



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KONİZASYON YAPILAN HASTALARDA CİNSEL FONKSİYON VE
PSİKOLOJİK BELİRTİLERİN PREOPERATİF VE POSTOPERATİF
KARŞILAŞTIRMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Serkan Karaoğlu

İSTANBUL – 2018



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KONİZASYON YAPILAN HASTALARDA CİNSEL FONKSİYON VE
PSİKOLOJİK BELİRTİLERİN PREOPERATİF VE POSTOPERATİF
KARŞILAŞTIRMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Serkan Karaoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak

İSTANBUL – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER	iv
TABLOLAR.....	v
RESİMLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. SERVİKS UTERİNİN GELİŞİMİ VE ANATOMİSİ	2
2.2. SERVİKS KANSERİ.....	4
2.3. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ(CIN)	5
2.4. CIN TEDAVİ VE İZLEM	11
2.5. KONİZASYON.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	27
6. KAYNAKLAR	29

ÖNSÖZ

Zeynep Kamil Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde aldığım uzmanlık eğitimim sürecindeki emeklerinden dolayı;

Hastanemiz başhekimi Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Mustafa Eroğlu'na

Uzmanlık tez sürecinde bilgi ve tecrübelerini paylaştan tez danışmanım Doç Dr. Canan Kabaca Kocakuşak'a

Uzmanlık eğitimim süresince, tecrübe ve yaklaşımları ile bizlere örnek olan Prof. Dr. Ateş Karateke, Prof. Dr. Murat Api, Prof. Dr. Selçuk Ayas, Doç. Dr. Oya Demirci, Doç. Dr. H. Tayfun Kutlu, Doç. Dr. Belgin Devranoğlu, Doç. Dr. Ebru Çöğendez, Doç. Dr. Enis Özkaya, Op. Dr. Çetin Kılıçcı, Op. Dr. Resul Karakuş'a

4 yıllık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bizleri yetiştirmek için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği uzman kadrosuna,

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecinde verdikleri teknik destek için Doç. Dr. Pınar Kumru ve Op. Dr. Arif Demirbaş'a,

Ekip ruhu içinde çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm hastane çalışanlarına,

Bugüne kadarki zorlu süreçte hep yanımda olan, ne koşulda olursa olsun benden desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime ve sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Serkan Karaoğlu

İstanbul - 2018

KISALTMALAR

CIN	: Cervical Intraepitelyal Neoplazi
ASEX	: Arizona Sexual Eksperience Skala
SCL-90-R	: Symptom Checklist, Revised
SCJ	: Squamocolumnar Junction
TZ	: Transformasyon Zonu
HPV	: Human Papilloma Virüs
HIV	: Human Immundeficiency Virüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
AIDS	: Adult Immun Deficiency Sendromu
Pap Test	: Papanicolaou testi
SIL	: Squamöz Intraepitelyal Lezyon
LSIL	: Low grade Squamöz Intraepitelyal Lezyon
HSIL	: High grade Squamöz Intraepitelyal Lezyon
ASC-US	: Atipik Squamöz Cells -Undetermined Significance
ASC-H	: Atipik Squamöz Cells, High Grade lezyon dışlanamayan
LAST	: Lower Anogenital Squamous Terminology
ASCCP	: American Society of Colposcopy and Cervical Pathology
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedure
LLETZ	: Large Loop Excision of Transformation Zone

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kadın pelvik anatomisi, sagittal görünüm	3
Şekil 2: Servikal kanser taramasında ASCCP algoritması.....	5
Şekil 3: Servikal Intraepitelyal Neoplazi terminoloji ve histolojisi	7
Şekil 4: Lezyon yerleşimine göre konizasyon şeklinin belirlenmesi	13
Şekil 5: Konizasyon esnasında lateral sütür konulması	14
Şekil 6: Konizasyon prosedürünün başlangıcı	15
Şekil 7: Konizasyon prosedürünün bitirilmesi	16
Şekil 8: LEEP uygulaması.....	17
Şekil 9: Lazer konizasyon için işaretleme.....	18

TABLÖLAR

Tablo 1:Yüksek ve Düşük riskli HPV tipleri	9
Tablo 2: Hastaların yaş ve obstetrik özellikleri.....	23
Tablo 3: Hastaların preoperatif tanı ve tarama oranları	23
Tablo 4: Hastaların eğitim, maddi duurm ve sigara kullanımı oranları	24
Tablo 5a,5b: SCL-90-R skalasında belirtilerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması ..	25
Tablo 6a,6b: ASEX skalasında belirtilerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması.....	26



RESİMLER

Resim 1: Kadın pelvik anatomisi, sagittal görünüm	3
Resim 2: Normal, LSIL, HSIL servikal sitoloji ve biyopsi karşılaştırması	7



ÖZET

Amaç: Servikal Intraepitelyal Neoplazi(CIN) tanılı hastalara yapılan konizasyon ameliyatının hastaların cinsel fonksiyon ve psikolojik belirtilerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2018 yılının ilk 6 ayında Zeynep Kamil Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde konizasyon yapılan 57 hasta ile yüzyüze görüşülerek operasyon öncesi cinsel Arizona Sexual Experience Scala(ASEX) ve Symptom Check List Revised (SCL-90-R) anketlerini cevaplamaları istendi. Postoperatif 3. ayda hastalarla tekrar yüzyüze görüşülerek aynı anketleri cevaplayabilen 39 hastanın anket sonuçları değerlendirildi. .

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $37,7\pm 8,09$ olup anket cevapları ayrı ayrı ve total skor olarak hesaplandığında preoperatif ve postoperatif cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Servikal kanser tarama uygulamalarının yaygınlaşması ile prekanseröz lezyonların tanı ve tedavi oranları artmaktadır. Konizasyon operasyonu bu lezyonların hem tanı hem de tedavisinde önemli bir cerrahi prosedürdür. Bu çalışmada konizasyon operasyonunun hastaların cinsel fonksiyonlarına ve psikolojik semptomlarına herhangi bir etkisi olmadığı sonucu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler; konizasyon, cinsel fonksiyon bozukluğu, serviks kanseri

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the effect of conization surgery on the sexual function and psychological symptoms of patients with Cervical Intraepitelyal Neoplazi(CIN).

Material and method: In the first 6 months of 2018, 57 patients were interviewed in Zeynep Kamil Health Practice and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic and were asked to respond to pre-operative Arizona Sexual Experience Scala (ASEX) and Symptom Check List Revised (SCL-90-R) questionnaires. The results of the questionnaires of 39 patients who were able to answer the same questionnaires by interviewing again in the 3rd month postoperatively were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 37.7 ± 8.09 , when the questionnaire responses were calculated separately and as a total score, no statistically significant difference was observed between the preoperative and postoperative responses ($p>0,05$).

Conclusion: With the spread of cervical cancer screening applications, diagnosis and treatment rates of precancerous lesions are increasing. Conization surgery is an important surgical procedure for both diagnosis and treatment of these lesions. In this study, the conization operation was found to have no effect on patients' sexual function and psychological symptoms.

Key words; conization, sexual dysfunction, cervical cancer

1. GİRİŞ

Cinsel sağlık, normal popülasyonda olduğu gibi kanserli kadınlar için önemli bir yaşam kalitesi sorunudur. Cinsel sorunlar kadınlarda kanser tedavileri sonrasında büyük oranda saptanabilmektedir. Kanserın cerrahi tedavisi anatomiye bozabilir veya cinsel aktivite ile ilgili işlev veya duyu kaybına neden olabilir. Bu özellikle jinekolojik veya meme kanseri olan kadınlarda daha sıktır.

Jinekolojik malignitelerin tedavisinde konservatif cerrahiye olan ilgi giderek artmaktadır. Servikal konizasyon, transformasyon zonu dahil edilerek endoservikal kanalı çevreleyen serviksin koni şeklinde bir bölümünün çıkarılmasıdır. Servikal intraepitelyal neoplazinin yönetiminde etkili ve klasik bir tanı ve yöntemidir.

Konizasyon ve diğer cerrahi prosedürlerde hasta yönetiminin bir kolu da kadının cinsel yaşamında rahat olmasını sağlamaktır. Amaçlar, cinsel ağrıyı azaltmayı, cinsel arzuyu geliştirmeyi, orgazma ulaşma, vajinal obstrüksiyonun tedavisini veya psikolojik sorunları ele almayı içerebilir.

