



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ANORMAL SMEAR SONUÇLARIYLA (ASCUS, LGSİL, HGSİL) LEEP
YAPILAN HASTALARIN LEEP SONRASI 1 YIL İÇİNDEKİ SMEAR
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gözde Zeynep Demir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C.



SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETİFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ANORMAL SMEAR SONUÇLARIYLA (ASCUS, LGSİL, HGSİL) LEEP
YAPILAN HASTALARIN LEEP SONRASI 1 YIL İÇİNDEKİ SMEAR
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gözde Zeynep Demir

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cengiz Andan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki çalışma sürecim boyunca mesleki bilgi birikimini ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman desteğini hissedeceğim eğitim ve idari sorumlumuz Doç. Dr. Orhan ŞAHİN'e;

Mesleğime olan sevgi ve saygımı kendisinde de görerek daha umutla bakmamdaki bana olan büyük katkısı, bilgi ve tecrübeleriyle desteğini hep hissettiğim ve hissedeceğim tez danışmanım Doç. Dr. Cengiz ANDAN'a;

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan gurur duyduğum; azimleri ve tecrübeleri ile bana ışık olan kliniğimizin değerli hocaları Op. Dr. Sıdika Sibel GÜLOVA, Doç. Dr. Hüseyin KIYAK'a;

Uzmanlık eğitiminin birçok parametresi olduğunu gösteren ve bunlarla ilgili deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen eğitimim boyunca bana çok büyük katkısı olan tüm uzman abi ve ablalarım;

Asistanlık sürecimin zor, meşakkatli yollarında hepimizin aynı yollardan geçtiğini hatırlatan ve öğrendiğim her şey için her zaman minnettar kalacağım canım kıdemlilerime, mesleğimin ekip işi olduğunu ve ekip olmanın mutlu hissettirdiği canım asistan arkadaşlarıma;

Gece gündüz birlikte çalıştığım, işini özveriyle yapan, kendileriyle çalışmaktan keyif aldığım kliniğimin her bir departmanında çalışan tüm ebe, hemşire, ameliyathane hemşireleri, tıbbi sekreterler, yardımcı personellere;

Yaşamım boyunca desteklerini kalbimde hissettiğim, bana olan güvenleriyle cesaretlendiğim, her mutlu günümle mutlu olan, her zorlandığım yerde beni ayağa kaldıran gurur duyduğum canım annem, canım babam ve canım kardeşime;

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde Zeynep Demir

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviksin Anatomik Yapısı	3
2.2.Serviksin Histolojik ve Embriyolojik Yapısı.....	4
2.2.1. Skuamokolumnar Bileşke	5
2.2.2. Transformasyon zonu ve Servikal Neoplazi.....	6
2.2.3. Skuamöz Metaplazi.....	6
2.3. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinde Risk Faktörleri.....	7
2.3.1. Cinsel Aktivite.....	7
2.3.2. Multiparite.....	8
2.3.3. Sigara Kullanımı.....	8
2.3.4. HPV	8
2.4. Serviks Lezyonları.....	12
2.4.1. Serviksin Benign Lezyonları	12
2.4.2. Serviksin Premalign Lezyonları	14
2.5. Sitolojik Değerlendirme	18
2.6. Kolposkopi	21
2.7. LEEP.....	23
2.8. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin İncelenmesi	24
2.9. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin Tedavi Yaklaşımları	27
2.10. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinde İzlem	29
2.11. LEEP Ardından Kalan ve Tekrarlayan CIN 2 ve CIN 3.....	32
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
4. BULGULAR.....	36

5.TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR	49
7.KAYNAKLAR.....	51



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AGH: Atipik Granüler Hücreler

AIS: Adenokarsinoma in Situ

ASC: Atipik Skuamöz Hücre

ASSCP: Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Birliği

ASCUS: Önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler

ASC-H: Yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasm

CIS: Carsinoma In Situ

DNA: Deoxyribo Nükleik Asit

DM: Diabetes Mellitus

ECC: Endo Cervical Curettage

HPV: Human Papilloma Virus

LSIL: Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions (Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon)

HSIL: High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon)

LEEP: Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü

OKS: Oral Kontraseptif

PAP: Papanicolaou

PCR: Polymerase Chain Reaction

P : p değeri, probability, olasılık, istatistiksel anlamlılık

TZ : Transformasyon zonu

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. HPV Risklere Göre Tipler

Tablo 2.2. PAP ve Bethesda Sınıflamaları

Tablo 2.3. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin Süreçleri

Tablo 2.4. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin Tedavisel Yaklaşım Nedenleri

Tablo 2.5. Kalan ve Tekrarlayan Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

Tablo 4.1. Demografik bulgular

Tablo 4.2. HPV tiplerinin dağılımı

Tablo 4.3. Leep sonucunun dağılımı

Tablo 4.4. Smear başarı durumu ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Serviksin Anatomik Yapısı

Şekil 2.2. Uterus ve Adneksiyel Yapıların Beslenmesi

Şekil 2.3. Skuamokolumnar Bileşke

Şekil 2.4. Skuamöz Metaplazi

Şekil 2.5. HPV Genetik Yapısı

Şekil 2.6. HPV Karsinogenezi

Şekil 2.7. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Sınıflaması

Şekil 2.8. Servikal Sitoloji Alımı

Şekil 2.9. Kolposkopi Uygulaması

Şekil 2.10. LEEP Uygulaması

Şekil 4.1. İlk Smear Bulguları

Şekil 4.2. Endoservikal Küretaj Bulguları

Şekil 4.3. Smear Sonucu Bulguları

Şekil 4.4. Smear sonucu devam eden anormal bulguları dağılımı

Şekil 4.5. Gravide bulguları ile Smear başarı durumu grupları arasındaki farklılıklar

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, servikal kanser taramasında kullanılan smearin anormal sonuçlandığı durumlarda uygulanan LEEP tedavisinin sonuçlarını sonraki smear sonucuyla değerlendirmek ve bu sürece etkili olabilecek risk faktörleri ve sosyodemografik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2017-2023 yılları arasında LEEP işlemi uygulanmış 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Anormal smear sonucuyla LEEP yapılan hastaların bir yıl sonraki smear sonuçları retrospektif olarak incelendi. LEEP sonrası smear sonuçlarının yaş, gravide parite, sigara içme alışkanlığı, menapoz durumu, diabetes mellitus ve hipertansiyonu olup olmadığı, HPV DNA tipi, ve endoservikal küretaj patoloji sonucuyla olabilecek ilişkisi yine retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $42,1 \pm 10,4$ yıldır. Çalışmada yer alan anormal smear sonuçlarıyla leep yapılan 80 hastanın tedavi sonrası bir yıl sonraki SMEAR sonuçları incelendiğinde (% 92,5)'ünün normal bulgulara ulaştığı gözlemlendi. SMEAR bulguları anormal olan (% 7,50) hastada devam eden SMEAR bulguları sırasıyla (% 66,67)'ünde ASCUS, (% 16,67)'inde LSIL CIN1, (% 16,67)'inde se HSII CIN2-3 olduğu gözlemlendi. SMEAR sonucunda başarısız olan hastalarda HPV Diğer görülme sıklığı oranının daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. SMEAR sonucunda başarısız olan hastaların, başarılı olan hastalara göre Gravide ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Diğer parametreler olan sigara,.hipertansiyon, diabetes mellitus, menapoz ile SMEAR başarı durumu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı.

Sonuç: LEEP tedavi sonrasında hastaların takibi ve smear patoloji sonuçlarına göre tedavi ve takip süreci yönetilmelidir. LEEP tedavi sonrası da atipik

hücreler görülmeye devam edebilmektedir. Bununla ilgili risk faktörleri olduğunu bilmemiz süreci yönetmemizde bize yol gösterici olur.

Anahtar Kelimeler: smear, LEEP, HPV DNA



ABSTRACT

Purpose: In this study, it was aimed to evaluate the results of LEEP treatment applied in cases where the smear used in cervical cancer screening was abnormal, with the subsequent smear result, and to examining risk and sociodemographic factors that may influence this process.

Materials and Methods: The study included 80 patients who underwent LEEP procedure at our clinic between 2017 and 2023. We retrospectively reviewed the smear results of patients treated with LEEP due to abnormal smears one year post-treatment. Additionally, we analyzed the potential relationships between post-LEEP smear results and factors such as age, gravidity parity, smoking status, menapausal status, diabetes mellitus, hypertension, HPV DNA type and endocervical curettage pathology results. Statistical analysis was conducted using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0.

Results: The average age of the patients was 42.1 ± 10.4 years. When the SMEAR results of the 80 patients in the study who underwent LEEP with abnormal smear results were examined one year after LEEP treatment, (92.5%) of the patients with abnormal smear results showed normal findings. Among patients with persistent abnormal SMEAR (7.50%), findings included ASCUS in (66.67%), LSIL CIN1 in (16.67%), and HSIL CIN2-3 in (16.67%) of cases. The incidence of HPV Other was significantly higher in patients with persistent abnormal smear results. Patients with persistent abnormal smears had a higher mean gravidity compared to those with successful treatment. No significant differences were observed among other parameters such as smoking, hypertension, diabetes mellitus, menopausal status, and smear success status groups.

Conclusion: Post-LEEP treatment, patients should be followed up and the treatment and follow-up process should be managed according to smear pathology results. Atypical cells may continue to be seen after LEEP treatment. Knowing that there are risk factors related to this will guide us in managing the process.

Key Words: smear, LEEP, HPV DNA



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Amerika Birleşik Devletler’indeki kadınlarda geçmiş dekadlara kıyasla serviks kanseri insidansı ve buna bağlı ölüm riski belirgin olarak azalmış olsa da en sık görülen üçüncü sıradaki jinekolojik kanser olarak varlığını sürdürmektedir. Sitolojik tarama örneklemesinin yaygınlaşmadığı yerlerde servikal kanser halen sıklığını devam ettirmektedir. Dünya çapında bakıldığında, kadınlarda en fazla gördüğümüz dördüncü kanser olmasıyla beraber (birinci sırada meme) her yıl mortal sonuçlara yol açmış 250 bin kadınla jinekolojik malignitelerden mortal seyrin en sık sebebi olarak sürmektedir.

Serviks kanseri önlem alınabilir bir malign durum olarak değerlendirilebilir. İnvazyonun olduğu kansere dönüşebilme ihtimali olan ve öncesinde tespit edilebilen bir prekürsör lezyon (servikal intraepitelyal neoplazi [CIN]) sonrası meydana gelmektedir. Yüksek derecesi olanların (CIN 2 ve CIN 3) tedavisi sağlanamadığında invaze olan servikal maligniteye dönüşebilir (7). Bu yüzden yüksek seviyeliler tespit edilir edilmez tedavi sürecine girmelidir.

Yüksek riskli Human Papilloma Virüs en büyük sebeplerindendir. Bundan dolayı tespitinde kullanılan HPV DNA araştırma ve izlem yönünden önemli bir noktadır (9).

Servikal intraepitelyal neoplazi, ucuz ve non-invaziv bir tarama testi olan Pap test ile rahatlıkla tespit edilebilir. Tanıda lüzum hali tamamlayıcı olarak Human Papilloma Virüs (HPV) DNA tiplendirmesi ve takibinde faydalanılan tanı yöntemlerinden (kolposkopi) yararlanılabilir. Servikal intraepitelyal neoplazinin loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), kriyoterapi, lazer ablasyon ve soğuk konizasyonun bulunduğu yüksek oranda fayda sağlayan zor olmayan ve etkin tekniklerle tedavisi sağlanabilir. Servikal kanser, aşının bireydeki riskte azalmada önemli boyutta etkin olabildiği az miktardaki kanserlerdendir.

LEEP tekniği güncel değerlendirmelerde gold standart olmakta, servikal alandan çember şeklindeki koter aracılığıyla serviksin premalign lezyonuna histopatolojik tanı koyma ve lezyonun alınması sağlanmış olur (8).

Bu çalışmamızın amacı, normal olmayan Pap smear tarama testi sonucu nedeniyle LEEP yapılması uygun görülmüş olan hastalara bu tedavi ardından bir yıl sonra kontrol amacıyla yapılan Pap smear testinde sonuçları değerlendirerek LEEP ile tedavi edilme düzeylerini tespit etmektir.

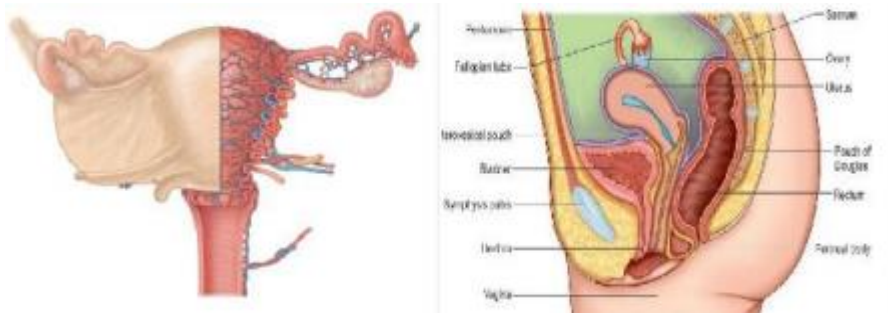


2.GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Anatomik Yapısı

Uterusun anatomik yapısı serviks, corpus ve isthmus olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. Uterusun en alt kısmını serviks oluşturur. Serviks önden mesane, arkadan ise rektum ile komşudur. Serviksin iki bölümünden portio vajinalis(ektoserviks) vajen içine gömülmüş alt kısmı oluştururken, yukarıdaki kısmı portio supravajinalisi oluşturur. İnternal os serviksin uterus boşluğuna ağzlaşan kısmı, eksternal os vajene ağzlaşan kısmı, internal os ile eksternal os arasındaki iki-üç santimlik kısım ise endoservikal kanal ismini alır. Ektoserviks, eksternal os ile vajinaya açılmak suretiyle yerleştirilen spekulumla görülen kısma denir. Vajinal forniks ,ektoserviks ile vajen duvarı arasında tamamıyla sarmalayan çıkmazlardır. Vajinal forniksin serviksle vajen ön duvarı arasındaki bölümüne anterior(ön) forniks, serviksle vajen yan duvarı arası lateral forniks, arka kısmına ise posterior(arka) forniks ismi verilir. (1)

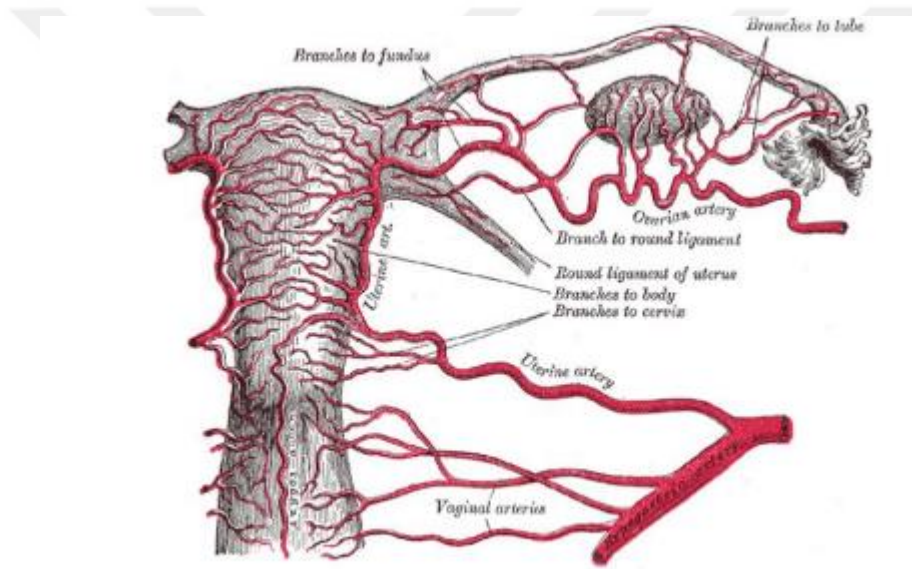
Şekil 2.1. Serviksin Anatomik Yapısı



Periton serviksin sadece arka duvarında bulunur. Serviksin her iki tarafında içerisinde çeşitli arter, ven ve lenfatik sistem yapılarının bulunduğu parametriumlar ve kardinal ligament vardır. Yakın komşusu üreter parametrium içindedir. Arka duvara uzanan kardinal ligament ve uterosakral ligament ile destek alır.

