

V. Yayınlar

Yucel Celik, Ozge; Ozlu Unal, Merve; Keles, Ayse; Dagdeviren, Gulsah; Obut, Mehmet; Cayonu Kahraman, Neval; Yucel, Aykan; Uygur, Dilek Factors affecting decision making on chorionic villus sampling and amniocentesis after counseling by obstetricians in a Muslim population. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology

Obut Mehmet; Tolunay, Harun Egemen; Yucel Celik, Ozge; Cayonu Kahraman, Neval; Arat, Ozgur; Ozlu Unal, Merve; Sevki, Celen The chromosomal abnormalities associated defects and outcomes of fetuses diagnosed prenatally with clubfoot. Annals of Medical Research

VI. Bilimsel Etkinlikler – Kurslar

TJOD Temel İnfertilite Kursu III, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Hastanesi, 24 Aralık 2016, Ankara/Türkiye.

“Histeroskopik Cerrahi Kursu”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 6-7 Ocak 2018, Ankara/Türkiye.

TJOD Maternal ve Perinatal Mortalite ve Morbiditenin Azaltılması Asistan Farkındalık Toplantısı, 21-22 Temmuz 2018, Ankara/Türkiye.

13. TJOD Asistan Okulu, 21- 23 Eylül 2018, Kıbrıs

“Fetal Ekokardiyografi Sempozyumu-1”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 13 Ocak 2019, Ankara/Türkiye.

“Obstetrik Ultrasonografi”, Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, 16 Şubat 2020, Ankara/Türkiye.

Cinsel Saldırı Mağdurlarında Klinik Yönetim Sempozyumu 9 Aralık 2020 (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Hastanesi Kolposkopi Eğitimi 01-15 Haziran 2021

TAJEV MasterClass Meeting Online Kongre 19 Mayıs 2021

EKLER

EK-1. TÜEK ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu

KARAR TARİHİ : 09.07.2020

KARAR NO : 10

KARAR

11. Hastanemizde görev yapmakta olan Asistan Dr. Merve ÖZLÜ ÜNAL'ın "Serviksın Premaling Hastalığı Nedeniyle Soğuk Konizasyon Yapılan Olgularda Cerrahi Sınır Pozitifliğini Etkileyen Klinik, Kolposkopik, Histopatolojik Değişkenler ve İzlem Sonuçlarının değerlendirilmesi " konulu çalışmasının etik kurul onayı sonrası kabulüne,

Karar verilmiştir.

Prof. Dr. Serdar DİLBAZ
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU
Eğitim Görevlisi

Doç. Dr. Şadıman KIYKAÇ
ALTINBAŞ
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. İstem Han ÇELİK
Öğretim Üyesi

EK-2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU2

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serviksin premalign hastalığı nedeniyle soğuk konizasyon yapılan olgularda cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen klinik, kolposkopik, histopatolojik değişkenler ve izlem sonuçları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastanesi E.A.H Klinik Uygulamalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	YENİ ETLİK CADDESİ NO:55 KEÇİÖREN/ANKARA 0610
	TELEFON	0.312.5674000/4725
	FAKS	0312.3220184
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Tez Öğrencisi Dr. Merve ÖZLÜ ÜNAL		
	DESTEKLEYİCİ	Yoktur		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yoktur		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Sovadı: Doc. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU
İMZA:

No ... sayfasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Serviksin premalign hastalığı nedeniyle soğuk konizasyon yapılan olgularda cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen klinik, kolposkopik, histopatolojik değişkenler ve izlem sonuçları		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	Bulunmamaktadır.		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐	Bulunmamaktadır.	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	YOK	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	1 Çalışma Özeti, 2 Klinik Araştırmalar Başvuru Formu 3 Görev Dağılımı 4 Hasta Takip Formu 5 Etik Kurul Başkanlığına Dilekçe 6 Klinik/ Kurum Amirinin Onayı 7 Dünya Tıp Birliği/ Helsinki Bildirgesinin Araştırmacılar Tarafından Okunduğuna Dair Taahhütname, 8 İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunun Araştırmacılar Tarafından Okunduğuna Dair Taahhütname, 9 Araştırmacı Bilgilendirme Formu, 10 Araştırmanın Başka Etik Kurula Başvurusunun Bulunmadığına Dair Beyanı, 11 Önceki Formları	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/124	Tarih:26.08.2020	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, revizyon sonrası kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir. Çalışmada istenen revizyonlar aşağıda belirtilmiştir; 1.Genel bilgilerde premaling lezyon tanımının yapılması. Tiplerinin belirtilmesi.				

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
 Unvanı/Adı/Sovadı: Doc. Dr. Fulva KAYIKÇIOĞLU
 İMZA:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serviksin premalign hastalığı nedeniyle soğuk konizasyon yapılan olgularda cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen klinik, kolposkopik, histopatolojik değişkenler ve izlem sonuçları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKAN YARDIMCISININ UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ (Başkan)	Farmakoloji/ Kadın Hast.ve Doğum	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	katılmadı -izinli
Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU (Başkan Yardımcısı)	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	oturuma katılmadı
Doç. Dr. İstemi Han ÇELİK (Bildirimler Sorumlu Üye)	Neonatoloji	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Berna DİLBAZ	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Salim ERKAYA	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Ali Turhan ÇAĞLAR	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Şevki ÇELEEN	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER	Fizyoloji	Gazi Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Özlem EVLİYAĞLU BOZKURT	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Gülhane E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Doç. Dr. Şadım KİYKAÇ ALTINBAŞ	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Doç. Dr. Nüket P.ERBAYDAR	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Oğuz YALIM	Sivil Üye	Yüksek Ziraat Mühendisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Avukat/ Dr. Emine Neval YILMAZ	Avukat/ Genel Cerrahi Uzmanı	Ankara Barosu/ Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU
İMZA:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.