Bu çalışma ile konizasyon ameliyatının hastadaki cinsel fonksiyon kaybı ve psikolojik belirtileri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKS UTERİNİN GELİŞİMİ VE ANATOMİSİ

2.1.1. Serviksin Embriyoloji

İntrauterin hayatın 6-7. Haftasında müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitel ile döşelidir. İntrauterin 4. Aydan itibaren vajen ve serviksin kolumnar epitelini skuamöz metaplazi ile skuamöz epitel dönüşmeye başlar[1].

Bu dönemdeki kolumnar epitel- yassı epitel sınırına, skuamokolumnar junction (SCJ) denir. İlerleyen dönemlerdeki uyarılara (travma, hormonal faktörler, PH değişiklikleri, enfeksiyonlar vb.) bağlı olarak skuamöz metaplazi gelişir. Yeni oluşan sınıra da fizyolojik SCJ denir. Orijinal SCJ ile fizyolojik SCJ arasındaki sürekli değişim bölgesine Transformasyon Zonu (TZ) denir. Bu bölge serviksin prekanseröz lezyonlarının önemli bir kısmının kaynaklandığı alandır[2,3].

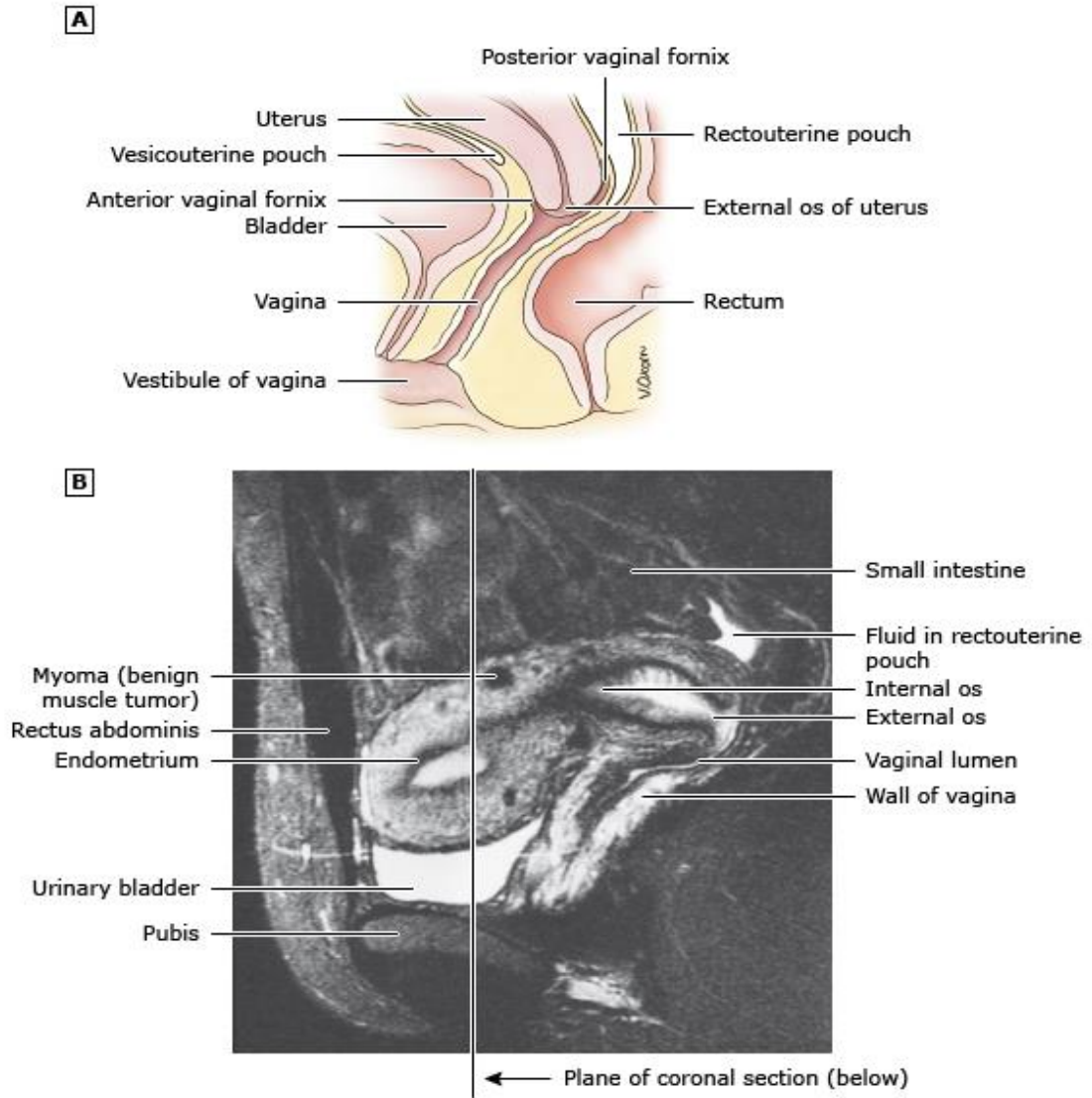
2.1.2. Serviksin Histolojisi

Serviks SCJ’de birleşen iki tip epitel ile örtülüdür: Squamöz hücreli ve kolumnar epitel. Skuamöz epitel ektoserviksin büyük bölümünü kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çok katlı hücre tabakasından oluşur. Squamöz epitel hormonal uyarıya yanıt verir. Gelişimi östrojene bağımlıdır[6].

Kolumnar epitel ise tek tabakalı uzun, mukus salgılayan hücrelerden oluşmaktadır. Hematoksilin-eozin ile açık pembe boyanır. Bu hücreler kleft oluştururlar. Arada az miktarda silialı hücreler de izlenmektedir[6].

Transformasyon zonu kadının yaşamı boyunca dinamik değişim gösteren squamöz hücrelerin glandüler hücrelerle yer değiştirdiği ve servikte onkojenik HPV subtiplerinin neden olduğu karsinogenezin köken aldığı alandır. SCJ bazı literatürlerde benzer anlamda kullanılsa da birbirinden farklıdır. SCJ endoserviksin kolumnar epitelinin ektoserviksin squamöz epiteline dönüştüğü sınırdır ve transformasyon zonu içinde yer alan bir hatır.

2.1.3. Serviksin Anatomisi



Şekil 1: Kadın pelvik anatomi, sagittal görünüm(A)

Resim 1: Kadın pelvik anatomi, sagittal görünüm(B)

Serviks, endometriyal boşluk ve vajina arasındaki boru şeklindeki bir yapıdır. Üst kısmı uterin korpus olarak devam eder. Alt kısımda vajene doğru uzanır. Serviks erişkin kadında 3-4 cm uzunluğunda, 2-3 cm çapında silindir şeklinde bir organdır. Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna göre büyüklüğü ve şekli değişebilir. Vajen içine doğru çıkıntı yapan kısmına portio vaginalis, vajinanın üstünde kalan kısma ise portio supravaginalis denir[4] (Şekil 1, Resim 1).

Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal internal os ile uterusu, external os ile vajene açılır. Eksternal os nullipar kadınlarda küçük ve yuvarlak iken, multipar kadınlarda geniş ve enine bir yarık şeklinde görünür.

Servikal stroma; içinde serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin bulunduğu yoğun fibromusküler bir dokudan oluşur. Servikal arterler, uterin arterin servikal ve vajinal dallarından köken alır ve serviksin dışından saat 3 ve 9 yönünde ilerler. Venler arterlere paralel seyrederek hipogastrik venöz ağa drene olmaktadır. Servikal lenfatik drenajı; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara olur. Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır[1,5].

2.2.SERVİKS KANSERİ

2.2.1.Epidemiyoloji

Uterin serviks kanseri, gelişmiş ülkelerde jinekolojik kanserler arasında üçüncü en yaygın jinekolojik kanser türü ve ölüm sebebidir. Endometrium ve over kanserlerinden daha düşük insidans ve mortalite oranlarına sahiptir[7]. Ancak yeterli kanser taraması yapılmayan az gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen kanserler içinde hala 2. en sık görülen ve ölüme sebep olan türdür.