Serviksin beslenmesi, uterin arterin desendens dalı ve vajinal arterin servikal dalları ile sağlanır. Arterial sisteme eşlik eden venöz sistem paralel seyrinde hipogastrik pleksusa açılır. Serviksin lenfatik akışında iki kısım lenf bezi sistemi mevcut. Bunlardan ilki; sakral, eksternal iliak, paraservikal (üretal), obturator, hipogastrik ve parametrial, diğeri ise periaortik, iliak common ve inguinali oluşturmuştur. Serviks kanserinin ilerlemesi ve tedavi sürecinde lenfatik akışın bu hali önemlidir (2,3-4).

Şekil 2.2. Uterus ve Adneksiyel Yapıların Beslenmesi:



2.2.Serviksin Histolojik ve Embriyolojik Yapısı

Serviks öncelikle fibröz olmakla birlikte elastik ve muskuler dokuları içerir. Serviksin aşağı yukarı %10-15ini oluşturan düz kas lifleri en fazla endoservikstedir. Epitel olarak kolumnar ve skuamöz epitel ile kaplıdır. Kolumnar ve skuamöz epitelin birleştiği birleşkeye skuamokolumnar bileşke denir. Endoservikal kanalı kaplayan tek katlı hücreler kolumnar epiteldir. Mukus salgılayarak serviksin ve vajinanın ıslak kalmasını sağlarlar. Östrojen hormonu sayesinde mukus salgılanır. Üretilen bu mukus sayesinde koitus sırasında, vajenin kayganlığı gerçekleşir.

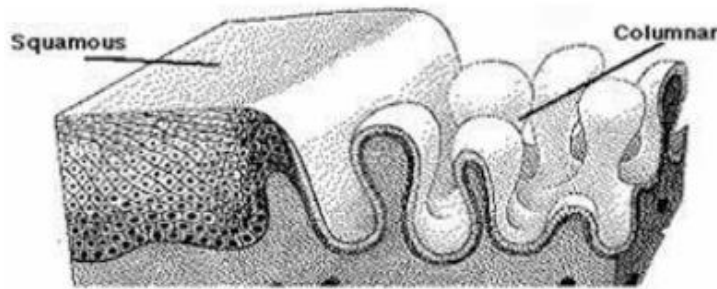
Aynı zamanda patojen etkenlerin uterin kaviteye ilerlemesini durduran bir engel meydana getirir. Mukusun kıvamının arttığı ve asit oranının fazlaştığı ovulasyon döneminde spermin geçişi ve varlığını devam ettirebilmesi zor hale gelir. Glikojen içeriği fazla olan ektoserviksle glikojen içeriği az olan endoserviks aralarındaki bu fark sayesinde ektoserviks lügol ile boyanırken endoserviks lügol ile boya tutmaz.

Ektoservikal alanın yaygın bir kısmını oluşturan skuamöz epitel glikojenden zengin, çok katlı, non keratinize yassı hücrelerden oluşur. Skuamöz epitelde salgı bezi bulunmaz. Dört tabakalıdır. Bunlar süperfisiyal, orta, parabazal ve bazal şeklinde sıralanır. Süperfisialden bazal tabakaya doğru hücrelerin çekirdeklerinde büyüme, sitoplazmalarında azalma izlenir. Süperfisiyal tabakanın kalınlık durumu östrojenin etkinliğiyle gerçekleşir. Menapoz sonrasında servikal atrofi oluşması da bununla ilişkilidir. Süperfisiyal tabakadan dökülen hücrelere bakarak pap smear testinin gerçekleşmesi sağlanır (3).

2.2.1. Skuamokolumnar Bileşke

Hormonal etkilere cevap veren aktif bir bölge olan skuamokolumnar bileşke pubertal, gebelik ve menopozdaki durumu dinamiktir. Yenidoğanda ektoserviks doğru yer edinmiştir. Pubertede fazlaştıran östrojen sayesinde skuamöz epitelde glikojen artar. Glikojeni kullanan laktobasiller laktik asit meydana getirir ve bu da normal floranın pH'nın asidik olmasını açıklayan durumdur. Kolumnar epitelin altındaki hücrelerde asidite nedeniyle olgunlaşmamış skuamöz metaplazi gerçekleşir. Reprodüktif dönemden menopozal süreçlere doğru metaplazinin ilerlemesiyle bileşke yukarıya çıkar ve aktifleşmiş skuamokolumnar bileşke meydana gelir.

Şekil 2.3. Skuamokolumnar Bileşke



2.2.2. Transformasyon zonu ve Servikal Neoplazi

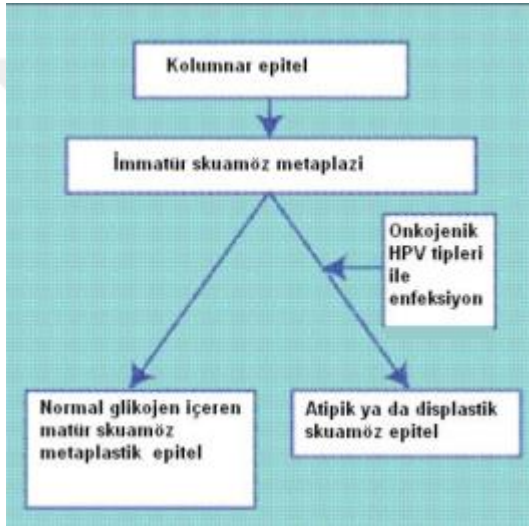
Hem skuamöz hem de kolumnar yani aşağı yukarı servikal neoplazilerin tamamı transformasyon zonu dahilinde, genellikle yeni veya var olan skuamokolumnar bileşke komşuluğuyla oluşur. Servikal depo hücreler ve olgunlaşmamış metaplastik hücreler HPV ve ko-karsinogenlerin kanserojenik gücüne karşı savunması yoktur (27). Skuamöz metaplazinin çok aktive olduğu dönemler adolesan ve gebelik süreçleridir. Servikal kanserin bildiğimiz risk faktörlerinden olan erken yaşta cinsel aktivite başlangıcı ve erken yaşta ilk gebeliğin gerçekleşmesi skuamöz metaplazinin bu aktivasyonu ile ilgilidir (5).

2.2.3. Skuamöz Metaplazi

Olgun bir hücre ya da epitel tipinin diğer başka olgun bir epitel ya da hücre tipine dönüşmesi metaplaziyi ifade eder. Serviksteki metaplazi de kolumnar epitelin yerine skuamöz epitel geçer. Ektoservikse ilerleyen kolumnar epitel savunucu mukusa rağmen devamlı olarak vajenin meydana getirdiği asit ortam sayesinde oluşan skuamöz epitele evrilir (6). Hayatın farklı dönemlerinde hormonal etkinliklerle meydana gelen fizyolojik ve iyi huylu bir durum olan skuamöz metaplazinin ilk zamanlarında yeni oluşmuş metaplastik hücrelerin fagositoz becerisi mevcuttur. Hücre farklılaşması ve servikal neoplazi oluşması ile ilgili en önemli süreç, skuamöz hücre metaplazinin ilk süreçleridir. Bu süreçte HPV ile denk gelen epitelde premalign farklılıklara değişim görülebilmektedir. Onkogenik HPV virüslerinin olgunlaşmamış epiteli dirençli enfeksiyonu ile tipik olmayan değişim olur. Kontrol dışı gelişim ve çoğalma olan bu hücrelerde normal dışı displastik epitel meydana gelebilir. Bunlardan bazıları normale dönebilirken, bazıları da direnç gösterebilir ya da invaziv kansere evrilebilir (7).

Skuamöz metaplazi oluşumunda meydana gelen ilk histolojik farklılık stromal veya ürogenital sinüs artışı sebebiyle; küçük, dairesel, olgunlaşmamış, diferansiye olmayan hücrelerin meydana gelmesidir. İnce çoklu hücreli bir epitel tabakasında oluşan immatür skuamöz hücreler meydana gelen uyarılar ve mikro çevre uyaranları neticesinde proliferasyon ve diferansiye olur.

Olması gereken olgunluğa erişemeyen bu tabakadaki hücreler glikojen üretemezler. Birden fazla olgunlaşmamış skuamöz metaplazi odağı aynı anda meydana gelebilir. Bu meydana gelen odaklar kadınların genelinde olgun, çok katlı, glikojen üretebilme becerisindeki skuamöz hücrelere evrilir. Meydana gelen epitel normal ektoservikal skuamöz epitele benzer olan, kolumnar epitele benzer Nabothi kistleri de meydana gelebilir. Olgunlaşmamış skuamöz metaplastik odaklar, kadınların bazısında insan papilloma virüslerinin (HPV) belli bazı onkojenik tipleriyle meydana gelen enfeksiyonlar sebebiyle prekanseröz farklılıklar oluşturan bozulmuş bir epitele evrilebilmektedir (8).



Şekil 2.4. Skuamöz Metaplazi

2.3. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinde Risk Faktörleri

2.3.1. Cinsel Aktivite

Servikal kanserde genç yaşlarda seksüel ilişki, multipl seksüel partner ve seksüel yolla bulaşan enfeksiyonların risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Maddi olanaklardan bağımsız olarak tutucu görüşlülerde seksüel durum açısından serviks kanseri daha düşük miktarlarda görülmektedir. Serviks kanserinin sebeplerinde seksüel davranışların önemli bir etkinliği olduğunu yansıtan bir durumdur bu insidanstaki farklılık.

2.3.2. Multiparite

Multiparlarda hipertrofik serviksin silindirik epitelinin erken yassı epitel metaplazi geliştirmesi riski arttırdığında etkili olduğuna dair görüşler vardır. Tabi yine ilk cinsel ilişki yaşı ve ilk gebelik yaşı da serviks kanseri görölmesinde artmaya yol açabilecek diğer risk faktörleri olarak görölmektedir (9).

2.3.3. Sigara Kullanımı

Tar sigaranın metabolitlerinden olup ilk kez kanser ile bağlantısı olduğu gösterilen kimyasal maddedir. 1950’li yıllarda birçok yayında vajinal duş maddelerinde bulunan tarın serviks kanseri yaptığına dair veriler Amerika’da raporlanmıştır (10). Geçmişte sigara kullanımının artmış yassı hücreli serviks kanseri riski ile ilişkisi varken, serviks adenokarsinomu ile ilişkisi olmadığı yirmi üç epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta-analizde vardır (11). Kullanılan sigaranın miktarı ve ne kadar uzun süredir kullanıldığı ile birlikte risk fazlaşmaktadır. CIN3 oluşma riskinin CIN1 oluşma riskinden daha fazla olduğuna dair çalışmalar vardır. Bunun sigaradaki kanserojenlerin HPV etkinliğindeki hücrelerde neoplastik değişimi fazlaştırdığı ile ilgili olduğu düşünölmektedir. Sigara metabolitlerinden bir diğeri kotinin miktarı serviks mukusunda kandaki düzeyinden 44 kat fazla olduğunu gösteren çalışmalarda HPV16 ve HPV18 ile enfekte hücrelerde serviks kanser ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir.

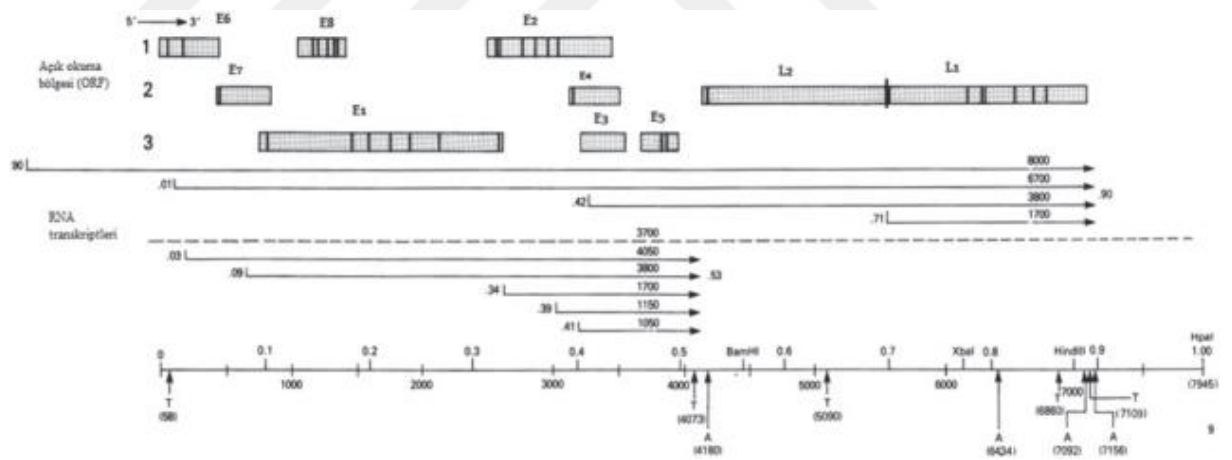
2.3.4. HPV

Vulvar, vajinal, anal neoplazilerin anlamlı bir bölümü ile aşağı yukarı tüm servikal neoplazilerde HPV etkinliğinden bahsedilmektedir. Skuamöz veya metaplastik epitelyal hücrelerini enfekte ederek etki eder HPV. Çift sarmal bir DNA virüs olan HPV her viral tipe özgü kapsidi vardır. 150’den çok alt tipi olan HPV’nin aşağı yukarı 40 tanesi alt genital sistem enfeksiyonuna yol açar.

Daire şeklindeki HPV genomunun sadece 9 tane tanımlanabilir açık okuma alanı vardır. Bir düzenleyici alana ek olarak DNA bakımı, replikasyonu ve

transkripsiyonuyla birlikte virüsün yaşam döngüsünün erken hareketlerini yöneten 6 tane ‘Erken’(Early) (E) geni bulunur. E genler skuamöz epitelin alt tabakalarında üretilir. Daha yüzeyel epitel tabakalarında eksprese edilen 2 tane ‘Geç’ (Late) (L) gen, majör (L1) ve minör (L2) kapsid proteinlerini kodlar. Yeni enfeksiyözlerin oluşumunun gerçekleşmesinde viral hayat döngüsünün geç dönemlerinde bu proteinlere ihtiyaç vardır. Ardı ardına olan HPV gen ekspresyonu, skuamöz epitel farklılaşması ile aynı zamanlı ve ona bağımlı meydana gelir. Bu yüzden viral hayat döngüsünün tamam olması, yalnızca tamamıyla intakt ve farklı hale gelmiş skuamöz epitel var olduğunda mümkündür. Bu yüzden HPV’nin in vitro olarak oluşturulması neredeyse imkansızdır. HPV virüsü litik değildir. Bu yüzden, enfekte etme potansiyeli enfekte hücrelerdeki deskuamasyonla ilişkilidir. Yeni enfeksiyonun başlaması, L1 ve L2 kapsid proteinlerinin epitel bazal membrana ve/ veya bazal hücrelere bağlantı kurmasıyla HPV viral partiküllerinin yeni konağa girmesine izin sağlanmış olur (27).

Şekil 2.5. HPV genetik yapısı



Serviks ve anal kanserle bağlantılı onkojenik HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 76, 82’dir (5). Tiplerin dağılımındaki değişme kanserin histolojik tipine göre değişir. Skuamöz hücreli karsinomda en sorumlu tutulan HPV 16 subtipi olup 18, 45, 31, 33 subtipleri de bunu takip eder.

Adenokarsinom da HPV 18 subtipi en sorumlu tutulanken bunu 16 ve 45’in benzer sıklıkta veya daha az şeklinde etkili olduğu tespit edilmiştir (12). Düşük riskli

HPV alt tiplerinden tip 6 ve 11 enfekte ettiği hücre genomuna entegre olmaz, CIN 1 ya da genital kondilomlara neden olur (13). Yüksek riskli alt tiplerden tip 16 ve 18 düşük dereceli lezyonlara neden olmanın dışında dirençli enfeksiyon, CIN 2-3 oluşumu ve invaziv kansere dönüşüm ile bağlantılıdır. Epidemiyolojik çalışmalar HPV'yi serviks kanseri oluşturma açısından düşük ve yüksek riskli olarak sınıflar. İyi huylu lezyonlar düşük riskli tipler ile bağlantılıyken, yüksek riskli tipler invaziv kanserlerin de içinde olduğu displastik lezyonlarla bağlantılıdır.