2012 yılı verilerine göre her yıl 528.000 yeni servikal kanser vakası ve 266.000 servikal kansere bağlı ölüm görülmektedir[7,8]. Global veriler özellikle gelişmiş ülkelerde yeterli uygulamaya konulabilen kanser tarama programlarına bağlıdır. Uygulamalara bağlı olarak bu ülkelerde son 50 yılda insidans ve mortalite oranları %75 azalmıştır[8]. HPV aşısının yaygınlaşmasıyla da bu oranlarda düşüş beklenmektedir.

2.2.2.Risk Faktörleri

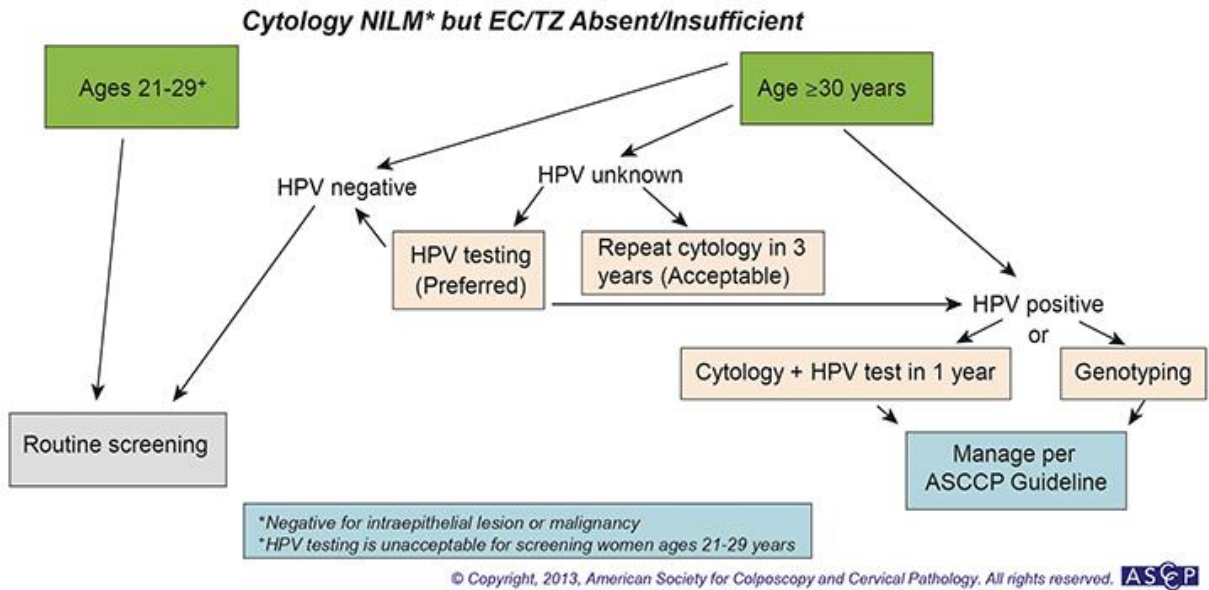
2 major servikal kanser histolojik tipi olan squamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomlar ile bu kanserlerin preinvaziv lezyonlarında ortak risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri; erken yaşta cinsel ilişki, multipl seksüel partner, riskli seksüel partner varlığı(HPV enfekte yada multipl partneri olan), seksüel geçişli hastalık öyküsü, vulvar yada vajinal intaepitelyal neoplazi öyküsü ve immunsupresyon olarak sıralanabilir[9]. İlk doğumun erken yaşta olması(<20 yaş), multiparite(>3), düşük sosyoekonomik düzey, oral kontraseptif kullanımı ve sigara içiciliği servikal kanserlerle ilişkili risk faktörleri olarak bilinmektedir[10].

2.2.3. Serviks Kanseri Taraması

Serviks kanseri taraması preinvaziv neoplaziyi saptar, böylece hastalık invazif hale gelmeden önce tedaviyi mümkün kılar; ayrıca mevcut invaziv hastalığı da tespit edilebilir. Tarama servikal sitoloji (Pap testi) veya human papilloma virüsü (HPV) testi veya iki testin bir kombinasyonu kullanılarak yapılır.

Papanicolaou (Pap) testi; sitolojik bilgi vererek doku yapısı hakkında olmasa da hücresel yapı hakkında fikir verir. Malignitelerin köken aldığı transformasyon zonundaki hücresel anomalileri saptayabilir. HPV testi özellikle riskli subtiplerin büyük çoğunluğunu saptayabilir.

Bilinen risk faktörü olmayan asemptomatik kadınlarda rutin tarama 21 yaştan itibaren önerilmektedir. 30 yaş altındaki kadınlarda HPV testi yerine Papanicolaou (Pap) testi tercih edilir. HPV testi 30 yaş üstü asemptomatik kadınların taramasında önerilir (Şekil 2).



Şekil 2: Serviks kanser taramasında ASCCP algoritması.

2.3. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ(CIN)

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) uterus serviksini premalign bir durumdur[11]. Ektoserviks squamöz epitel ile döşelidir. Endoservikal kanalında içinde bulunduğu endoserviks ise glandüler epitel ile döşelidir. CIN squamöz hücre anormalliğini ifade ederken

glandüler servikal neoplaziler adenokarsinoma in situ ve adenokarsinoma'yı içerir.

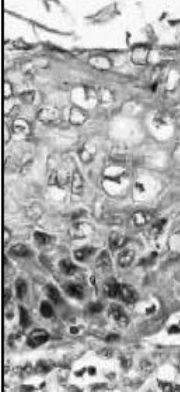
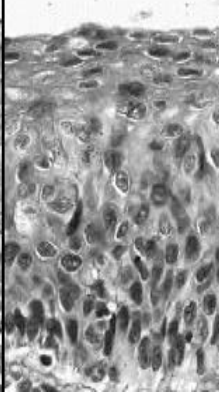
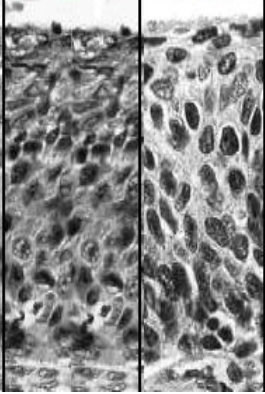
Serviks kanserinin taraması servikal sitoloji ve Human Papilloma Virüs(HPV) onkojenik subtiplerinin taranmasını içerir. Tarama testlerindeki anormalliklerin takibinde kolposkopi ve servikal biyopsi ile CIN ve servikal kanser tanıları konulabilir[12].

CIN düşük yada yüksek gradeli olabilir. Düşük gradeli lezyonların malign dönüşümü nadirken yüksek gradeli lezyonlarda bu risk artmıştır.

2.3.1 Terminoloji

Geçmişte serviks squamöz hücre anormallikler hafif, orta ve şiddetli displaziler olarak tanımlanırdı. 1988 yılında Bethesda sistemi adı verilen yeni bir tanımlama sistemi geliştirdi. Bu sistem 1991 ve 2001 yıllarında güncellendi. Bu sistemde sitolojik (Pap smear) ve histolojik (biyopsi) bulgular için farklı terminoljiler kullanılır. Sitolojik belirtiler 'Squamöz Intraepitelyal Lezyon(SIL) , histolojik belirtiler ise 'Cervikal Intraepitelyal Neoplazi(CIN)' olarak tanımlanırlar. CIN teriminin 3 farklı derecesi vardır (Şekil 3, Resim 2):

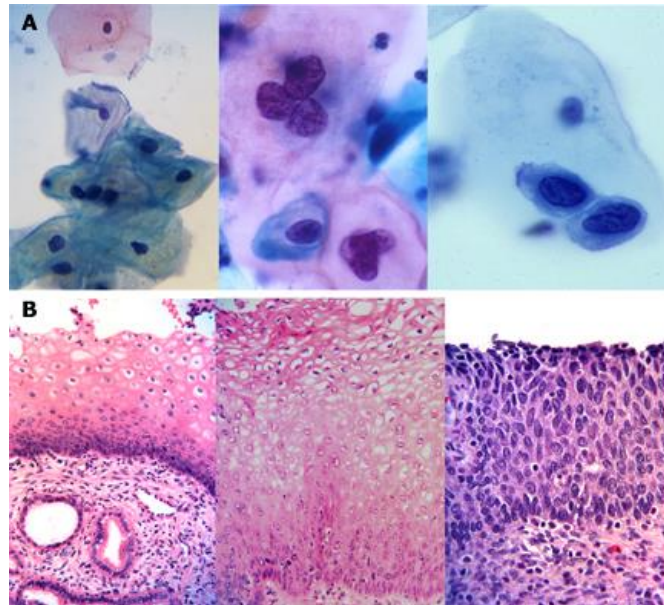
1. CIN 1 düşük gradeli lezyondur. Epitelin alt 1/3 ünde orta düzeyde hücrel atipiyi ifade eder. HPV nin hücrel etkileri genellikle izlenir(koilositotik atipi)
2. CIN 2 nin yüksek dereceli lezyon olduğu düşünülür. Epitelyal yapının korunduğu ve bazal 2/3 düzeydeki hücrel atipiyi ifade eder.
3. CIN 3 ise yüksek dereceli lezyondur. Epitelin 2/3 ünden daha fazla alanında izlenen ve epitelin kalınlaştığı yoğun hücrel atipiyi tanımlar.

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

LAST: lower anogenital squamous terminology; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesions; CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

* CIN 2 that is p16-positive is classified as HSIL. CIN 2 that is p16-negative is classified as LSIL.

Şekil 3: Servikal Intraepitelyal Neoplazi terminoloji ve histolojisi



A) Normal, low-grade, and high-grade cervical cytology.

B) Cervical intraepithelial neoplasia I, II, III.

Resim 2: Normal, LSIL, HSIL servikal sitoloji ve biyopsi karşılaştırması

CIN 2 tanımlamasındaki çelişkiler nedeniyle 2012 yılında HPV ilişkili anogenital squamöz lezyonları tanımlamak için Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) sistemi yayınlanmıştır[14].

LAST sisteminde Bethesda sisteminde tanımlanan CIN 1; Low Grade Squamöz Intraepitelyal Lezyon(LSIL), CIN 3; High Grade Squamöz Intraepitelyal Lezyon(HSIL) olarak tanımlanmıştır. CIN 2 ise immunokimyasal boyama sonucuna göre değerlendirilir. P16 negatif olan örnekler LSIL, pozitif olan örnekler ise HSIL sınıfında değerlendirilir.

2.3.2. İnsidans

Amerika Birleşik Devletleri'nde servikal kanser taramasına alınan kadınlarda CIN 1 insidansı %4 iken bu oran CIN 2 ve 3 için % 5 tir [3]. High grade lezyonlar ortalama 25-35 yaşlarda tanı alırken, serviks kanseri bu tanılardan ortalama 8-13 yıl sonra hasta 40 yaş üstüdeyken tanı almaktadır[13].

2.3.3. Patogenez

2.3.3.1. HPV Rolü

Human Papilloma Virus serviksin premalign ve malign lezyonlarında en önemli etyolojik faktördür[6]. Diğer risk faktörlerinden cinsel, sosyoekonomik ve davranışsal durum gibi etmenlerle HPV enfeksiyonun yakın ilişkisi hpv faktörünün etkisini kuvvetlendirmektedir [17].

HPV premalign yada malign dönüşüm için gereklidir ancak tek başına yeterli değildir. HPV enfekte kadınların büyük çoğunluğunda bu lezyon görülmeyebilir. Bu dönüşümde iki büyük faktör virüsün subtipi ve persistansıdır[18]. Çevresel faktörler (Ör: Sigara kullanımı) ve immun yetmezlikler de ayrıca patogeneizde rol oynar.

2.3.3.2. HPV Tipi

HPV nin 100 civarında subtipi bulunur. Bunların 40 kadarı anogenital epiteline spesifiktir ve değişen oranlarda malignite potansiyeline sahiptirler[19]. Tip 6 ve 11 gibi düşük riskli HPV subtipleri enfekte ettiği hücre genomuna entegre olmaz ve sonuçta CIN 1 yada genital

kondilomlara sebep olur[21]. Tip 16 ve 18 gibi yüksek riskli subtipler ise düşük gradeli lezyonlara sebep olmanın yanısıra persistan enfeksiyon, CIN2-3 oluşumu ve invaziv kansere dönüşüm ile yakın ilişkilidir. Tip 16 ve 18 LSIL 'de %25, HSIL'de %50-60 ve serviks kanserinde %70 oranında saptanmıştır (Tablo 1).

High-risk (oncogenic or cancer-associated) types
Common types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Low-risk (non-oncogenic) types
Common types: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Tablo 1: Yüksek ve düşük riskli HPV tipleri

2.3.3.3 Yaş ve İnsidans

HPV enfeksiyonu sıklıkla genç kadınlarda izlenir. Onkojenik subtiplerin persiste enfeksiyonu HSIL ve serviks kanserine dönüşümde önemli rol oynar [21,22]. Enfeksiyon ve viral yük gerilediğinde CIN de gerileme görülür. Hpv enfeksiyonlarının yaklaşık %50'si 6-18 ayda, yaklaşık %80-90'ı ise 2 ile 5 yıl içinde gerileme gösterir [23]. Virusün vücuttan uzaklaştırılıp nasıl HPV negatif olduğu yada bazı kadınlarda persiste ederken bazılarında nasıl gerilediği bilinmemektedir.

Persiste HPV enfeksiyonu en az 6-12 ay virüsün servikte kalıcı olmasını ifade eder. Bu süre uzadıkça yüksek riskli epitelyal anomali oluşma ihtimali artmaktadır. HPV enfeksiyonu 12 aydan uzun süren kadınların %21 inde CIN 2 veya daha riskli lezyon izlenmiştir [24].

55 yaş üzeri kadınlarda enfeksiyon %50 persiste ederken, 25 yaş altı kadınlarda bu oran %20 dir [25]. Onkojenitesi yüksek olan subtiplerin persiste etme oranı daha yüksektir [26].

2.3.3.4 Seksüel Bulaş

HPV cinsel temas yolu ile bulaşır. Serviks kanseri ve öncü lezyonları hiç cinsel ilişkisi olmamış kadınlarda görülmez [27]. HPV bulaşında birden çok cinsel partner varlığı riski artırmaktadır. 50 yaşına kadar kadınların %75-80 i HPV virüsüyle karşılaşır [28].

HPV enfeksiyonu serviks ve alt genital kanalda asemptomatik seyrederek ve neoplazi geliştiğinde klinik belirti verir.

2.3.3.5 Transformasyon Zonu

Transformasyon zonu kadının yaşamı boyunca dinamik değişim gösteren squamöz hücrelerin glandüler hücrelerle yer değiştirdiği ve servikste onkojenik HPV subtiplerinin neden olduğu karsinogenezin köken aldığı alandır. Squamokolumnar bileşke bazı literatürlerde benzer anlamda kullanılsa da birbirinden farklıdır. Squamokolumnar bileşke endoserviksin kolumnar epitelin ektoserviksin squamöz epiteline dönüştüğü sınırdır ve transformasyon zonu içinde yer alan bir hattır.

2.3.3.6 Moleküler Mekanizma

HPV enfeksiyonu serviks ve alt genital kanalda asemptomatik seyrederek ve neoplazi geliştiğinde klinik belirti verir.

Akut HPV enfeksiyonunu takiben oluşabilecek klinik senaryolar şu şekildedir: Fiziksel, sitolojik ve histolojik belirti vermeden latent enfeksiyon yada virüsün vejetatif replikasyona uğraması sonrası devam eden aktif enfeksiyon.

Aktif enfeksiyonda nükleer genişleme, multinükleasyon, hiperkromozomi ve perinükleer sitoplazmik halo gibi karakteristik belirtiler izlenir. Ve bu belirtiler virüsle karşılaşmadan 2-8 ay sonra gözlenir. Bu sitolojik belirtiler Low Grade Squamöz Intraepitelyal Neoplazi(LSIL) ve Atipik Squamöz Cells of Undetermined Significance(ASC-US) lezyonlarında da görüldüğü için bu tanılarda aktif HPV enfeksiyonu göz ardı edilmemelidir.