2.3.4.1. HPV ve Servikal Karsinogenez

İmmatür skuamöz metaplazi servikal transformasyon alanında olup HPV'nin hedef kısmıdır ve malign değişim için en yüksek riski taşıyan alandır. Bu alan epitelinin maturasyonunun fazlaşması maligniteye çevrilme olasılığını azaltır. Bu alandaki maturasyonun az olduğu süreçler fetal dönem, puberte ve gebeliğin erken dönemi transformasyon bölgesi metaplazisinin en aktif olduğu süreçlerdir (14). HPV skuamöz hücrelerde karakteristik farklılıklara sebep olur. Patognomik farklılıklar olarak diskeratoz ve koilositozdan bahsedilebilir.

Koilositoz için gerekli 3 kriterden en az birinin olması gereklidir; multinükleasyon, piknotik nükleus veya perinükleer sitoplazmik halo. Diskeratositler ise çekirdekleri koilositler ile aynı özellikteki kalın üç boyutlu gruplar halindeki hücrelerdir. HPV enfeksiyonunun 3 aşamalı bir süreci vardır.

1) Latent Dönem: HPV virüsü öncelikli olarak seksüel ilişki sırasında küçük travmaların en fazla olduğu stratum germinatumdaki bazal hücreleri enfekte olur. Virüs genomu kılıfından ayrılarak hücre çekirdeğine gelir ve konağın DNA'sına gelmeden burada sessiz olarak durur. Yaklaşık 3 hafta ile 8 ay arası olan bu dönem tespit edilmeden de yıllar süren bir şekilde de devam edebilir. Bu süreç sadece ultrasensitif PCR teknikleri ile tespit edilebilir ve morfolojik ve sitolojik kolposkopik bir bulgu tespit edilemez (15).

2) Subklinik Dönem: İmmun kontrolün yok olmasıyla virusun çoğalması ve büyüme faktörlerinin de etkinliğiyle bu döneme girilir. Bu evrede akantozis, epitel proliferasyonu, hiperkromazi meydana gelir. Subklinik döneme örnek olarak servikal intraepitelyal neoplaziler verilebilir. Stratum granulozumdaki koilositler bu dönemde

var olabilir. Bu dönemde sitoloji ve kolposkopi sonuçları pozitif görülebilir. HPV bu dönemde konak genomuna dahil olabilir ya da olmayabilir. Konak genomuna girse de girmese de anormal smear sonuçlarına sebep olup kolposkopik veri oluşturabilir. Kanser gelişimini önlemek için bu dönemde mutlaka hastaya tedavi uygulanmalıdır.

3) Klinik Dönem: Kondilomlar, premalign lezyonlar ve kanser oluşumu ile spesifik bir evredir. Tümör oluşabilmesi için genellikle virüs genomunun konak DNA' sına girmiş olması lazım. Bu entegrasyon E1 ve E2 zonlarında gerçekleşir. E2 bu şekilde aktivitesini kaybederek, E6 ve E7' nin aktive olmasına sebep olur. Bu da p53 ve RB tümör baskılayıcı genlerinin süprese olmasına ve kontrol dışı çoğalma ve malign değişime sebep olur (16). Viral E6 ve E7' nin bazal ve parabazal hücrelerde denge sağlanmayan şekilde ekspresyonu ile karsinogenez uyarılmış olur. Bu da epitelde farklılaşma basamaklarını bloklar ve yüksek dereceli displazilerde E6 ve E7 miktarı çok fazladır (17).



Şekil 2.6. HPV Karsinogenezi

2.4. Serviks Lezyonları

2.4.1. Serviksin Benign Lezyonları

2.4.1.1.) Serviks Enfeksiyonları

Akut ve kronik serviks enfeksiyonları yetişkin çağdaki kadınların %50'den fazlasını etkileyen en fazla görülen jinekolojik hastalıklardandır. Bu enfeksiyonları akut servisit, birçok aerob ve anaeroblar, birçok türde piyogenikler, gonokoklar oluşturur. Son dönemlerde klamidy enfeksiyonu da bu konuda ön plana çıkmaktadır. Akut vajinitten sonra ikincil olarak candida, trichomonas ve gardnerella vaginalis ilişkili de enfektif durumlar oluşabilir. Akut servisitte histolojik açıdan bakıldığında stromada yayılmış ödem, PNL yayılımı ve çoğunlukla odaklar halinde mukozal kayıplar olur. Kronik servisit daha ziyade histolojik bir tanıdır. Neredeyse tüm multiparlarda ve çokça nulliparlarda olur. Dokuda plazmositler ve mononükleer hücrelerin yanında, nadir polimorfonükleer lökositlerin meydana getirdiği yayılmış epitel altı iltihabi hücre infiltrasyonu oluşur. Serviks enfeksiyonlarında kokan pürülan bir akıntı, kırmızı, ödem yapmış serviks ve collum hareketleri ağrılı, cinsel ilişki sırasında ağrı, temas sonrası kanama, servikal kültür, servikal smear ve kolposkopi sonuçları önem arz eder (18).

2.4.1.2. Kondilomlar

Oluşumunda HPV tip 6 ve 11'in etkin olduğu iyi huylu ekzofitik oluşumlardır. Bu oluşumlarda görülen koilositik farklılıklar çok katlı yassı epitelde akantoz, papillamatoz nükleer büyüme, nükleer membran düzen bozuklukları ile hiperkromazidir (19).

2.4.1.3. Serviks Polipleri ve Kistleri

Servikal en fazla görülen tümör oluşumu poliplerdir. Hakiki bir neoplazmdan ziyade, endoservikal mukozadaki epitel ve substansiya propriyasıyla beraber bölgesel hiperplastik proliferasyonları olarak kabul görür. Polibin stroması gebelikle desidual farklılaşma yaşayabilir.

Çok az sıklıkla rastlanabilecek olan endoservikal stromanın fazla desidualizasyonu, endoserviksten polibe benzer bir eklenti meydana getirebilir,

bunlara desidua polipleri ismi verilir. Bu oluşumlar gebelik sırasında kanamaya yol açabilir ve abortus meydana gelebileceği ile ilgili yanılsmaya düşürebilir.

Endoservikal poliplerde çoğunlukla ince bir sapçık bulunur, bu sapçığı yani pedikülü döndürerek polip rahatlıkla yerinden ayrılabilir (20). Serviks kistlerinden en fazla görüleni Nabothi kistidir. Küçük retansiyon kistleri olan Nabothi kistleri servikal kriptik kenarlarının travma, fibrozis ve dökülen bir epitel topluluğu ile dolmasıyla meydana gelir. Çok doğum yapmış kadınların büyük kısmında vardır. Mukus içeriği bulundurup, silindirik epitelle kaplıdır. Serviksin diğer kistlerinden embriyolojik kalıntı kistleri ve endometriyotik kistler örnek verilebilir (21).

2.4.1.4. Serviks Leiomyomları

Uterustaki tüm myomlarının aşağı yukarı %8'i serviks kökenlidir. Makroskobik ve mikroskobik bakıda korpusta oluşanlara yakın niteliktedir. Serviksin tek tarafa büyümesine sebep olur ya da servikal kanaldan dışarı çıkar (vajene doğan myom diğer adıyla). Yakın organlara bastırarak kabız kalma, idrar sıklığında artış ve retansiyon benzeri bulgulara sebep olur, gebelikteki distosiye de sebep olabilir.

2.4.1.5. Serviks Erozyonları

Rutinde olmaması gereken yerde silindirik epitelin olması halidir. Güncel haliyle eritroplaki veya ektopi ifadeleri daha sık kullanılıp uygun görülmektedir. Enfeksiyon ına karşı çok katlı yassı epitele göre daha az dayanıklı olan silindirik epitelde ikincil enfeksiyonlar görülebilir.

2.4.1.6. Serviks Lökoplakisi

Sınırları belirgin beyaz bölgelerdir. Keratoz etkisiyle meydana gelir ve gözle görülebilir. Yaygınlıkla sebebi bilinmez, ancak süreklileşen yabancı cisim teması, HPV enfeksiyonları ya da skuamöz neoplazi etkisiyle meydana gelebilir.

2.4.2. Serviksin Premalign Lezyonları

2.4.2.1. Tanımlamalar ve Sınıflamalar

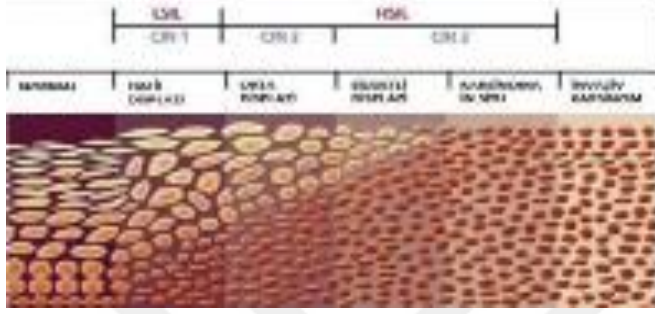
Global çapta kadınlarda görülen en önemli kanser, serviks kanseridir (22).

Serviks kanserinde günümüze doğru oluşum sıklığındaki azalma Dr. George Papanicolaou'nun vajinal smear ile serviks kanser tanı tespiti ve 1943 yılında Papanicolaou (Pap) smearin jinekoloji rutinine geçmesi etkinliğiyle olmuştur (23).

Servikal invaziv kanserin prekanseröz lezyonların alt yapısıyla oluştuğunun tespitiyle birçok klinik ve histopatolojik çalışmalarla bu zamanlamayla ilgili veri düzeyinde fazlalaşma olmuştur. Noninvaziv lezyonlara 1900 yılında Dr. Thomas Stephen Cullen'in ilk kez vurgu yapmasıyla meydana gelen süreçte, bugün kullandığımız tanımlamaların ve tanımlar oluşmuştur. Displazi ifadesinin serviks epitelinin tabakalarını farklı seviyelerde reaksiyone eden atipik invaziv olmayan epitel farklılaşmaları şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Nükleer atipi, mitoz ile hücredeki düzen bozuklukları skuamöz epitelin alt 1/3'ündeysen hafif, orta 1/3'ündeysen orta, üst 1/3'ündeysen ağır displazi olarak tanımlanır (24).

Displaziler ile karsinoma in situ, kanserin ardı ardına birbirini takip eden ilerleme basamakları olduğu ve tümünün servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) tanımlaması ile değerlendirilmesi uygun görülmüştür (25). Bu durumda CIN1 hafif, CIN2 orta, CIN3 ağır dereceli displazi ayrıca CIN3 karsinoma in situyu da ifade eden sınıflamayı oluşturur (62).

Şekil 2.7. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinde Sınıflama



Preinvaziv lezyonlar kendiliğinden gerileyebilir, fazlaca zaman sabit kalabilir ya da yüksek dereceli displaziye dönüşebilir. Bunlar dışında CIN derecesi ile invaziv kansere evrilme riski çok az bir bölümündedir (26).

Normal ya da iyi huylu farklılıkların “sınıf 1”, invaziv kanser olasılığı olanların “sınıf 5” olarak tanımlandığı esas, dört ya da beş dereceli Papanicolaou sitolojik sınıflaması; hafif, orta, şiddetli displazi ve karsinoma in situ ifadelerini kullanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve CIN ifadesini süreç içerisinde Amerika’da Bethesda sınıflama sistemi almıştır.

Preinvaziv lezyonların sitolojik sınıflamasında kullanılan Bethesda sistemi, 1988’de Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü’nün Maryland’da organize ettiği toplantı sonrası 2001 yılında güncellenmiştir. Revize olan Bethesda sisteminde skuamöz hücre anormalliği, önemi belirgin olmayan atipik skuamöz epitel içi lezyonlar (ASCUS), dışlanamayan yüksek dereceli lezyon (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitel lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitel lezyon (HSIL) ve skuamöz hücreli karsinom olarak tanımlanır. Glandüler epiteldeki patolojiler önemi belirgin olmayan atipik glandüler hücre (AGC), neoplastiğe dönüşme yolunda olan atipik glandüler hücreler, endoserviksteki adenokarsinoma in situ (AIS) ve adenokarsinoma tanımlamalarıyla ifade edilir.

2.4.2.2. Risk Faktörleri

Servikal intraepitelyal neoplazilerin meydana gelmesinde etkili çok sayıda risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri 3 başlık altında toplanabilir. Bunlar demografik, yaşam tarzı ve tıbbi olarak ifade edilebilir. Demografik içerisinde ırk (Latin Amerika ülkeleri), sosyoekonomik durum bozuklukları ve yaşın fazla olması düşünülebilir. Yaşam tarzı içerisinde seksüel aktivitenin genç yaşlarda başlanmış olması, multipartner ilişki durumu, sigara, beslenmedeki yetersizlikler yer alır. Tıbbi risk faktörlerinde ilk akla gelecek olan HPV olup seksüel yolla bulaşmış enfeksiyon hikayesi, dışardan alınan hormonlar (kombine oral kontraseptifler), doğum sayısı, immun sistemi baskılayan durumlar ve uygun olmayan taramalardır (27).

Bütün servikal neoplazilerde farklılaşan fakat manalı bir bölümünün meydana gelmesinde temel olarak HPV'nin etkili olduğu net olarak ifade edilmiştir.

Fakat HPV'li hastaların çoğunluğu yüksek dereceli serviks lezyonu ya da malign bir durum oluşturmadığından, HPV'yi bu anormalliklere sebep olmasıyla ilgili yalnız başına sorumlu tutulamaz. Yaşın ileri olması, kişinin sigara kullanımının olması nitelikli olarak servikal neoplazi oluşumu açısından bağlantılıdır (28,29).

Tanımlanan yüzden fazla HPV tipinin aşağı yukarı kırk tanesi seksüel yolla bulaş göstermekte, anal ve genital alana yerleşmekte ve kötü huylu değişikliklere sebep olma durumuna neden olmaktadır (30).

HPV'nin düşük ve yüksek riskleri tipleri olup bu tipler enfeksiyonun semptomatik belirtilerini ve virüsün kanserojenik gücünü (yüksek ve düşük) belirler (31).

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

Tablo 2.1. HPV Risklere Göre Tipler

Düşük riskli tipler yani HPV tip 6, 11 gibiler konakçıya bağlanmazlar ve yalnızca CIN 1 ve benign genital kondilomlara sebeptir. Genel bir ifadeyle

bakıldığında, HPV tip 6 ile 11 CIN 1'in yüzde onunu ve genital kondilomların yüzde doksanını meydana getirmektedirler (32).

16, 18, 31, 33, 45, 52 ile 58 gibi yüksek riskli tipler, yüksek dereceli lezyonlarla (CIN 2,3) ve devamında invaze olan onkojenik duruma dönüşmeyle oldukça fazla şekilde bağlantılıdır. Bunlardan HPV 16, 18 en fazla kanserojenik özelliğe sahip olanlardır. CIN 1 lezyonlarının yüzde yirmi beşinde, CIN 2 ve 3 lezyonlarının yüzde elli -altmışında ve bütün servikal kanserlerin yüzde yetmişinde mevcuttur (33).

Premalign lezyonlar ve onkojenik durumlar ile HPV tip 16 arası bağlantı diğer HPV tipleri ile kıyaslandığında daha yüksek düzeyde bir bağlantıyı içerir. Yapılan bir çalışmada CIN 3 ve malignitenin HPV tip 16 ile olan riski (yüzde otuz-kırk) diğer yüksek riskli tiplere (yüzde sekiz-on) kıyasla daha fazladır (34).

HPV tip 18 de korelasyonsuz fazlaca kanser ihtimali oluşturduğu tespit edilmiştir. HPV tipleriyle ilgili yapılan bir çalışmada CIN 3 ya da kanser ihtimalinin HPV 18 pozitif olup sitolojisi negatif olan bir hastada, HPV 16, 18 negatif olup diğer yüksek riskli alt tipleri pozitif olanlarla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (33).

CIN 2-3 lezyonları genellikle tipik bir şekilde 25-35 yaşındaki bireylerde tespit edilip teşhis konulabilirken, invaziv kanser 40 yaş sonrası ve tipik bir şekilde CIN 2-3 lezyonlarının tespitinden yaklaşık 8-13 yıl sonra tanı alır (35).

HPV pozitif olmanın ve sigara kullanımının premalign servikal lezyonlar ve servikal malignite oluşumunda ciddi bir etkisi vardır. HPV enfeksiyonu olmayıp smoker olmayanlarla kıyaslandığında, yapılan bir çalışmada yalnızca smoker, yalnızca HPV pozitif ve hem smoker hem de HPV pozitif olanlarda CIN 2-3 ihtimalinin aşağı yukarı 2 kat, 15 kat, 66 kat olabileceği tespit edilmiştir (36).

Smoker olmaya vakit ilerledikçe olan maruziyet premalign servikal lezyonların oluşma ihtimaliyle önemli ölçüde ilişkilidir. HPV enfeksiyonu olan bireylerde yapılan bir çalışmada smoker olanlarla olmayanların servikal kanser ihtimali kıyaslandığında smokerların iki ile dört kat arası daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (37).

Doğum kontrol haplarının kronik alım zamanının olması, HPV enfeksiyonu olanlarda servikal kanser ihtimalini yükselten bir uyaran olduğu tespit edilmiştir (38).

Bununla beraber, doğum kontrol hapi alımı, sebep olan bir durum olmasından daha çok HPV'ye temas etmiş olmanın bir ifadesi olduğu görüşü vardır. Doğum kontrol haplarının alımının durdurulmasıyla servikal kanser ihtimali düşer ve 10 yıl gibi bir sürede smoker olmayanlardakine benzer şekilde en baştaki olasılığa dönüşür. Fakat oral kontraseptiflerden progesteron hakim olanların uzun süreçlerde alınması durumunda serviksin kolumnar epitelinin adenomatöz hiperplaziye dönüştüğü ve bu dönüşümün en az endometriyal hiperplazi kadar tehlikeli olduğu tespit edilmiştir (39,40).

Doğum sayısının fazla olmasının, serviks malignitesi ihtimaliyle bağlantılı olduğu fikri mevcuttur. Hamile bireyin immun bağışıklığının baskılanması, serviks epitelindeki hormonal farklılaşmalar ve normal spontan doğumlarla ilişkili fiziksel irritasyonlar serviks neoplazilerinin oluşumuyla bağlantılı olduğu fikri mevcuttur (41).

2.4.2.3. Tanı Süreci

Serviks malignitelerinin ilk önce premalign olduğu bir döneminin olduğu bilindiği için, serviks premalignitelerinin geniş bir çerçevede ilk dönemde tanınıp tespit edilmesi çok büyük önem arz eder. Milli bir tarama sistemi kullanan ülkelerde premalignlerin ilk dönemde tespit edilip iyileştirilmesiyle, servikal malignitelerin oluşum sıklığı ve ölümcül etkisinde büyük ölçüde azalmalar olmuştur. Serviksin intraepitelyal lezyonlarını diğer tanılarla ayırımını yaparken genelde semptom vermediği ve kendi kendine yapılan bir gözle bakma halinde görülmediği akılda tutulmalıdır. Bu noktada garip olan servikal lezyonların en benignenden en malignine baktığımızda, yani kondilom ve invaze malignite inspeksiyonda görülebilir. Burdan yola çıkarak gözle görülebilen tüm serviks lezyonları, hatta daha ziyade ülserler, erozyonlar veya lökoplakilerin histopatoloji değerlendirilmesi gerekir (26).

2.5. Sitolojik Değerlendirme

Serviks premalignleri taranırken global çapta temel kullanılan test Papanicolaou (Pap) Smear testidir. Serviks içi kanaldan soyulan normal ve/veya

birçok etken sebebiyle farklılığa maruz kalmış hücrelerin bir fırçayla sürüntüsünün alınıp mikroskop altında değerlendirilerek serviks sitolojisi hakkında fikir vermesidir. Bu yöntem örnek alınması amaçlanan dokuya kötücül bir etki oluşturmada seri ve basit bir şekilde tarama yapılmasını sağlar. İyi huylu kötü huylu farklılığının değerlendirilmesi hakkında imkan verir. Bu testin duyarlılık durumu yüzde elli yedi olup, özgüllük durumu yüzde yetmiş altı, yalancı negatif olma durumu ise yüzde on ile otuz beş arasındadır. Bundan dolayı tanı şekli olmasından çok tarama şekli olarak kullanılır.

Testin en uygun yapılma dönemi regl harici olmalıdır. Ayrıca smear alınmadan en az 24-48 saat evveline kadar seksüel vajan ilişki olmamalı, vajan içi yıkanmamalı, vajan tamponu, doğum kontrolü önleyici krem veyahut hap uygulanmamış olması gerekir. Fakat smear sebebi bilinmeyen enflamatuvar haller ya da kanama sebebiyle katıyen sonraya bırakılmamalıdır, çünkü bu tarz durumlar servikal ya da diğer genital sistem maligniteleri için bir bulgu olabilir (42).



Şekil 2.8. Servikal Sitoloji Alımı

Zaman ilerledikçe birçok sitolojik değerlendirme mekanizmaları birbirlerinin yerine geçmiştir. Normal ya da iyi huylu farklılaşmaların “sınıf 1”, invaze olmuş malignite olası durumu taşıyanların “sınıf 5” olarak değerlendirildiği özgün, 4 ya da

5 basamaklı Papanicolaou sitolojik sınıflaması; hafif, orta ya da şiddetli displazi ve karsinoma in situ ile ifade eden Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması ve de CIN terim ifadesiyle son olarak Amerika’da Bethesda sınıflama sistemine yerini bırakmıştır. Tabloyla sitolojik sınıflama yöntemlerinin kıyaslaması verilmiştir.

PAP	PAP 2005 Sınıflaması	Bethesda 2001 Sınıflaması
0	Değerlendirilemeyen a- Teknik nedenlerle çalışılmamış b- Çalışılmış ancak değerlendirilememiş.	Değerlendirilmeye uygun değil a- Örnek reddedilmiş/çalışılmamış b- Örnek çalışılmış ve bakılmış ancak epitel anormalliklerini değerlendirmek için uygun değil
I.	Normal, yaymalarda yaş ile uyumlu hücresel görünüm mevcut; epiteliyal değişiklikler olmaksızın minor inflamasyon; metaplazi	
II.	İnflamatuvar, rejeneratif, metaplastik veya dejeneratif değişiklikler; normal endometrial hücreler. Hiper ve parakeratoz; HPV ile ilişkili değişiklikler (belirgin nukleus değişiklikleri olmaksızın); atrofik hücre görünümü (otoliz ile birlikte)	İntraepitelial lezyon veya malignite açısından negatif; LSIL
III.	Daha ciddi inflamatuvar ve/veya dejeneratif ve/veya atrofik değişiklikler (CIN3 veya invaziv karsinom ekarte edilemez)	ASC-US ASC-H
IIID	CIN 1	LSIL
	CIN 2	HSIL
IIIG	Anormal endoservikal veya endometrial gland hücreleri (Şüpheli proliferatif veya neoplastik değişiklikler)	AGC
IV.	CIN 2 CIN 3 AIS	HSIL AIS
V	Muhtemel invaziv skuamöz hücreli karsinoma, servikal adenokarsinoma veya diğer malign tümör hücreleri	Skuamöz hücreli karsinom; adenokarsinom (endoservikal, endometrial, ektrauterin, NOS); diğer malign tümörler.

Tablo 2.2. PAP ve Bethesda Sınıflamaları

Serviks sitolojik değerlendirme yöntemlerine benzer şekilde serviks kanser tarama yöntemleri de zaman içinde gelişmiş, güncel durumda daha kapsayıcı ve de delillerle ispatlanabilir hale gelmiştir. Ergenlerde sitolojideki normal dışı durumlar yaşı ileri olanlara kıyaslandığında daha fazla olduğu fakat serviks malignitelerine dönüşme ihtimalinin daha düşük olduğu görülmüştür. Son oluşturulan rehberlerde yaşa bağlı durumlar ve HPV bağlantılı oluşan durumlar değerlendirilmiştir (43).

Serviks malignitelerinin taramalarında en güncel rehber Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ile 2016’da yayına sürülmüştür (44).

ACOG Kriterleri

- Geçmiş dönem cinsel hayat önemsenmeden bütün taramalar 21 yaşta başlanır ve bu yaşa gelenler senelik muayene ve Pap smear yapılmalıdır.
- Hastanın HIV benzeri sistemsel bir hastalığı olduğunda ya da immün baskılayıcı durumunda 21 yaşa kadar beklenmez ve cinsel aktif olunmasıyla tarama sistemine dahil edilmelidir. Bu grupta senelik smear ve HPV uygulanmalıdır.

- 21-29 yaş arası kişilerde 3 senede bir sadece smear değerlendirmesi uygulanmalıdır.
- 30 yaş üstünde 3 senede bir smear ya da 5 senede bir smear ve HPV değerlendirilmesi uygulanmalıdır.
- 30 yaş üstünde geçen 10 senelik zamanda iki defa negatif smear ve HPV ya da üç defa negatif smear görüldüğünde taramalar 65 yaşta bitirilebilir. Bu süreçte malignite ihtimali olabildiğince azdır.
- Yüksek seviyeli displaziler ile daha yüksek seviyeli lezyon hikayesi olmayanlarda ya da normal olmayan tarama hikayeleri, sigara kullanma hikayesi, daha önceden HPV nedeni hastalık, immun baskılayıcı bir hastalığı olmadığında taramalar 65 yaşında bitirilebilir.
- İyi huylu hastalık nedeniyle total histerektomi operasyonu olanlarda tarama bitirilebilir. Ancak supraservikal histerektomi operasyonu olanlarda serviksin var olması nedeniyle tarama sürdürülmelidir.
- Histerektomi olmuş, fakat CIN 2-3 öyküsü olanlarda tarama CIN 2-3 tedavisi ardından en düşük ihtimalle 20 sene kadar sürmelidir.

Pap smearin uygulanmasının servikal malignitelerin taranması, erken tespiti ve iyileştirilmesinde aktif bir görev almasına rağmen, sahte negatiflikle ilgili verdiği değerlerden dolayı güncel yöntemlerin gelişmesine gereklilik olmaktadır. FDA' nın onayladığı birden fazla sıvı temelli teknik vardır (42).

2.6. Kolposkopi

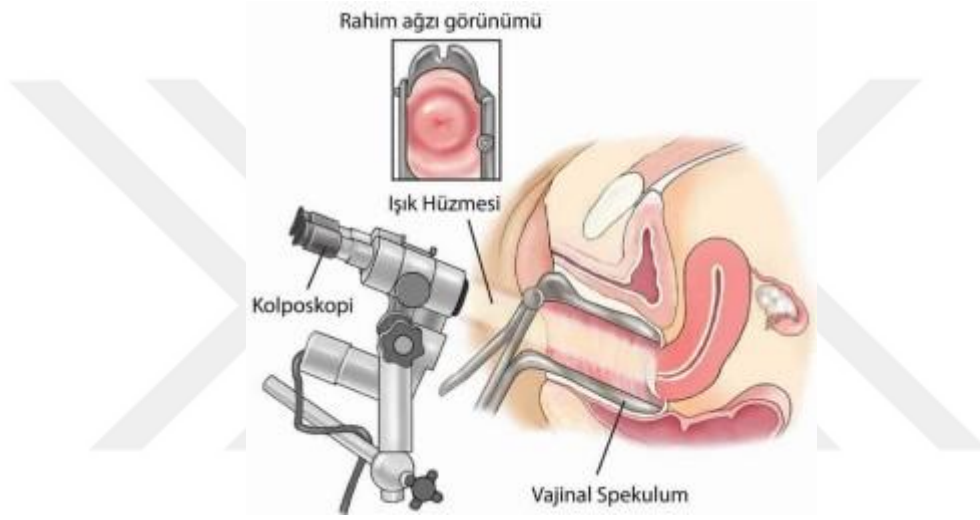
Servikal incelemenin irdelenmiş bir şekilde yapılmasını sağlayan ve poliklinikte gününbirlik yapılabilen bir tekniktir. Bu teknikle ilk hedef, premalign ya da malign lezyonların kolposkopi ile alınan örneğin erken süreçte tespit edilip sonrasında da nasıl takip edileceğine olanak sağlamaktadır. Normal dışı serviks sitoloji neticesi olan bireyin sonraki basamak değerlendirilmesinde kullanılması uygundur (45).

Uygulama kolposkop ismindeki mobil bir sistemle organize olan 2-40 kat büyütme imkanı olan optik bir cihazla olur. Servikal alana direkt ya da lugollü solüsyon ya da %' 3-5'lik asetik asitli solüsyon aracılığıyla bakılması sağlanır.

Bu uygulama, kanseröz ve prekanseröz epitelin, kolposkopi aracılığıyla tespit edilebilen hatların belirlenmesi, rengi ve damarsal yapılar açısından özel gözle görülür yapıların olduğu düşüncesi üzerine kuruludur.

Epitele olan kolposkopik bakıştaki geliştirilmiş bakış sayesinde, normal ile normal olmayan alanların farkını gözetme ve de açılendirılan parça alma becerisini daha yüksek seviyelere çıkarır (46).

Bundan dolayı servikal prekanseröz lezyonlar ile servikal malignitelerin taraması değil de tespiti sağlayıp tanı koymamızı sağlar.



Şekil 2.9 Kolposkopi Uygulaması

Kolposkopik

değerlendirmede transformasyon alanının (TZ) görülüp görülememesine göre 3'e ayrılır;

Tip-1 Transformasyon Zone: Ektoservikstedir ve tamamen hudutları vizualize edilebilir.

Tip-2 Transformasyon Zone: Aslen ektoservikstedir fakat endoserviks kanalına devam eder ve görülmeye devam eder.

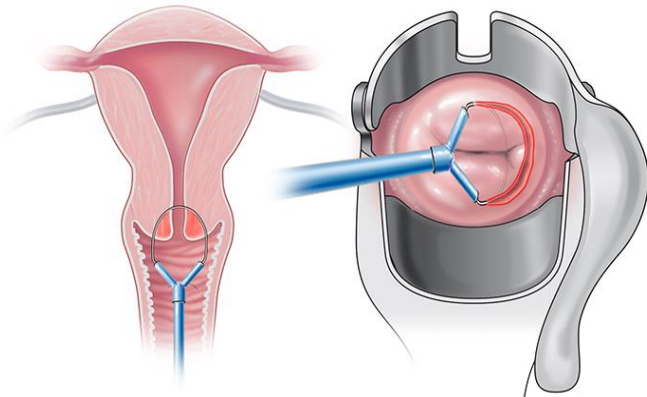
Tip-3 Transformasyon Zone: Eksik olan bir kolposkopik değerlendirme denilerek kabul görüp anormalliği anlamak adına endoservikal alan küretajı ile parça alınması uygun bir seçenek olabilir.

2.7. LEEP

Serviksin premalignlerinin hem tespit hem de iyileştirilmesinde güncel olan en uygun yöntemdir. İletken olmayan bir ucun üstünde duran ve içerisi elektrik akımını ileten ince bir tel halka şeklindeki koter aracılığıyla serviks ağzından direkt dokuyu keser ve koagülasyonunu sağlar.

Endoservikale doğru gidenler de olmak üzere yüksek seviyeli serviksin intraepitelyal neoplazileri lokal anestezi etkinliğiyle işlemin yapılabilmesi nedeniyle gününbirlik yatış yapılmasına gerek olmadan tedavi sağlanması sayesinde önde gelen iyileştirici teknik olarak yerini almıştır. Bu yöntem sayesinde hem serviksin premalign dokusunun histopatolojik tanısı hem de bu dokunun alınması işlemi sağlanmış olur. Bu sayede serviksin intraepitelyal lezyonlarının tespiti ve iyileştirilmesi, servikal alanın işlevselliği ve görünüm itibarıyla olduğu gibi kalacak şekilde kalması gerçekleşmiş olur (47).

LEEP uygulanmış hastalara yapılan çalışmalarda kalan ya da tekrarlayan durum şeklindekilerin yüzde 5 ve 30 bandında farklılaşan olasılık ihtimali vardır. Bundan dolayı riski yüksek olan intraepitelyal lezyonların servikal malignite oluşturma ihtimali düşünülerek, LEEP işlemi uygulananların öncelikli takibe alınması ve tedavi alması gereklidir (48).



Şekil 2.10. LEEP Uygulaması

2.8. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin İncelenmesi

Parça alınarak tespit edilmiş serviksin intraepitelyal neoplazilerine bakışla ilgili kanıtlarla işlev gören rehberler, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) sayesinde oluşturulmuştur (49).

Bir hastanın maligniteye ilerlemesi daha çok yaş ve CIN seviyesi ile bağlantılıdır. 25 yaşından genç olanların serviks kanseri olma olasılığı 25 yaşından yaşlı olanlara oranla daha azdır (50,52).