HPV epitelotropik bir virüstür. Önce epitel hücrelerini enfekte eder, sonrasında sitoplazmada persiste edebilir yada konak genomuna entegre olabilir. Genoma entegre olamadan kaldığında LSIL, entegre olduğunda ise HSIL ve sonrasında serviks kanserine dönüşüm başlayabilir [29]. Erken dönemlerde virüse karşı verilen konak immün cevap önemli rol oynamaktadır.

Virüsün konak genomuna integrasyonu önce E1 ve E2 gen okuma bölgelerinde bozulmaya yol açar. Sonrasında ise E6 ve E7 gen bölgelerinin transkripsiyonel düzenlenmesini etkileyerek onkofetal proteinlerin aşırı salınımına neden olur[29]. HPV E6 proteini p53'e bağlanır ve p53'ün hücresel bozunmasını indüklerken, E7 retinoblastoma

proteini (Rb) ile etkileşir, bu da transkripsiyon faktör E2F'nin ayrışmasına ve hücre döngüsünün ilerlemesine yol açar[30,31]. Bu iki ana tümör baskılayıcı gen olan p53 ve Rb'nin devre dışı bırakılmasının, HPV'nin yol açtığı hücre dönüşümüne ve enfekte olmuş hücrenin kanserleşmesinde ana etken olduğu düşünülmektedir.

2.3.4 Patogeneizde rol oynayan diğer faktörler

2.3.4.1. Immunsupresyon

HIV(Human Immundeficiency Virus) ile enfekte kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi insidansı (CIN) artmıştır[32]. Hem HPV enfeksiyonu hem de CIN riski, artan immün baskılama derecesi ile koreledir. Ek olarak, servikal kanser kadınlarda en yaygın edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili malignitelerden biridir [33]. Uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektiren kronik rahatsızlığı olan kadınlarda CIN geliştirme riski artmaktadır [34].

2.3.4.2. Sigara Kullanımı

Sigara içimi ve HPV enfeksiyonu CIN ve serviks kanseri gelişiminde sinerjistik etkilere sahiptir. HPV pozitif kadınlar içinde sigara içenlerde serviks kanseri riski, sigara içmeyenlerin 2-4 katı daha fazladır [35].

2.3.4.3 HSV(Herpes Simpleks Virus) ve Clamidya Enfeksiyonu

Herpes Simpleks Virüs ve Klamidya gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar HPV ile karşılaşma ihtimalini ve enfeksiyon varlığında persiste etme oranını artırır [36].

2.3.4.4. Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı HPV-pozitif olan kadınlarda servikal karsinom riskini artıran bir kofaktör olarak gösterilmiştir [37].

2.4. CIN TEDAVİ VE İZLEMİ

Kolposkopi ve servikal biyopsi ile tarama testlerindeki anormalliklerin takibi, CIN, glandüler neoplazi veya serviks kanseri teşhisi ile sonuçlanabilir. CIN düşük dereceli(CIN 1) yada yüksek dereceli (CIN 2, CIN 3) olabilir. Düşük dereceli CIN'li kadınlar servikal malignite gelişimi için düşük bir potansiyele sahipken, yüksek dereceli lezyonları olanlarda

malignite için daha yüksek progresyon riski vardır [38]. CIN tanılı kadınların izleminde amaç, gerileme ihtimali olan lezyonların gereksiz tedavi edilmesini engellerken, invaziv kansere ilerlemeyi engellemektir.

2.4.1. Cerrahi Seçenekler

Yüksek grade CIN tedavisinde esas yöntem transformasyon zonunun konizasyon yada ablasyon ile eksizyonudur. Bu yöntemlerle tedavi edilememiş yada persiste CIN olgularında histerektomi alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

Eksizyonel teknikler; sonraki bölümlerde detaylı anlatılacak olan soğuk konizasyon, LEEP ve lazer konizasyondur. Ablasyon tekniği ise transformasyon zonunun harap edilmesi şeklinde uygulanan bir yöntemdir.

2.4.2. CIN 1 Yönetimi

CIN 1'li kadınlar için, yönetim önceki sitolojik testin sonuçlarına göre belirlenir. CIN 1 tanılı kadında öncesinde ASC-US, LSIL yada HPV 16,18 varlığına rağmen normal sitoloji izlenmiş ise 1 yıl içinde sitoloji ve HPV taramasını içeren ko-test ile takip önerilir. Eğer öncesinde HSIL , ASC-H sitolojisi izlenmiş veya CIN 1 2 yıldan uzun süre sebat ediyorsa cerrahi prosedürler düşünülmelidir.

2.4.3. CIN 2,3 Yönetimi

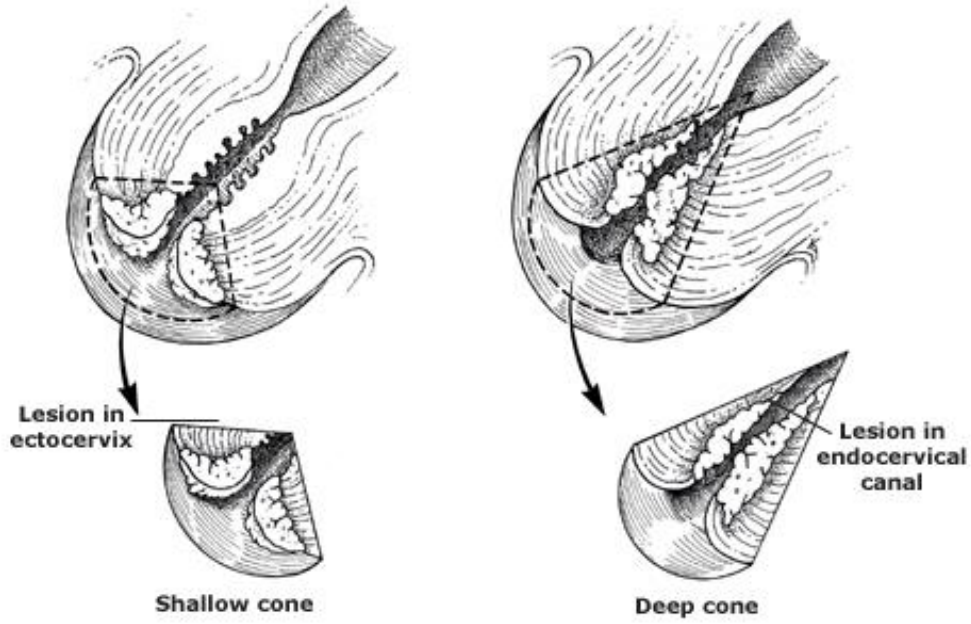
CIN 2 ve CIN 3 tanılı kadınlarda cerrahi tedavi esastır ve ilk seçenek konizasyondur. Ablasyon teknikleri tercih edilmez. Histerektomi ise ilk basamak tedavi değildir. Pozitif cerrahi sınır varlığında ve fertilitelerini tamamlamış kadınlarda bir seçenek olarak düşünülebilir.

2.5. KONİZASYON

Servikal konizasyon(cone biyopsi); serviksin transformasyon zonu ve endoservikal kanalı içerecek şekilde koni şeklinde eksizyonunu ifade eder. Uygulama esnasında bistüri, lazer veya elektrocerrahi (LEEP) teknikleri kullanılabilir ve bu tekniklerin birbirine herhangi bir üstünlüğü gösterilmemiştir [39]. Squamöz lezyonlar tipik olarak transformasyon zonundan köken alır ve büyük oranda konizasyon uygulaması patolojik olarak intaepitelyal yada yüzeyel invaziv lezyonun gösterilmesinde yeterli olur.

2.5.1.Cerrahi teknik

Konizasyon uygulamasında amaç transformasyon zonunun tümüyle çıkarılmasıdır. Eksizyonun küçük yapılması rezidü lezyon kalmasına, büyük yapılması ise ilişkili komplikasyonlara neden olabilir. Konizasyonun şekli, büyüklüğü ve derinliği preoperatif dikkatli bir kolposkopik muayene ile lezyonun yerleştiği alana göre planlanmalıdır (Şekil 4).



Courtesy of William J Mann, Jr, MD.

Şekil 4:Lezyon yerleşimine göre konizasyon şeklinin belirlenmesi

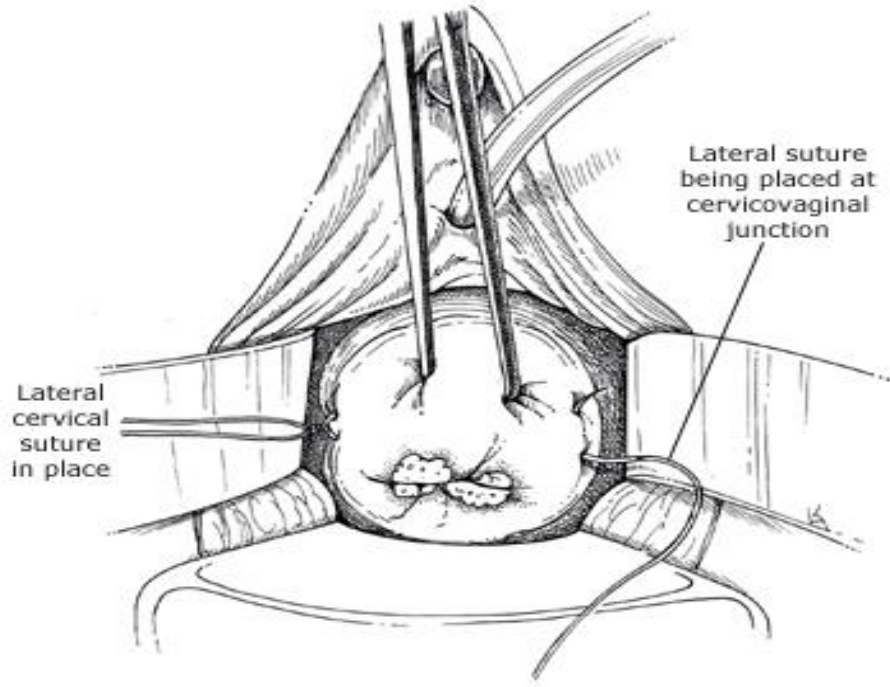
İşlem esnasında vazopressör enjeksiyonu ve işlem sonrası tampon uygulanması perioperatif kanama miktarını ve postoperatif menstrüel semptomları azaltmaktadır. Ayrıca Ferrik Subsulfate solüsyonu (Monsel solüsyonu) tatbik edilmiş rulo tampon kullanımı, lateral servikal suture kıyasla sekonder hemoraji, dismenore ve amenore gelişme oranını düşürmektedir [40].

2.5.1.1. Soğuk Konizasyon(Cold Knife Conization)

Soğuk Konizasyon bistüri yardımıyla genel yada rejyonel anestezi altında yapılır. Hasta dorsolitotomi pozisyonunda olmalıdır. İşlem esnasında kolposkopi yapılabilir.

Transformasyon zonunun sınırlarını belirlemek için Lugol solüsyonu veya %3-5 asetik asit solüsyonu kullanılabilir. Geniş vajinal spekulum veya geniş Deaver retraktörleri servikal vizualizasyona yardımcı olur. Serviks ön dudağı transformasyon zonunun dışından tek dişli tenakulum ile tutulur. Mümkün olan olgularda arka serviks de tutulabilir. Tenakulum hareketleri işlemi kolaylaştırır.

Ayrıca bir çok cerrah servikovajinal bileşkeye saat 3 ve 9 yönünde emilebilir sütürler atılıp sabitlenmesini önermektedir ancak bu optimal teknik olarak gösterilmemiştir (Şekil 5).

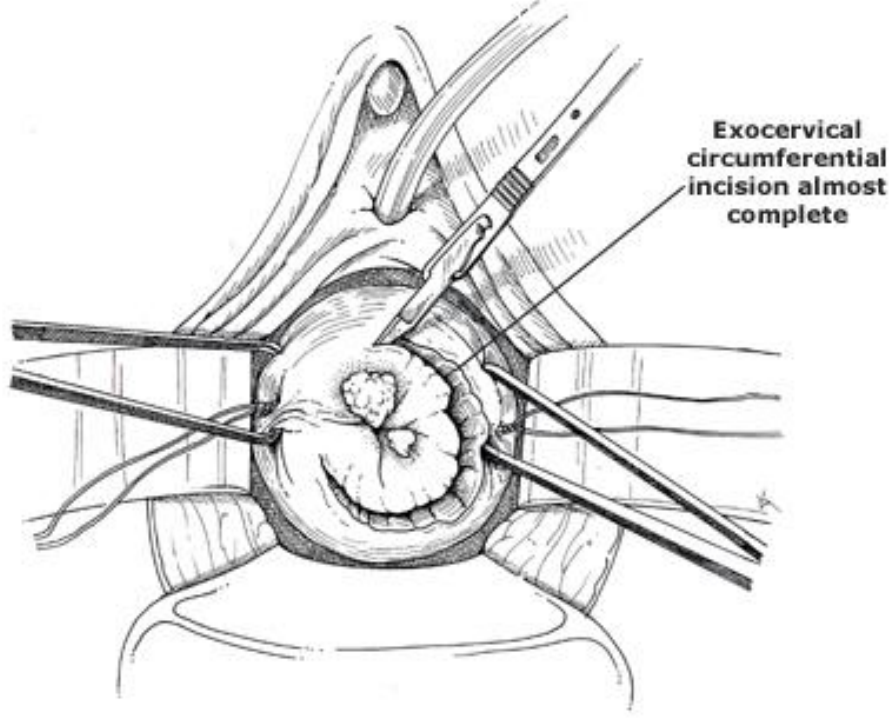


Courtesy of William J Mann, Jr, MD.

Şekil 5: Konizasyon esnasında lateral sütür konulması

Kontrendikasyon olmayan vakalarda (Örn: Hipertansiyon) 20-30 ml vazopressin yada 1:200,000 epinefrin solüsyonu eksizyon planlanan hattın lateraline dairesel şekilde derin srtomal dokuya enjekte edilebilir.

11 numaralı bıçak takılmış uzun saplı bistüri kullanılarak transformasyon zonunun dışından dairesel bir insizyon hattı oluşturulur. Posteriordan başlanarak küçük ve yavaş hareketlerle bistüri ucu belirlenen açı ve derinlikte ilerletilerek sirküler insizyon tamamlanır (Şekil 6).

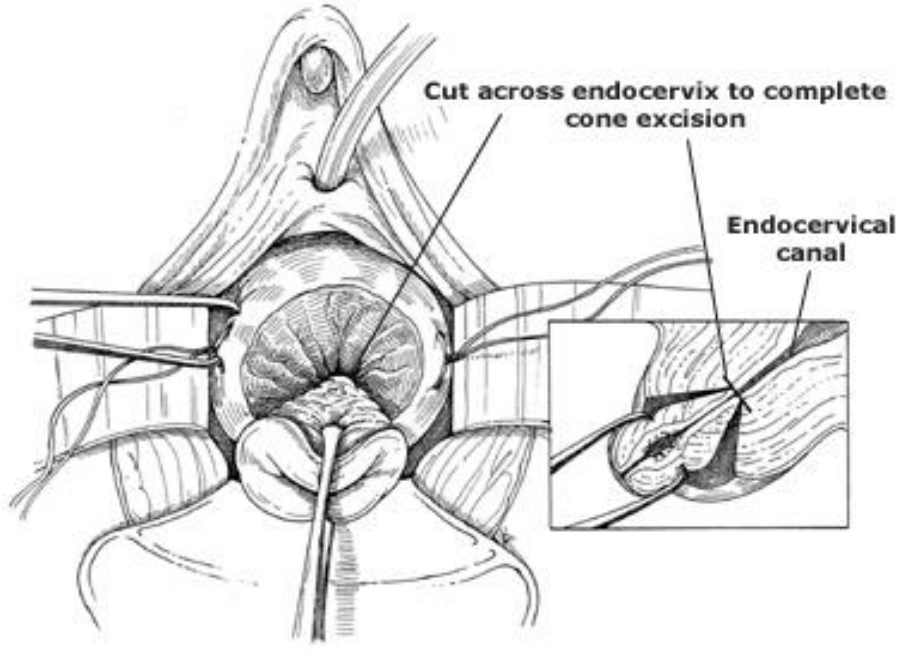


Courtesy of William J Mann, Jr, MD.