Yaş ve CIN seviyesi gibi ilerleyişle alakalı nedenler dışında kişide HPV olması ve HPV' nin tipi, servikal intraepitelyal neoplazi teşhisi almadığı dönemdeki sitoloji değerlendirmesi de ilerleyişle alakalıdır. Bundan dolayı ASCCP' nin servikal intraepitelyal neoplazi süreçleriyle alakalı fikirleri, bu durumları da düşündürmektedir (49,53).

Gençlerde düşük serviks kanseri olasılığı, senelik 20-24 yaş aralığında 1,4 / 100,000 ve 25-39 yaş aralığı 5,9-14,2 / 100,000 oranları olduğu Amerika Birleşik Devletleri (1999-2008) verileriyle güçlenmektedir (54).

Aşağı yukarı CIN ve serviks malignitelerinin tamamının HPV' eyle ilişkilendirilmesi ve genç nüfusta HPV' nin fazla görülmesine rağmen, HPV ve bununla ilişkili serviksin intraepitelyal neoplazileri genellikle kendi kendine geriler. Örneğin, 18-29 yaş aralığında 2065 kişiyle oluşturulan kohort çalışmasında, yeni tanı almış, yüksek olasılıklı HPV tipleri olanların % 61' inde 1 senelik takip sonucunda negatifleştiği görülmüştür (51,55)

CIN seviyelerine bakıldığında; CIN1, kötü huylu tümörlere dönüşme oranı daha az ve de iyileşme ihtimali daha fazla olan düşük dereceli servikal intraepitelyal

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

neoplazilerdendir. (56,58)

Tablo 2.3. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin Süreçleri

Sürecin değerlendirilmesinde iki temel yaklaşım vardır. Birincisi gözlem (serviks sitolojisi, HPV testi ve/veya kolposkopi), ikincisi ise serviks transformasyon alanının eksize edilmesi ya da ablasyon tedavisi uygulamasıdır. Bu iki yaklaşım süreçlerin değerlendirilmesine göre farklılık gösterir.

Hastalardan 25 yaşından büyük olanlar:

Yeni tanı almış CIN 1 ve daha önceden önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), düşük seviyeli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ya da yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon ekarte edilemez atipik skuamöz hücrelerde (ASC-H) tedavi yerine gözlem tavsiye edilir. Bu lezyonların aşağı yukarı yüzde doksanı ya negatifleşecek ya da CIN 1 olarak devam edecek ve bu profildeki kişileri morbidite içeren bir uygulama sürecine dahil etmeyecek. Bu hastaların değerlendirme süreci bir yılda serviks sitolojik değerlendirmesi ve HPV testi ile sağlanır. Fakat uzun süreli takiplerde daha karmaşık şartlar olabilecekler için fertilite süreçlerini bitirmiş ve ileri dönemlerde oluşabilecek gebeliğe dair sorunlardan yana sıkıntısı olmayan bazıları için gözlemlemek yerine tedavi edici süreçleri düşünmek şeklinde ilerlenir. Birtakım CIN 2'lerin yaklaşık %43'ünde gerileme olması nedeniyle, ileride gebelik düşünenlerde ve tedavi uygulandığında muhtemel gebelik ile ilgili komplikasyonlardan duyulan şüphesi olan genç profilde de CIN 2'de gözlemlemek bir yaklaşım olabilir fakat tedavi seçeneği önerilebilir. Ama muhtemel CIN 1'in 2 yıl kalması halinde ya da daha önceden de CIN 2 gelmiş olanlarda tedavi düşünülmelidir. CIN 3'te, spontan geriye gitme olasılığı %32 ve tedavi uygulanmadığı halde %12-40'la invaze olmuş maligniteye dönüşür (57,59). CIN 3 ile kıyaslandığında CIN 2'deki ilerlemenin daha yavaş olmasının değerlendirmesinde CIN 2'ye sebep olan HPV tiplerinden 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 kaynaklı olma ihtimalindendir.

CIN 3 ise HPV alt tiplerinden 16 ve 18 ile daha ilişkilidir ve bu tiplerde malignite bağlantısı vardır (60). Bundan dolayı CIN 2 ve CIN 3 olanlar ve bunların rezidü ve tekrarlayanlarda eksize etme veya ablasyon ile iyileştirilmesi lazımdır. Bu durumlarda gözlemlemek önerilmez. İlk tedavi yöntemi olarak da bu hastalara histerektomi önerilmez (61).

Hastalardan 25 yaşından küçük olanlarda:

CIN 1 ile öncesinde ASC-US, LGSIL, ASC-H ya da HSIL olanlarda tedavi uygulamak yerine gözlemleyerek takip etmek daha uygun olarak görülmüştür. Bu yaş gruplarında, kalıcı olmayan HPV enfekte durumu sıkça görülür ve bu durumdakilerin maligniteye dönüşme ihtimali azdır. Bu grubun takip süreci, daha önceki sitolojik sonuçlarla ilişkilidir. ASC-US ve LSIL’ de sitolojik örneklemeye senede bir kez şeklinde yenilenmelidir; ASC-H’de sitolojik örneklemeye yenilemesi ilk ve ikinci senede olmaktadır. CIN 2 için ise tedaviyle yaklaşım ya da gözlemleyerek olan yaklaşım uygun görülebilir. Birçok hasta da tedavi etmek yerine gözlemlemek önerilendir. Bu yaş grubunda, lezyonun aşağı yukarı %60’ı 2 sene içerisinde geriye gidecektir ve serviks malignitelerine dönüşme ihtimali, ileride oluşabilecek kötü obstetrik sonlanmalar ihtimalinden daha azdır. Takibe alma hali öncelikli olarak 6 ve 12. Aylarda sitolojik örneklemeye ve kolposkopi uygulamasından meydana gelir. CIN 3’te ise tedavisel yaklaşımlar uygundur. Gözlemlemek uygun görülmez. CIN 1 olup gebe olan kadınlarda doğumun ardından kolposkopi ile tekrar incelemek uygundur. İnvaze olan serviks kanseri şüphesi barındırmayan CIN 2 ve CIN 3 olup hamile olan kadınlarda, hamilelik boyunca her 3-6 ayda bir kolposkopi ve sitolojik örneklemeye ile takip edilebilir ya da gebelik sonlanana kadar ki döneme bırakılabilir. Lezyonel görüntüde olumsuz bir hal alma durumu ya da sitolojik değerlendirmede invazyon düşüncesi oluşursa biyopsiyel örneklemeye yenilenir. Küret yardımıyla endoserviks ile endometriyal dokudan örnek alma uygulanamaz. Tedavisel yaklaşım yalnızca invaze bir durumdan şüphe varsa uygulanır (36).

2.9. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin Tedavi Yaklaşımları

2 ana tedavi şekli uygulanmaktadır. Serviksin intraepitel neoplazisinde tedavi şekillerinde hedef, düzelme ihtimali olanların fazla tedavi edilmesinden sakınarak, invaze olan malignitelere dönüşümü engellemektir. Riski düşük olan lezyonlarda gözlemlemek makulken, riski yüksek olanlarda eksize etme ya da ablasyon içeren bir prosedürle tedavi süreci uygun görülür. Bu uygulamalardan bir tanesi, lezyone olan alanın cerrahi prosedürle eksize edilmesi olup, diğer seçenek lezyone olan alanın tahribe olduğu ablasyon şeklindedir (16).

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

Tablo 2.4. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinin Tedavisel Yaklaşım Nedenleri

Eksizyon tedavileri serviksin konizasyonu ile halka elektrocerrahi eksizyonu yöntemi (LEEP) şeklinde isimlendirilir. Ablasyon tedavileri içerisinde CO2, kriyoterapi, lazer ve termal ablasyon yer alır.

Histerektomi, servikal intraepitelyal neoplazilerde ilk tedavi yöntemi olarak uygun görülmez, fakat eksizyonel ya da ablatif tedaviler ile tam olarak iyileşmeyen ya da nüks eden servikal intraepitelyal neoplazisi olanlarda uygulanabilir bir yöntemdir.

Ablasyon seçeneği eskiden oldukça yaygın uygulanmış fakat şimdilerde ününü yitirmiştir. Ablasyon seçeneği eksizyon uygulamalarına kıyasla, serviksin lezyonel alanında hasar oluşturduğundan patolojiye örnek oluşturmaz. Bundan dolayı, ablasyon teknikleri tedavi edicidir fakat tanıda bir kıymeti yoktur. Sadece histolojik, patolojik ve de kolposkopta iyi değerdendirilmiş, bütün hudutları görülebilen ve invaze malignitelerin ekarte edildiği spesifik gruba özeldir. Bundan dolayı ablasyon seçeneği kolposkop incelemesi, endoserviksin sitolojik değerdendirmesi ya da doku numunesi değerdendirildikten sonra uygulanmalıdır. Eksize edilerek uygulanan tedavi prosedürlerinin faydası histolojik ve patolojik değerdendirme için örnek sağlanması ile cerrahi hudutların nasıl olduğunun incelenebilmesidir. Eksizyon seçenekleri içerisinde LEEP yöntemi günümüzde en fazla kullanılan eksizyon tedavi prosedürü olarak var olmuştur. Histolojik ve patolojik örneklemeleri konizasyon ile kıyaslandığında LEEP prosedüründe normal servikal doku alanı daha az eksizyon ile alınmış olarak görülmüştür. Ayrıca servikal yetmezliğe yol açma, enfekte durum oluşturma, kanama gibi komplike haller de daha düşük miktarda gözlenir (62,63). İlave olarak soğuk bıçak ya da lazer yöntemleri LEEP'e kıyasla daha fazla alan içeren doku çıkarır (64).

LEEP yöntemi, günübirlık bir müdahale odasında rahatlıkla uygulanabilir. Konizasyon daha ziyade ameliyathane ortamında uygulanan bir yöntem olması nedeniyle, uygulaması daha güç olur. Ama uygulama şeklinden dolayı alınan örneğın sınır bölgelerinde termal bir zarara neden olmaz. Bu durum histopatolojik değerdendirmede cerrahi sınır pozitifliği durumları için bilhassa önemlidir. Konizasyon yönteminin mikroinvaze şüpheli, adenokarsinoma in situ, yaşı ileri spesifik olgu hallerinde endikasyonu mevcuttur. Fakat yapılan bir Cochrane meta-analizinde servikal intraepitelyal neoplazilerde eksizyon yöntemleriyle ilgili kanama ya da servikal intraepitelyal neoplazinin tekrarlaması ihtimallerinde büyük bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (65).

Rekürrent gösteren yüksek dereceli CIN için son tercih olacak tedavi prosedürü histerektomi olarak görülür. Başka tedavi teknikleri ile karşılaştırıldığında daha rijid bir teknik olmasıyla birlikte komplike durumların oluşma olasılığı diğer tekniklere kıyasla daha çok ve daha önemlidir.

Birtakım olasılıklarda histerektomi servikal intraepitelyal neoplazilerde tedavi için geçerliliğini koruyan ve uygun görülen ancak şartlanmamış olan tedavi şeklidir.

- Takip süreçlerinde uyumlu olmayan
- Eksizyon tedavisi sırasında elde edilen örneğin endoserviks hudutlarında CIN 3 varlığı
- Mikroinvaze durum olması
- Histerektomi düşündüren myom, pelvik inflamatuvar hastalık ve prolapsus gibi başka jinekolojik sorunların var olması
- Histolojik olarak da onaylanmış rekürrent yüksek dereceli servikal intraepitel neoplazi durumu

2.10. Serviksin İntraepitelyal Neoplazilerinde İzlem

Tedavi ardından izlem tartışılan bir haldedir. Tedavi ardından izlemin hedefi kalan ve tekrarlayan hastalığı gecikmeden tespit edip invaze olabilecek malignite ihtimalini engellemektir. Ancak LEEP ardından transforme alanın yer değişimi, doğru şekilde gözlenememesi ve doğru şartlarda örnek alınamaması nedeniyle serviks sitolojisinde izlemde yüksek dereceli lezyon atlanmış olabilir. İzlemde sitolojiyle birlikte kolposkopilerde de, cerrahi ardından anatomik yapısı farklılaşan servikal lezyonların incelenmesindeki sıkıntı nedeniyle kolposkopik değerlendirmede eksik kalabilir ve gerekli olmayan tanısal prosedürlere sebep olabilir (66,69).

18 sene sürecince takip edilen otuz yedi binden çok hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada, servikal intraepitelyal neoplazi tedavisi alanlarda servikal malignite ihtimali CIN 2 ve CIN 3'te yüzde 81 iken CIN 1 yüzde 19'dur (70).

Servikal intraepitelyal neoplazi hikayesi olup histerektomi operasyonu yapılanlarda on dokuz çalışmadan elde edilen meta-analize bakılarak, CIN 1 ve CIN 2 olanlarda izlemde yüzde 1,3 normal olmayan biyopsiyel örnekleme ve maligniteye dönüşme hiç olmamışken, yüzde 3,1'inde normal olmayan sitolojik değerlendirme gözlenmiştir. CIN 3 olanlarda ise yüzde 1,7 normal olmayan biyopsiyel örnekleme ile yalnızca bir adet vajinal malignite görülürken, yüzde 14,1'inde normal olmayan sitoloji gözlenmiştir (71).

Son yapılan araştırmalarda, tedavilerin ardından kalan ya da tekrarlayan hastalıkların tespitinde Human Papilloma Virüsü (HPV) temelindeki test yalnızca bakılan sitolojik değerlendirmeden daha etkin olduğu bildirilmiştir (49,61,72-73).

2019 yılında oluşturulan Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin (ASCCP) izlem rehberine göre; (49)

25 yaş ve üstü kadınlar için;

- 6 ay arayla HPV DNA testi; serviks sitolojisi sadece HPV DNA testi yok ise yapılabilir.
- HPV DNA testi pozitif olduğunda biyopsi ve kolposkopiler bu neticelere göre organize edilip planlanmalıdır.
- HPV DNA testi negatif olduğunda test 3 sene süresince senede bir kez şeklinde planlanmalıdır.
- HPV DNA testi negatif kalmaya devam ederse, test en az yirmi beş sene süresince üç senede bir planlanmalıdır.

25 yaşından küçük olanlar için;

- 6 ayda serviks sitolojisi
- Serviks sitolojisi yüksek seviyeli skuamöz intraepitel lezyon (HSIL) veya tipik olmayan skuamöz hücreler HSIL'i (ASC-H) ekarte edemiyorsa, kolposkopiyle birlikte biyopsi örnekleme organizasyonu edilmeli ve de bu neticelere göre planlanmalıdır.
- Serviks sitolojisi düşük seviyeli skuamöz intraepitel lezyon (LSIL) ya da daha düşükse [LSIL, HPV-pozitif, önemi belli olmayan tipik olmayan skuamöz hücreler (ASC-US)] ve bu şekilde sürerse, kolposkopi ile birlikte biyopsiyel örnekleme uygulanır ve bu neticelere göre planlanmalıdır.
- Serviks sitolojisi negatif olarak gelirse 6 ay arayla 3 sene boyunca serviks sitolojisi yenilenmelidir.
- Serviks sitolojisi negatif kalmaya devam ederse senelik sitolojik değerlendirme yenilenmelidir. Hasta 25 yaşına ulaştığında, HPV

DNA tarama testi yapılmaya başlanabilir ve yukarda bahsedildiği üzere her 3 senede bir uygulanabilir.

Eksizyonel tedavi uygulanan CIN 2 ya da CIN 3 hastalarında [cerrahi hudut pozitifliği ve/veya endoserviks küretajı (ECC) CIN 2 ya da CIN 3 olanlarda]:

- 6 ayda bir HPV DNA taraması uygun görülebilir ve 6 ayda bir kolposkopi ve ECC tavsiye edilir. HPV DNA taraması negatif izlenirse en az 25 sene süresince üç sene arayla senede bir kez olmak üzere yenilenmelidir.
- HPV DNA taraması pozitif izlenirse bu neticelere göre kolposkopi ile birlikte amaca hitap eden biyopsi organize edilmeli ve planlanmalıdır.
- CIN 2 ya da CIN 3 olması devamlılık gösterirse eksize etme işlemi yenilenmelidir.
- Mükerrer bir eksize etme imkanı yoksa ya da tercih edilmiyorsa histerektomi tavsiye edilir.
- Yine yapılacak bir eksize etme işlemi, 25 yaş ile üstünde olanlar ve ilerdeki gebelik halinin ya da muhtemel obstetri neticelerinin ilk problem olmadığı hastalarda uygun görülebilir.