Şekil 6: Konizasyon prosedürünün başlangıcı

Allis klemp mukozal yüzeyi koruyarak eksize edilen dokunun nazikçe tutulup manipüle edilmesini sağlar (Şekil 7). Yeterli derinliğe ulaşıldıktan sonra spesmen çıkarılarak kalan rezidü endoservikal kanal kürete edilir. Endometrial patoloji açısından risk taşıyanlar (Örn: Anormal uterin kanama, postmenapozal atipik glandüler sitoloji vb.) dışında rutin endometrial küretaj gerekli değildir [41]. Gerekli olgularda ise servikal hücre yapısını korumak için endometrial örnekleme konizasyondan sonra yapılır.

Konizasyon yatağına yapılacak uygulama ile ilgili çeşitli öneriler mevcuttur. Bunlar arasında hemostaz sütürleri atmak, elektrokoterizasyon, kanama durdurucu ajanlar (Monsel solüsyonu, Surgigel..) uygulamak veya alana geçici süre ile tampon yerleştirmek sayılabilir. [42]. İşlem sonrası hastalar hızlı mobilize olur ve aynı yada ertesi gün taburcu edilirler.



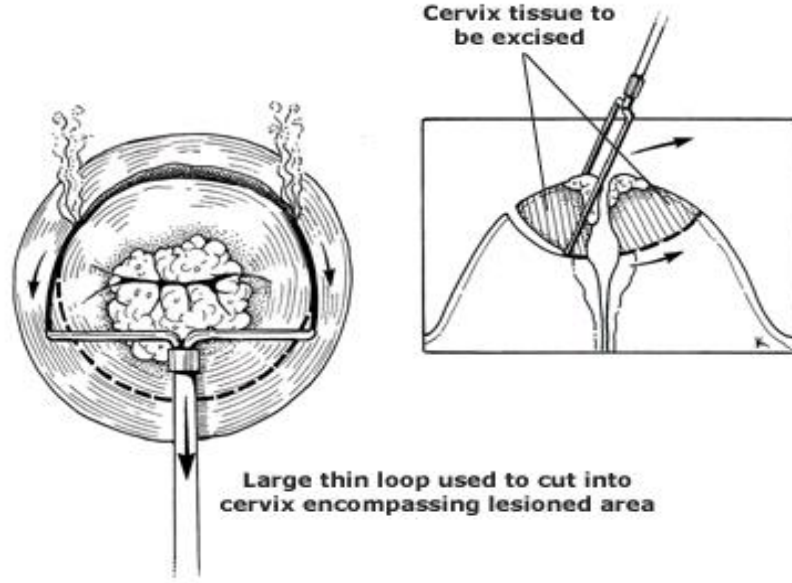
Courtesy of William J Mann, Jr, MD.

Şekil 7: Konizasyon prosedürünün bitirilmesi

2.5.1.2. LEEP(Loop Electrosurgical Excision Procedure)

Large Loop Excision of Transformation Zone (LLETZ) olarak da bilinen LEEP prosedüründe düzenli eksizyon yapmayı sağlayan çok ince halkasal teller ve modern elektrocerrahi jeneratörler kullanılır. Tel halkaların hastaya göre seçilebilecek farklı boyları mevcuttur ve ısı hasarından korumak için sapı izole edilmiş şekildedir. Ayrıca işlem esnasında plastik spekulum kullanılması uygundur.

LEEP ofis şartlarında lokal anestezi eşliğinde uygulanabilir. Eksizyon planlanan alanın lateraline saat 3-6-9-12 yönlerinde submukozal anestezi solüsyonu enjeksiyonu yapılır. Lokal anestezi ile beraber vazokonstriktör ajan kullanılması ağrı kontrolünde tek başına lokal anestezi kullanımından daha etkilidir, ayrıca kanama miktarını düşürür [43]. Elektrocerrahi jeneratörü 30-40 watt gücüne ayarlanarak loop halka transformasyon zonunun dışından kontrollü şekilde diğer uca iletilir (Şekil 8).



Courtesy of William J Mann, Jr, MD.

Şekil 8: LEEP uygulaması

İlerletme hızlı yapılırsa loop halka sürüklenerek istenenden daha küçük alanın eksize edilmesine sebep olabilir. Ayrıca çok yavaş ilerletildiğinde dokuda termal hasar oluşturabilir. Her iki durumda da ilave doku eksizyonu gerekebilir. Intraoperatif değerlendirilmede lezyonun loop halkanın ulaştığı endoservikal alanın derininde devam ettiği saptanırsa farklı çaplı ve açılı loop halka ile ilave eksizyon yapılabilir [44].

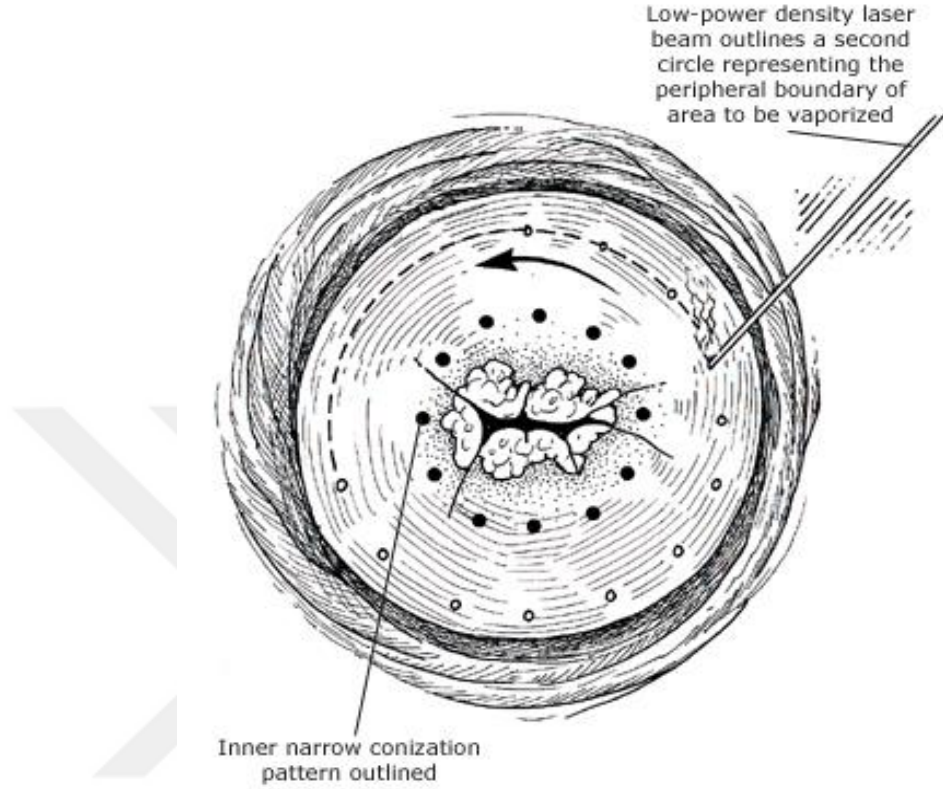
İşlem sonrası endoservikal kanal küretajı yapılır. Topuz şekilli yada standart elektrokoter ile hemostaz sağlanır ve sonrasında Monsel solüsyonlu gaz ile tampon uygulanabilir.

2.5.1.3 Lazer Konizasyon

Lazer konizasyon soğuk konizasyona kıyasla daha fazla cerrahi prosedür ve tecrübe gerektirir. Çoğunlukla genel veya rejyonel anestezi altında ameliyathane koşullarında yapılır ancak nadiren seçilmiş vakalarda tecrübeli ekip ile ofis şartlarında da uygulanabilir [45].

Uygulama esnasında koruyucu gözlük kullanılmalıdır ve işlem yapan cerrah ile lazer makinesini asiste eden personel yakın iletişim halinde olmalıdır. Perine etrafı ıslak pedlerle olası ışın hasarından korumak için örtülür. Kağıt örtüler yanma riski oluşturur. Kullanılan tenekülüm ve spekulümler yansımadan kaçınmak için siyah renkli tercih edilmelidir.

Servikse önceki tekniklerde anlatıldığı gibi vazokonstriktör enjekte edilir. Kolposkop eşliğinde transformasyon zonu belirlendikten sonra bu hattın dışına düşük doz karbondioksit laser atışları yapılarak hat belirlenir (Şekil 9).



Courtesy of William J Mann, Jr, MD.