Histerektomi uygulanırsa;

Histerektomi örneğinde CIN 2 ya da CIN 3'ler ya da CIN 2 ya da CIN 3 hikayesi sebebiyle histerektomi olmuş olanlarda rekürrens ihtimali fazlalaşmıştır.

Bu nedenle;

- 3 sene süresince senelik HPV DNA taraması tavsiye edilir.
- HPV DNA taraması pozitif olduğunda serviks sitolojisi incelenmelidir.
- HPV DNA taraması 3 yıl ardı ardına negatif olursa en az 25 sene süresince üç sene senede bir kez yinelenmelidir.
- Histerektomi örneğinde CIN 1 ya da daha düşük olanlar ile CIN 2 /CIN 3 hikayesi olmayanlarda izlem terk edilebilir.

Bütünöyle negatif izlenen eksizyon örneği, lezyonda atlanmış bir durum olabileceği şüphesi oluşturabileceğinden, pozitif hudutları olanlarınkine benzeyen şekilde izlenmesi gerekliliği tavsiye edilir (70,74-75)

2.11. LEEP Ardından Kalan ve Tekrarlayan CIN 2 ve CIN 3

LEEP ardından uygulanan çalışmalarda kalan / tekrarlayan hastalıklara bakıldığında %5'le %30 arası farklılaşan riskli ihtimal vardır (48). İşlem ardından kalan ya da tekrarlayan hastalık ihtimali tespit edilmesi yönünden birçok çalışma uygulanmıştır.

Uygulanan alışmalar neticesinde eksizyonel değerlendirme ardından daha fazla rezidüelitesi olan hastalık düşünöldüğünde CIN 2 ya da CIN 3 olmasının ya da tekrarlayan hastalıklar yönünden CIN 2 ile CIN 3 oluşmasının önceden düşünöbilme yönünden birçok risk faktörü düşünölmektedir.

Tablo 2.5. Kalan ve Tekrarlayan Hastalıklar İçin 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)

Serviksin intraepitel neoplazilerinin tekrarlama halinde eğer 2 senede meydana gelse de, risk yirmi-yirmi beş seneye kadar sürebileceği izlenmiştir. Tekrarlamaların en önemli sebebi viral direnç ilişkili yeni lezyonel durum ile teşhis konulamamış satellite lezyon olduğu öngörölmektedir (70,74,76-77).

Oluşturulan araştırmaların neticelerinde riski oluşturanlarda HPV DNA tipi, birden çok kanserojenik türle beraberlik ve HPV olmasının tedavisel sürecin sürmesi, tedavinin uygulanacağı CIN 2 ile CIN 3 olanlarda rezid ve rekrre olan hastalıklar yönünden en önem verilen risk faktörlerinden olması ngrlmektedir (78,79)



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları kliniğinde Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı ile gerçekleşti.

Bu çalışmada anormal smear sonuçları olan hastalardan LEEP uygulanması uygun görülenlerin LEEP sonrası 1. yılda smear sonuçlarını değerlendirerek uygulanan LEEP tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olarak organize edildi.

Çalışmada hastalarla ilgili veriler hastane elektronik veri sisteminden, hasta ve hasta dosyalarından elde edildi. Temmuz 2017- Temmuz 2023 tarihleri aralığında 18-65 yaş arası olup smear tarama testi yaptırmak için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan kadınlardan smear sonucu anormal gelenlerden (ASCUS, ASC-H, LGSIL, HGSIL) LEEP yapılması uygun görülenlerin 1 yıl sonra smear tekrarı yapılması uygun görülen 80 hasta dahil edildi.

Hastane elektronik veri sisteminden bilgileri tam elde edilemeyen, smear sonucu normal gelen, serviks kanseri olanlar, öncesinde ve bu süreçte histerektomi uygulanan hastalar, çalışmanın yapıldığı süreç içerisinde gebe kalanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada anormal smear sonucu (ASCUS, ASC-H, LGSIL, HGSIL) olan hastaların yaş, gravide parite, sigara içme alışkanlığı, menapoz durumu, diabetes mellitus ve hipertansiyonu olup olmadığı, HPV DNA tipi, LEEP sonuçları ve endoservikal küretaj sonuçları değerlendirilmiştir. 1 yıl sonraki smear sonuçlarının tüm bu değişkenlerle olan ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmada anormal smear sonuçlarıyla tedavisinde LEEP uygulanmış hastalarda, LEEP ile tedavi etkinliğinin tespit edilmesi, hastaların bu tedavi sürecinde sosyal ve demografik özellikleriyle birlikte öngörülebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve sonraki senelerde bu konuyla bağlantılı tasarlanan çalışmalara kaynak oluşturması hedeflenmiştir.

Kliniğimizde çalışmaya dahil tüm hastalara boyutu 15-20mm olan yarımaya halka koter ile LEEP işlemi uygulanmıştır. İnspeksiyon ile gözlenebilen serviksteki lezyon ve endoserviksin kanalına doğru daha derinleşmiş dokularda olmak üzere bütün halinde transformasyon alanının tek taramayla ekzizyonunu sağlamak hedeflenmiştir. İşlem öncesi tüm hastalara sedatif analjezik uygulanmıştır. LEEP esnasında elektrocerrahi cihazı kesim sırasında 60W ve koagüle etme sırasında ise 30W olarak uygulanmıştır. Hemostazın sağlanmasında 60W ayarlanarak ucu topuz şeklinde olan koter uygulanmıştır. Her ekzizyon prosedürü ardından her hastaya bir novak küret aracılığıyla endoservikal küretaj (ECC) uygulanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann whitney u testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya anormal smear sonuçlarıyla leep yapılan 80 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $42,1 \pm 10,4$ yıl (min: 20, maks: 70) idi. Sigara kullanımı 12 (% 15) hastada gözlenirken; hastalardan 10 (% 12,5)'unda DM, 10 (% 12,5)'unda da HT varlığı tespit edildi (Tablo 1).

Menapoz bulgularına hastaların 18 (% 22,5)'inde rastlanırken, menopoz başlangıç yaşı ortalama $45,7 \pm 5,1$ yıl olduğu saptandı.

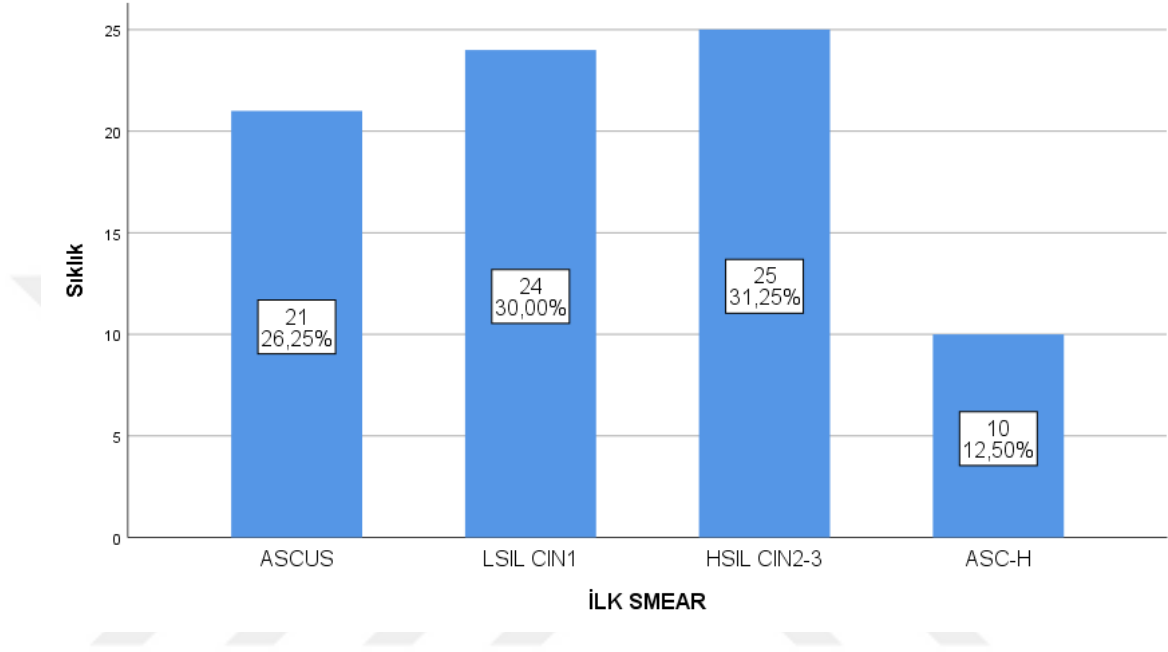
Hastaların Gravide ortalamasının $2,15 \pm 1,6$, parite ortalamasının ise $1,73 \pm 1,4$ olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 4.1. Demografik bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara kullanımı		
Yok	68	85,0
Var	12	15,0
DM		
Yok	70	87,5
Var	10	12,5
HT		
Yok	70	87,5
Var	10	12,5
Menapoz		
Yok	62	77,5
Var	18	22,5
	Ort$\pm$Ss	Med (Min-Maks)
Yaş	$42,1 \pm 10,4$	42,5 (20-70)
Gravide	$2,15 \pm 1,6$	2 (0-8)
Parite	$1,73 \pm 1,4$	2 (0-7)
Menapoz başlangıç yaşı (n=18)	$45,7 \pm 5,1$	46 (32-54)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların ilk SMEAR bulguları sırasıyla 21 (% 26,25)'inde ASCUS, 24 (% 30)'ünde LSIL CIN1, 25 (% 31,25)'inde HSIL CIN 2-3, 10 (% 12,5)'unda ASC-H olduğu tespit edildi (Şekil 1).



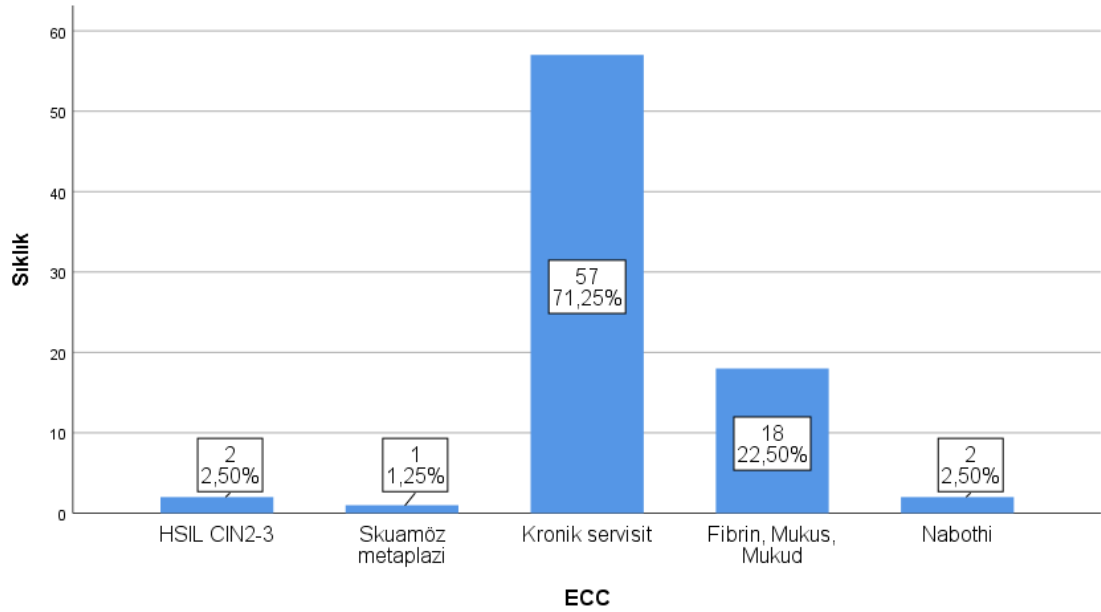
Şekil 4.1. İlk SMEAR bulguları

HPV tipleri incelendiğinde hastalardan 20 (% 25)'sinde HPV 16-18, 33 (% 41,3)'ünde HPV diğer bulguları tespit edilirken; hastalardan 5 (% 6,3)'inin HPV değerlerinin negatif, 24 (% 30)'ünde ise HPV bulgularına rastlanılmadı (Tablo 2). Hastalardan 2 (% 2,5)'sinde ise HPV 16-18 ve diğer bulgularının birlikte gözlemlendiği tespit edildi.

Tablo 4.2. HPV tiplerinin dağılımı

HPV	Sayı (n)	Yüzde (%)
HPV 16-18		
Yok	60	75,0
Var	20	25,0
HPV Diğer		
Yok	47	58,8
Var	33	41,3
HPV Yok		
Yok	56	70,0
Var	24	30,0
HPV Negatif		
Yok	75	93,8
Var	5	6,3

Hastaların endoservikal küretaj bulguları incelendiğinde sırasıyla 2 (% 2,5)'inde HSIL CIN2-3, 1 (% 1,25)'inde Skuamöz metaplazi, 57 (% 71,25)'inde kronik servisit, 18 (% 22,5)'inde fibrin, mukus, mukud, 2 (% 2,50)'inde ise Nabothi bulgularına rastlanıldı (Şekil 2).

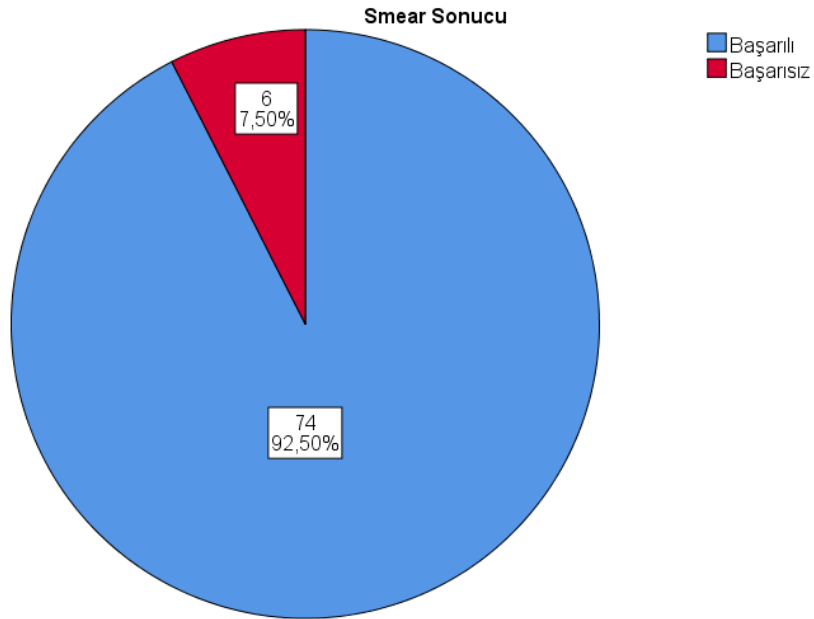


Şekil 4.2. Endoservikal küretaj bulguları

Hastaların LEEP sonuçlarına bakıldığında sırasıyla 42 (% 52,5)'sinde LSIL CIN1, 29 (% 36,3)'unda HSIL CIN23, 4 (% 5,0)'ünde Skuamöz metaplazi, 10 (% 12,5)'unda ise kronik servisit bulguları tespit edildi (Tablo 3). Hastalardan 5 (% 6,25)'inde ise LEEP sonuçlarının LSIL CIN1 ile HSIL CIN23 birlikte gözlendiği saptandı.

Tablo 4.3. LEEP sonucunun dağılımı

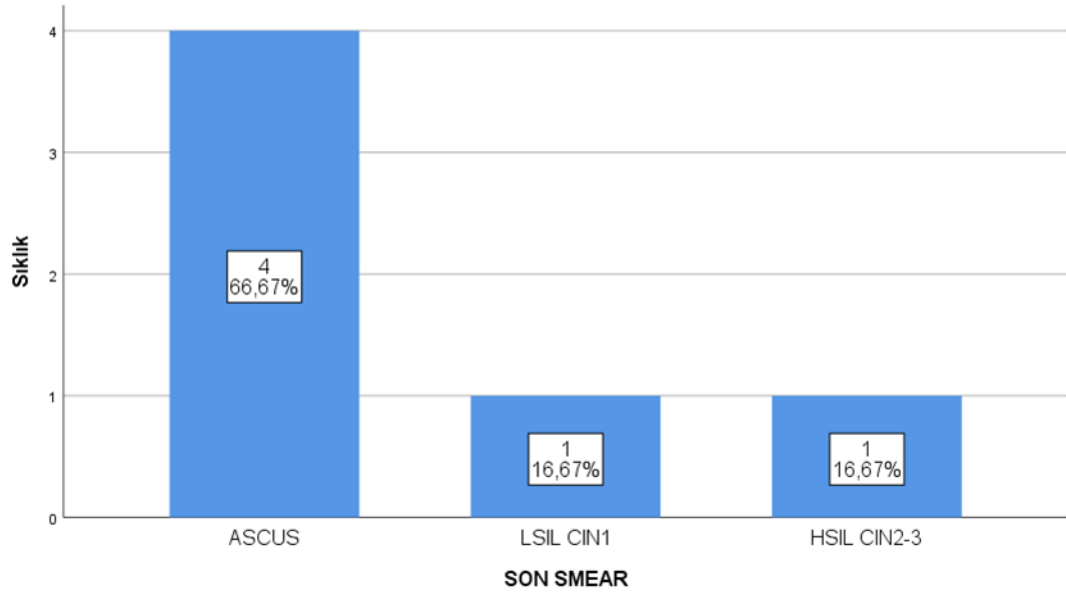
LEEP Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
LSIL CIN1	42	52,5
HSIL CIN23	29	36,3
Skuamöz Metaplazi	4	5,0
Kronik Servisit	10	12,5



Şekil 4.3. SMEAR sonucu bulguları

Çalışmada yer alan anormal smear sonuçlarıyla leep yapılan 80 hastanın tedavi sonrası bir yıl sonraki SMEAR sonuçları incelendiğinde 74 (% 92,5)'ünün normal bulgulara ulaştığı gözlendi (Şekil 3). SMEAR bulguları anormal olan 6 (%)

7,50) hastada devam eden SMEAR bulguları sırasıyla 4 (% 66,67)'ünde ASCUS, 1 (% 16,67)'inde LSIL CIN1, 1 (% 16,67)'inde se HSIL CIN2-3 olduğu gözlemlendi (Şekil 4).



Şekil 4.4. SMEAR sonucu devam eden anormal bulguların dağılımı

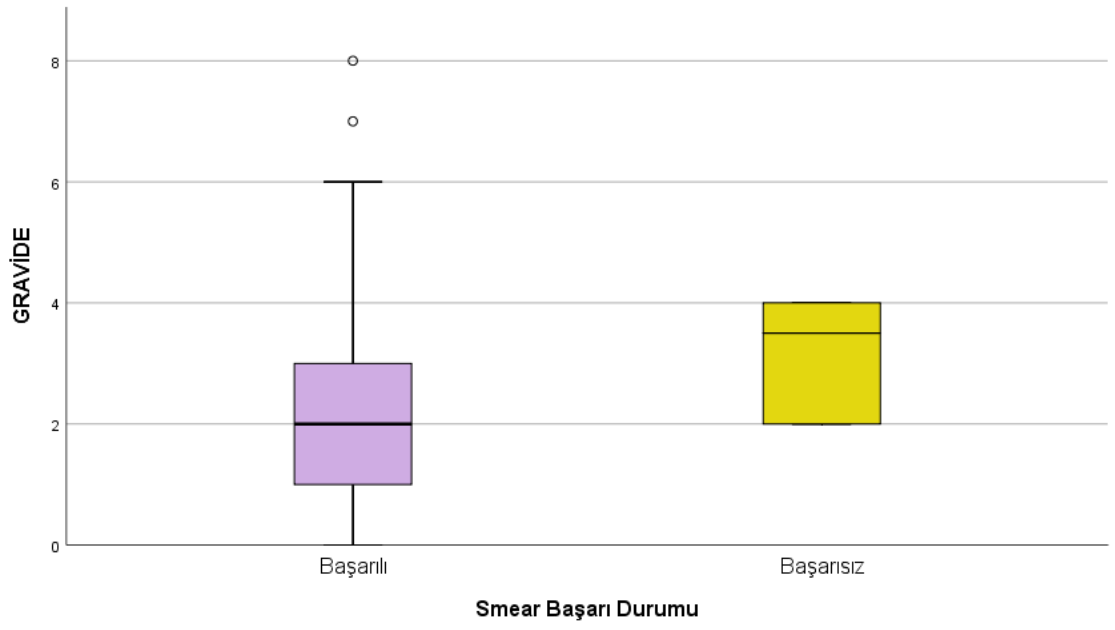
SMEAR sonucunda başarısız olan hastalarda HPV Diğer görülme sıklığı oranının daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,029$).

SMEAR sonucunda başarısız olan hastaların, başarılı olan hastalara göre Gravidite ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,036$; Şekil 5). Tablo 4’de yer alan diğer parametreler ile SMEAR başarı durumu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4. SMEAR başarı durumu ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar

	SMEAR Başarı Durumu		p†
	Başarılı (n=74)	Başarısız (n=6)	
	n(%)	n(%)	
Sigara kullanımı	10 (13,5)	2 (33,3)	0,191
DM	9 (12,2)	1 (16,7)	0,748
HT	9 (12,2)	1 (16,7)	0,748
Menapoz	16 (21,6)	2 (33,3)	0,509
HPV			
HPV 16-18	19 (25,7)	1 (16,7)	0,624
HPV Diğer	28 (37,8)	5 (83,3)	0,029*
HPV Yok	24 (32,4)	-	0,108
HPV Negatif	5 (6,8)	-	0,511
LEEP Sonucu			
LSIL CIN1	39 (52,7)	3 (50)	0,899
HSIL CIN23	26 (35,1)	3 (50)	0,466
Skuamöz Metaplazi	4 (5,4)	-	0,559
Kronik Servisit	10 (13,5)	-	0,336
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	p‡
Yaş	41,9±10,6 42 (20-70)	45,0±7,4 44,5 (35-56)	0,390
Gravide	2,07±1,7 2 (0-8)	3,17±0,9 3,5 (2-4)	0,036*
Parite	1,68±1,4 2 (0-7)	2,33±0,8 2,5 (1-3)	0,109
Menapoz başlangıç yaşı (n=18)	45,6±5,3 46 (32-54)	47,0±2,8 47 (45-49)	0,887

*p<0,05, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U



Şekil 4.5. Gravide bulguları ile SMEAR başarı durumu grupları arasındaki farklılıklar

5.TARTIŞMA

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Kadın Hastalıkları Polikliniği' ne Temmuz 2017- Temmuz 2023 tarihleri aralığında yaşları 20 ile 70 aralığında değişen başvurmuş kadınlardan smear sonuçları ASCUS, LGSIL, HGSIL, ASC-H gelen yani anormal olarak değerlendirilenlerden tedavisinde LEEP uygulanan ve 1 yıl sonra smear kontrol taraması yapılan 80 hasta ile yapılmıştır.

Çalışmamız anormal smear sonuçlarıyla LEEP ile tedavi edilmiş hastalarda tedavi etkinliği tespit edilmesi, hastaların sosyal ve demografik özelliklerinin, öngörebileceğimiz risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve sonraki yıllar içinde bu konuyla ilişkili yapılması hedeflenen çalışmalara kaynak oluşturması amacıyla tasarlanmıştır.

Loopik ve ark.'nın 2021'de yaptığı meta-analizde 89 çalışmayı dahil ettiği CIN 1, CIN 2, CIN 3 olan kadınların tedavi sonrası gerileme, kalıcılık ve ilerleme oranları incelenmiştir. Bunların 63'ü CIN 1, 42'si CIN 2, 7'si CIN 3 iken; CIN 1 olanların gerileme oranı %60, kalıcılık %25, CIN 2'ye dönüşme %11 CIN 3'e dönüşme %2, CIN 2 olanların gerileme oranı %55, kalıcılık %23, ilerleme oranı %19, CIN 3 olanların gerileme oranı %28, kalıcılık %67, ilerleme oranı %2 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada CIN 2 gerilemesi 30 yaş ve altındaki kadınlarda ve yüksek riskli HPV barındırmayanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda hastaların 21'i ASCUS, 24'ü CIN 1, 25'i CIN 2-3, 10'u ASC-H idi. Tedavi sonrası 1 yılın sonunda yapılan smear değerlendirilmesinde %92,5 iyileşme izlenmekte iken, %7,5 oranında anormal gelen sonuçlardan %66'sı ASCUS, %16 CIN 1 ve %16 CIN 2-3 olarak izlenmektedir. Bu şekilde incelendiğinde servikal intraepitelyal neoplazi derecesi düşük olanların iyileşme oranının daha yüksek olduğu bizim çalışmamızda da korele olarak görülmektedir. Ayrıca tedavi sonrası iyileşmenin de yüksek oranda izlendiği çalışmamızda tespit edilmektedir.

Servikal intraepitelyal neoplaziler tipik olarak 25 ile 35 yaş arası teşhis edilirken, serviksin invaziv kanserleri daha yaygın olarak 40 yaşından sonra teşhis

edilir. açısından zengin olan ülkelerde son 50 yılda serviks kanseri görülme sıklığı ve mortalitesinde büyük bir düşüş eğilimi (%75 azalma) olmuştur (85,87). Bunun değerlendirmesini yaptığımızda smear tarama testi ve HPV testinin yaygınlaşmış olup serviks kanserine ilerlemeden önlem alınmasının önemli bir katkısı olduğu söylenebilmektedir. Amerika birleşik Devletleri'nde 2015-2019 yılları arası 30-44 yaş arası yıllık serviks kanseri görülme sıklığı %1,7 artmış olup yaş ortalaması 20-24 arası değişen grupta ise azalmıştır. HPV aşısının yaygınlaşması ve erken yaşta yapılıp olması yaş ortalaması daha düşük olan grupta görülme oranının daha az olmasını açıklamaktadır (86). Çalışmamızda 20 ile 70 yaş arası kadınlar dahil edilmiş olup geniş bir yaş aralığı değerlendirilmiştir. Tüm hastalar anormal smear sonucu barındırmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 42 olarak tespit edilmiştir. Bu yaş ortalaması dünya genelinde de serviks kanseri değerlendirilmesinde yaygınlığı olan yaş ortalaması ile korele izlenmiştir. Çalışmamıza dahil olan hastaların %22,5' inin menapozda olduğu tespit edilmektedir. Menapoza başlangıç yaşı hastalarımız için 45 olarak tespit edilmektedir. Menapoz başlangıç yaşı ile genel hasta popülasyonumuzun yaş ortalamasının yakın izlenmesi hastaların menapoz muayenesi amaçlı kontrole geldiğinde tarama programı içerisinde değerlendirmelerinin yapılıp tespitlerin sağlanmış olduğunu düşündürmektedir. Daha erken yaşta az görülmesi ise HPV aşılama programlarının yaygınlaşması ile ilişkili olabilmektedir.

Chen L. ve ark.'ının LEEP uygulanan ve LEEP sonrası HSIL tanısı alan kadınlardaki 6 aylık izlem sürecini içeren retrospektif çalışmasında risk faktörlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 50 yaş üzeri olmak, anormal sitolojiye sahip olmak ve takip esnasında HPV testinin pozitif olması risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (81).

Bizim çalışmamız sadece yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplaziyi değerlendirmedigi için yaş ortalamamız 42 olarak tespit edilmektedir. Tedavi sonrası yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi olarak değerlendirdiğimiz hastalarımızın anormal sitolojiye sahip olarak tespit edilmesi bizim için de risk faktörü olarak tespit edilmesini sağlamaktadır.

Çalışmamızda HPV testi ile ilgili değerlendirmede hastalarımızın yüksek riskli HPV tipi izlenen %25, diğer tipler %41 olarak görülmekte olup, %6 HPV negatif, %30 HPV değerlendirilmesi yapılmayan ve %2 oranında da yüksek ve düşük risk barındıran tipleri birlikte olarak tespit edilmektedir. Bu hastalardan LEEP tedavi sonrası anormal smear sonucu tespit edilenlerde HPV diğer tiplerin görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır. Bu durumda bize HPV testinin pozitifliğinin risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Clarke ve ark.'nın 250 servikal displazi hastası ile yaptığı vaka kontrol çalışmasında sigara içme alışkanlıklarının servikal displazilerle olan ilişkisini değerlendirdiklerinde, sigara dumanındaki bazı ajanların bağışıklık mekanizmasını baskılaması ve böylece cinsel yolla bulaşan bir ajanın displaziye başlatmasına ve anormal hücre gelişimine yol açmasına izin vermesiyle açıklamıştır (82).

Sigara içimi ve HPV enfeksiyonunun servikal intraepitelyal neoplazi ve serviks kanseri gelişimi üzerinde sinerjistik etkileri olduğu izlenmiştir. Olsen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada HPV negatif olanlar sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sadece sigara içme, sadece HPV enfeksiyonu ve hem sigara hem de HPV enfeksiyonu ile CIN 2-3 riskinin sırasıyla yaklaşık 2 kat, 15 kat ve 66 kat olduğu bildirilmiştir (83). Castle ve ark.'nın 10 yılı içeren prospektif vaka kontrol çalışmasında da HPV pozitif hastalarla çalışmış olup sigara içenlerde serviks kanseri riskinin sigara içmeyenlere göre 2 ile 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda anormal smear sonucu olan hastaların %15 inde sigara kullanımı olduğu tespit edildi. Çalışmamızda amaç LEEP tedavi sonrası iyileşme oranlarını tespit etmek olduğu için ve bu konudaki başarı oranının da çalışmamızda %92.5 düzeyinde olması nedeniyle sigara kullanımının düşük düzeylerde kalması diğer çalışmalarla kıyaslandığında öngörülebilmektedir. Fakat çalışmamızdaki pasif içicilik değerlendirilmesi yapılamaması bu konuda bize yeterli veri sunamamaktadır.

Diabetes Mellitus (DM) özellikle de tip 2 DM birçok kanser için önemli bir risk faktörüdür. Endometriyal kanser ile ilişkisinin varlığı bilinmektedir ve over kanseri ile de zayıf korelasyonlu ilişkisinin olduğunu bazı çalışmalar göstermiştir. Ancak serviks kanseri görülme sıklığı ile DM arası ilişki belirsizliği devam etmekte olup, bu konuyla ilgili çalışmalar da sınırlıdır.

Kim JY ve ark.'nın 2010-2018 yılları arasını kapsayan 29557 kadınla yaptığı çalışmada bu kadınların 262(%0,89)'sine serviks kanseri teşhisi konulmuştur. Serviks kanseri tanısı olan kadınlardan 45'inde diabetes mellitus mevcut bulunmuştur. Diabetes mellituslu kadınlarda serviks kanseri prevalansı %1.89 olup, olmayan kadınlarda %0,80'den önemli ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada DM ile serviks kanseri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (88). HIV enfeksiyonu olmayan bağışıklık sistemi baskılanmış kadınlardaki serviks kanseri taraması ile ilişkili kılavuzlarda çeşitli nedenlerden dolayı bağışıklığı baskılanmış kadınlarda serviks kanseri riski literatürde iyice belgelenmiştir. Bu kılavuzdaki değerlendirme sonuçlarına göre tip 1 DM olan kadınlarda servikal neoplazi ve kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilen kanıta dayalı raporlar yetersiz olarak görülmüştür. Riskin arttığına dair kanıt bulunamadığından, bu kadınların genel popülasyona yönelik tarama kılavuzlarına uyması gereklidir denmiştir (89). Bizim çalışmamızda anormal smear sonucuna sahip 80 hastamızdan 10 (%12,5)' unda DM tespit edildi. Bu hastalardan LEEP sonrası normal smear izlenen hasta sayısı 9, anormal smear izlenen 1 oldu. LEEP tedavi süreci sonrası iyileşmede DM ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu durum bizi diğer çalışmalarla ortak bir paydada buluşturmuş oldu. Ancak bu konudaki çalışmaların yetersiz olması hali ve servikal intraepitelyal neoplazilerin oluşum patogenezinin tek bir komponent ilişkili olmayıp birden fazla faktörün etkisiyle oluşabileceğini bu yüzden de DM ile birlikte bağışıklık sistemini baskılayan başka faktörlerinin bir arada olma halinde sonuçların ne getireceğine dair çalışmalar yapılabileceğini düşündürebilir.

Endoservikal küretajın (ECC) 2019 ASCCP yönetim kurallarına göre gerçekleştirilmektedir (90). Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonu olan hastaların yaklaşık yüzde 5 ile 15'inde endoservikal örneğe dayanarak teşhis konulmaktadır. Bazı veriler endoservikal küretajın özellikle yaşlı hastalarda muayenenin duyarlılığını arttırdığını öne sürmektedir. Pretorius ve ark.'nın CIN 2 ve daha yüksek dereceli lezyon tanısı almış 364 kadınla yaptığı çalışmada %5,5'ine ECC ile tanı konulmuştur. Bu çalışmada kolposkopinin tatmin edici olsa da ECC ile birlikte yapılması gerekliliği sonucuna varılmıştır. Buna ek olarak ECC glandüler neoplazinin tipik özelliği olan atlanmış lezyonlardan hücreleri örnekleyebilir (91).

Gage ve ark.'ı yaptığı çalışmada kolposkopi için yönlendirilen 13115 kadının ECC biyopsi incelemesini yapmıştır. Özellikle genç kadınlarda ve HSIL ve daha yüksek dereceli lezyonları olmayanlarda, rutin pratikte kolposkopik incelemelerin büyük çoğunluğunda ECC'nin fayda sağlama durumunu sorgulamaya yöneltmiştir. ECC numunelerinin %4'ünden fazlası yetersiz görülmüştür. ECC'nin belirli popülasyonlarda (ergenler, immun yetersizliği olanlar ve hamile kadınlar) yapılmaması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği olsa da, kimin ECC yaptırması gerektiği konusu tartışmaya devam edilmektedir. ECC'den fayda görmesi muhtemel az sayıda tipik LEEP ya da başka bir eksizyonel prosedüre tabi tutulacağı göz önüne alındığında, bu çalışmada kolposkopi uygulamasında ECC'nin yaygın kullanımını desteklememiştir (92). Bizim çalışmamızda ECC sonuçları %2,5'inde HSIL CIN2-3, %1,25'inde skuamöz metaplazi, %71,25'inde kronik servisit, %22,5'inde fibrin, mukus, mukoid, %2,5'inde Nabothi kisti bulgularına rastlanmıştır. Bu sonuçlar anormal smear sonucu olan hastalarda ECC sonuçlarının neoplastik lezyonlar açısından ilk smear sonuçlarıyla çok korele olmadığını gösteriyor. Ancak bir açıdan bakıldığında bizim hastalarımızda LEEP tedavi sonrası smear sonuçlarındaki normale dönme oranındaki yüksek oranla ECC sonuçlarımız arasında bir oransal yakınlık mevcuttur. Fakat LEEP sonrası olan bu iyileşmenin LEEP öncesi yapılan ECC sonucuyla korele olması bize daha ziyade ECC'nin bu tanı sürecinde çok da faydalı olmadığını göstermiştir.

Khunnarong ve ark.'nın 385 hastayla yaptığı LEEP uygulanan hastaların tedavi sonuçlarını incelediği çalışmada hastaların %81,6'sı multipar, neredeyse yarısında parite 2 veya 3 olarak izlenmiştir. Bu çalışmada kalıcı ya da tekrarlayan CIN üzerinde 4 veya daha büyük parite ve ASC-H, HSIL, CIS ve karsinomun sitoloji raporu etkili olmuştur (93). Muvonge ve ark.'nın Yedi Sahra altı Afrika ülkesinde sosyo-demografik ve cinsel üreme faktörlerinin serviks kanseri ve servikal intraepitelyal neoplaziler üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmada CIN2-3 için dul olmak, ayrılmış olmak veya halihazırda evli olmak ve en az 4 gebelik geçirmiş olmak; invaziv serviks kanseri için ise dul olmak, ayrılmış olmak veya halihazırda evli olmak ve en az 3 gebelik geçirmiş olmak risk faktörü gösterilmiştir. Bu veriler ışığında yüksek parite servikal intraepitelyal neoplaziler ve serviks kanseri için risk faktörü olmuştur (94).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın gravide ortalaması $2,15 \pm 1,6$, parite ortalaması $1,73 \pm 1,4$ olarak gözlendi. Çalışmamızda LEEP tedavi sonrası smear sonuçlarındaki değişikliklerde risk faktörlerini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda smear sonucu anormal kalan hasta grubunda gravidenin daha yüksek olduğu tespit edildi. Gebelik esnasında özellikle ilk trimesterlerde skuamöz epitel maturasyonu daha fazla olmaktadır. Bilinen risk faktörlerinden HPV enfeksiyonu da etkinliğini bu maturasyonun fazla olduğu dönemde skuamöz epitel üzerine yapmaktadır. Gebelik sayısının fazla olması bu maruziyetin artmasına yol açıp servikal intraepitelyal neoplazilerin risk faktörlerinden olduğunu bize düşündürmektedir. Ayrıca bilindiği üzere skuamöz epitel hormonal etkinliklerden etkilenmektedir. Östrojen maruziyeti ile kalınlık artışı olan epitel gebelik döneminde olan kadının hormonal düzeylerindeki farklılaşma etkisiyle yine servikal intraepitelyal neoplaziler açısından risk faktörü olabileceğine dair fikir oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

Serviks kanserinin tüm dünyada kadınlar arasında görülen en sık dördüncü kanser olması nedeniyle tarama programlarının yönetimi ve uygulanması açısından önemi oldukça iyi anlaşılmaya başlandı. Ülkemizde de yine kanser tarama programları içerisinde önemli bir yerdedir. Tarama programlarının daha yaygın uygulandığı ülkelerde serviks kanseri oranındaki azalma bizi bu programların ne kadar değerli olduğunu göstermektedir. Tarama programı smear ile başlamış olup 2014 yılından beri HPV DNA testiyle birlikte uygulanmaktadır. Serviks kanseri vakalarının neredeyse tümü HPV enfeksiyonundan kaynaklanır. Bu yüzden tarama programında smear ve HPV DNA testinin birlikte uygulanır olması taramayı daha etkin hale getirecektir.

Smear ve HPV DNA tarama testi değerlendirmeleri yapıldığında anormal sonuçlar elde ettiğimizde sonuçlar servikal intraepitelyal neoplazi olduğunda bunlar premalign lezyonlardır. Servikal intraepitelyal neoplazilerin tedavisinde amacımız gerilemesi muhtemel lezyonların aşırı tedavisinden kaçınmak ve invaziv kansere ilerlemesini önlemektir. Düşük riskli lezyonu olan hastalar için tarama ile gözetim veya gözlem uygun olurken, yüksek riskli lezyonlarda eksizyonel veya ablatif prosedürler içeren tedaviler önerilmektedir. Günümüzde eksizyonel tedavilerin bu sürecin yönetiminde daha etkin rol oynadığı izlenmektedir. Çalışmamızda da bu eksizyonel tedavilerden LEEP prosedürünün iyileştirmedeki rolünü inceledik. Bu sürece etki edebilecek risk faktörleri ve sosyo-demografik faktörlerin rolü de değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda LEEP tedavisinin değerlendirilmesi smear sonucu kıyaslaması üzerinden yapıldı. 1 yıl sonraki smear sonuçları değerlendirmesinde anormal olan smear sonuçlarının %92,5 oranında normale döndüğü tespit edildi. Bu da LEEP'in etkin bir tedavi yöntemi olduğu konusunda bize fikir verdi. Tedavi sonrası smear sonuçlarında anormal olarak kalmaya devam edenlerin ise ilk smear sonuçlarının da daha yüksek riskli gruba ait olduğu tespit edildi.

Bizim çalışmamızda tedavi sonrası smear sonuçlarını etkileyen risk faktörleri ve sosyo-demografik faktörlerden bazılarını değerlendirdik. Tedavi sonrası smear

sonucu anormal gelen hastalarda HPV DNA testi tip diğ er olanların görülme sıklığı daha yüksek geldi. Yüksek riskli HPV DNA tiplerinin serviks kanseriyle daha ilişkili olduğu biliniyor. Bu durum bizi HPV DNA diğ er tipleri pozitif gelen hastalar içinde daha dikkatli olmamız gerektiği konusunda aydınlatmıştır.

Çalışmamızda endoservikal küretaj sonuçlarını incelediğimizde sonuçlar bizi LEEP tedavi endikasyonu oluşturma konusunda çok aydınlatamamıştır. Premalign lezyon teşhisi konulmasında çok etkinliği olmadığı izlenen ECC'nin bu algoritma prosedüründeki yerini tekrar değerlendirmek açısından yapılacak çalışmalara ışık oluşturacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda demografik faktörlerden sigara kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon, menapozun LEEP sonrası smear sonuçlarındaki normale dönen hastalarda etkinliği değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bilindiği üzere bu faktörlerin serviks kanseri ile olan ilişkisi birkaç parametrenin birbirlerini etkileyerek oluşturduğu etkiyle oluşabileceği söylenmektedir. Bizim  alışmamızda totalde iyileşme oranının yüksek olması, hasta sayısının sınırlı olması bu parametrelerin değerlendirilmesiyle ilgili net veri oluşturamamış olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda LEEP tedavi sonrası smear sonucu anormal gelen hastaların gravide ortalamalarının daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu durumda bizi gebelik sayısı fazla olan hastaların taramalarını yaparken serviks kanseri için bir risk faktörü bulundurduğunu aklımızda tutmamız gerektiğiyle ilgili aydınlatmış oldu.

7.KAYNAKLAR

1. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition; 2006; 31-32, 409-422.
2. Hiralal Konar DC Duttas Textbook of Gynecology Enlarged & Revised Reprint of Sixth Edition November 2013(Page7-8).
3. Di Saia, P.J., W.T. Creasman, and A. Ayhan, Klinik Jinekolojik Onkoloji. 2003: Güneş Kitabevi.
4. Pagliusi, S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at: www.who.int/vaccine_research 2006
5. zur Hausen H, de Villiers EM. Human papillomaviruses. Annu Rev Microbiol
6. Beksac MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce F. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi& İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara :Medical Network İntraepitelyal serviks,vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-1359.
7. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papilloma virus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med. 2003;348:489-
8. Sankaranarayan R,Basu P, Wesley RS, Mahe C et al; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDIA and Africa. Int J Cancer. 2004 Jul 20;110(6):907-
9. Berek Novak Jinekoloji 2017;577-578
10. Smith FR. Etiologic factors in carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1931; 21:18-25.
11. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23.017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. International Journal of Cancer View issue TOC Volume 118, Issue 6 15 March 2006 1481-95
12. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in highgrade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. Br J Cancer [Internet]. 2003 Jul 7;89(1):101–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12838308>
13. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol [Internet]. 2008 Jul 15;168(2):123–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483125>
14. Coppleson M, Reid B. The etiology squamous carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1968;32:432-6
15. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. Front Biosci. 2002a;7:d641-9

16. Matsukura T, Koi S, Sugase M. Both episomal and integrated forms of human papillomavirus type 16 are involved in invasive cancers. *Virology* 1989;172:63-72
17. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;41-6.
18. Atasü T., Şahmay S.; *Jinekoloji*; 2001; ikinci baskı (sayfa ; 249-178-259)
19. Tavassoli AF, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon 2003; 259
20. Cervical Cancer and Risk Factors <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/cervical-cancer/about/cervical-cancer-risks-and-causes> link
21. Burke L., Antonioli D. A., Ducatman B.S. Colposcopy and Pregnancy & Colposcopy and HPV. in: Colposcopy Text and Atlas. Eds, Burke L., Antonioli D.A., Ducatman B.S. California, Appleton & Lange, 1991, 153-75
22. Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Ahmedin Jemal Cancer statistics, 2020 *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan ve 70(1):7-30.
23. Robbins Temel Patoloji 8. Baskı 2008 sf:707.
24. Lock JA, Jones H.W. Te Linde's Operative Gynecology 11. Basım (Türkçe). 2017 ve Bölüm 50, sf:1179.
25. 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.
26. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol*. 2000 Jun ve 43(2):352-62.
27. Williams *Jinekoloji Türkçe Nobel Kitapevi* sf 733-754, 2006.
28. 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.
29. 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. .
30. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27. .

31. 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. .
32. 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.
33. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE et 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. .
34. 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. .
35. 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. .
36. Olsen AO, Dillner J, Skrandal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology*. 1998 May;9(3):346-9. .
37. 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.
38. 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.
39. Disaia J *Klinik Jinekolojik Onkoloji*: 2003; 6. Baskı (sf; 3-61, 633).
40. 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.
41. Muñoz N et al International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric casecontrol study. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1093-101.
42. 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..

43. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health*. 2005 Dec;37(6 Suppl):S3-9. .
44. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):e111-30. .
45. 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. .
46. 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. .
47. Paraskevaïdis 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.
48. 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.
49. 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. .
50. 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. .
51. 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. .
52. 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.
53. 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.
54. 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. .
55. 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.

56. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández 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. 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.
60. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(1):1-10.
61. 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.
62. Gomel'in Jinekolojisi Nobel Tıp Kitapevi, 2007 sf:99-135.
63. 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;.
64. 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. 53
65. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001318. .
66. 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.
67. 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.
68. 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. .

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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. .
73. 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.
74. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, et al. Risk of cervical cancer after completed posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6855. Published 2012 Oct 31.
75. 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.
76. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2009;116(6):838-844. .
77. 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.
78. 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. .
79. 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.

80. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021 Jul 1;25(3):221-231. doi: 10.1097/LGT.0000000000000604. PMID: 34176914.
81. Chen L, Liu L, Tao X, Guo L, Zhang H, Sui L. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion After Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Jan;23(1):24-27. doi: 10.1097/LGT.0000000000000444. PMID: 30371553.
82. E.Aileen Clarke, Juanita Hatcher, Gail E. McKeown-Eyssen, Gordon M. Lickrish, Cervical dysplasia: Association with sexual behavior, smoking, and oral contraceptive use?, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 151, Issue 5, 1985, Pages 612-616, ISSN 0002-9378
83. Olsen AO, Dillner J, Skrandal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology.* 1998 May;9(3):346-9. PMID: 9583429.
84. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB, Schussler JE, Schiffman M. 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. doi: 10.1093/jnci/94.18.1406. PMID: 12237286.
85. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Colón-López V, Tortolero-Luna G, Torres-Cintrón CR, Wu CF, Deshmukh AA. Incidence of Cervical Cancer in Puerto Rico, 2001-2017. *JAMA Oncol.* 2021 Mar 1;7(3):456-458. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7488. PMID: 33443548; PMCID: PMC7809611.
86. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024 Mar-Apr;74(2):203. PMID: 38230766.
87. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf).* 2006 Dec;28(4):355-60. doi: 10.1093/pubmed/fdl062. Epub 2006 Oct 24. PMID: 17062818.
88. Kim JY, Lee DW, Kim MJ, Shin JE, Shin YJ, Lee HN. Secondhand smoke exposure, diabetes, and high BMI are risk factors for uterine cervical cancer: a cross-sectional study from the Korea national health and nutrition examination survey (2010-2018). *BMC Cancer.* 2021 Jul 31;21(1):880. doi: 10.1186/s12885-021-08580-3. PMID: 34332564; PMCID: PMC8325852.
89. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, Spiryda LB, Gold MA. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Apr;23(2):87-101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000468. PMID: 30907775.

90. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Oct;24(4):427. PMID: 32243307; PMCID: PMC7147428.
91. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):430-4. doi: 10.1016/j.ajog.2004.02.065. PMID: 15343217.
92. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Nov;203(5):481.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.048. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20800216; PMCID: PMC2975767.
93. Khunnarong J, Bunyasontikul N, Tangjitgamol S. Treatment Outcomes of Patients With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Invasive Carcinoma Who Underwent Loop Electrosurgical Excision Procedure. *World J Oncol.* 2021 Aug;12(4):111-118. doi: 10.14740/wjon1391. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34349855; PMCID: PMC8297047.
94. Muwonge R, Ngo Mbus L, Ngoma T, Gombe Mbalawa C, Dolo A, da Ganda Manuel M, Nouhou H, Nacoulma M, Mwaiselage J, Koulibaly M, Bayo S, Nsonde Malanda J, De Vuyst H, Herrero R, Sankaranarayanan R, Keita N; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection. Socio-demographic and reproductive determinants of cervical neoplasia in seven sub-Saharan African countries. *Cancer Causes Control.* 2016 Dec;27(12):1437-1446. doi: 10.1007/s10552-016-0823-5. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27822586.