Şekil 9: Lazer konizasyon için işaretleme

Lazer konizasyon için önerilen ışın dozu genellikle 1000-1500 watt/cm²'dir. Işın eksisiyle çıkarılan spesimende küçülme olabileceği için eksize edilecek doku genişçe ve sağlam şekilde tutulmalıdır. Serviksi retrakte ve manipüle etmek için tek dişli tenakulum yada lateral servikal sütürler kullanılabilir.

İşlem sonrası endoservikal küretaj yapılır. Hemostaz amacıyla soğuk konizasyonda bahsedilen teknikler kullanılabilir.

2.5.2. Postoperatif Takip

Hasta 2 ile 4 hafta boyunca cinsel ilişkiden ve vajen içine bir şey koymaktan sakınmalıdır. 6. haftada kontrol muayenesi yapılarak servikal dokunun iyileştiği ve servikal kanalın intakt olduğu değerlendirilmelidir. Doku 3. aya kadar operasyona bağlı debris, metaplazik hücreler

ve lökositlerle kontamine olduğu için doğru değerlendirme amacıyla Kolposkopik muayene postoperatif 3 yada 4. ayda yapılmalıdır.

2.5.3 Cerrahi Tekniklerin Karşılaştırılması

3 tekniğin (soğuk konizasyon, lazer konizasyon, LEEP) sonuçları benzerdir. Bu 3 tekniğin karşılaştırıldığı sistematik kontrollü bir çalışmada postoperatif hemoraji ve cerrahi sınırlar pozitifliği arasında fark izlenmemiştir [39].

Termal artefakt lazer konizasyonda LEEP den daha sık izlenmiştir. (OR 2.8, 95% CI 1.6-5.1) Bu tekniklerin kendi içinde avantaj ve dezavantajları mevcut olup cerrah kendi tecrübesi, ameliyathane ve ofis şartları ve işlem yapılacak hastaya göre birisini seçmek durumundadır.

2.5.4 Komplikasyonlar

2.5.4.1 Intraoperatif Kanama

Major cerrahi komplikasyonlar sık görülmez. Kanama nadiren yoğun görülür ve işlem esnasında sütür atma, koterizasyon yada Monsel solüsyonu gibi uygulamalarla kontrol altına alınır. Eğer kontrol altına alınamayan kanama var ise serklaj tipi sütür, uterin arter embolizasyonu yada histerektomi düşünülebilir.

2.5.4.2 Uterus Perforasyonu

Perforasyon nadir görülse de anteflex ve postmenapozal atrofik uteruslarda karşılaşılabılır. Lateralden oluşan perforasyonlar uterin arter yaralanması ve broad ligamentinde hematoma sebep olabilir. Ayrıca rektum ve mesane yaralanması olan olgular bildirilmiştir [46]. Böyle durumlarda laparaskopi veya laparotomi gerekebilir. Bu komplikasyonlar yapılan cerrahi teknikle ilişkili değildir.

2.5.4.3 Postoperatif Kanama

Operasyondan kısa süre sonra görülen kanamalar genellikle işlem esnasındaki yetersiz hemostaz ve vazokonstriktör ajanın yıkılması sonrası oluşan vazodilatasyona bağlıdır. Geç kanamalar 1-2 hafta içinde görülür ve genellikle sütürlerin erimesi ve iyileşme sürecinde

damarlarda oluşan erezyona sekonder gelişir. Soğuk konizasyon sonrası görülen kanama insidansı %5-15 dir [47,48]. Bu oran lazer konizasyonda %2-10 [45,49,50], LEEP te ise %0-8 [51] olarak bildirilmiştir. Erken ve geç kanama komplikasyonları büyük oranda monsel solüsyonu yada gümüş nitrat uygulaması, sütürasyon yada tamponlama ile kontrol altına alınabilir. Nadiren de olsa anestezi altında cerrahi işlem gerekebilir.

2.5.4.4 Enfeksiyon

Soğuk konizasyon sonrası enfeksiyon insidansı %0,2-6,8 olarak bildirilmiştir [52,53]. Enfeksiyon lokal servikal inflamasyon, endometrit, parametrit, salpenjit yada pelvik apse şeklinde ortaya çıkabilir. Konizasyon öncesi antibiyotik profilaksisinin etkinliği bilinmemektedir ve yüksek riskli hastalarda tercih edilebilir. Lazer konizasyon ve LEEP yapılan hastalarda enfeksiyon oranları daha düşüktür (%0-2) [54].

2.5.4.5 Geç komplikasyonlar

Geç komplikasyonlar içinde servikal yetmezlik ve servikal stenoz sayılabilir. Bildirilmiş servikal stenoz insidans aralığı geniştir (%0-37). Bunun nedeni çalışmaların az sayıda hasta ile yapılmış olması ve servikal stenoz için objektif bir kriterin olmamasıdır [55]. Geniş bir çalışmada her bir prosedür için stenoz oranları şöyle verilmiştir: Soğuk konizasyon; %8 , lazer konizasyon; %4,3-7,7 ve LEEP ; %7,1 [55,56,57]. Servikal yetmezlik açısından konizasyon prosedürleri sonrasında preterm doğum ve perinatal mortlite ile ilişkisi bildirilmiştir [58].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif kohort çalışmamıza 2018 yılının ilk 6 ayında Zeynep Kamil Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Servikal Intraepitelyal Neoplazi(CIN) endikasyonu ile konizasyon yapılan hastalar dahil edildi. 08.12.2018 tarih ve 158 karar nolu etik kurul onayı alındı.

Kolposkopi ile teyit edilmiş CIN tanılı hastalardan Şubat 2018 ile Haziran 2018 arasında konizasyon yapılan, cinsel aktif ve okur yazar olan 57 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Postmenapozal cinsel aktif olmayan ve okuma yazma bilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Operasyon sonrası cinsel ilişkide bulunmayan, takibe gelmeyen, soruları cevaplamak istemeyen, konizasyon sonrası histerektomi uygulanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Araştırmaya dahil edilen 57 hastadan 3'ü postoperatif ilk 3 ayda histerektomi operasyonu geçirdiği için 7'si verilen anketleri blok halinde eksik ve yanlış doldurduğu için, 9 tanesiyle ise postoperatif 3. ayda görüşülemediği yada ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakılarak kriterlere uyan ve anketlere eksiksiz cevap vermiş olan 39 hastanın sonuçları değerlendirildi.

Hastaların sosyodemografik özellikleri(yaş, medeni durum, eğitim düzeyi) kaydedildi. Hastalarla konizasyon operasyonundan 1 gün önce yüz yüze görüşülerek validite edilmiş cinsel fonksiyon (ASEX) ve psikolojik belirti (SCL-90-R) anket sorularını cevaplamaları istendi. Postoperatif 3. ayda hastalarla tekrar yüzyüze görüşülerek anket sorularını cevaplamaları istendi.

Operasyon Tekniği

Hastalar ameliyathane koşullarında ve genel anestezi altında soğuk konizasyon veya LEEP prosedürüyle opere edildi. Operasyon öncesi profilaktik antibiyoterapi alan hastalar 3 hafta cinsel perhiz önerisiyle aynı yada ertesi gün taburcu edildi.

Anketler

Arizona Sexual Experience Scale(ASEX),cinsel fonksiyonları ölçen altı farklı cevap seviyesine sahip beş maddelik bir ölçektir. Hastaların cinsel hayat kalitesini değerlendirmek için bu skala kullanılmıştır. Anket; cinsel istek, uyarılma, vajinal ıslaklık, orgazma ulaşma ve

orgazm ile ilgili memnuniyetleri sorgulamaktadır. Total ASEX skorunun 19 ve üzeri olması, birbirinden bağımsız herhangi bir maddede skorun 5 veya 6 olması, 3 maddede skorun 4 olması cinsel fonksiyon bozukluğu olarak nitelendirilir.[59] Güncel bir çalışma ile validite edilmiş Türkçe anket formları kullanıldı (Cronbach's alpha=0.91)[60].

Symptom Checklist-90-Revised Scale(SCL-90-R), hastaların psikolojik sağlık durumlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Hastanın psikosomatik belirtileri ile ilgili soruları içerir ve 9 ölçeği kapsar. Bunlar; somatizasyon, anksiyete, obsesyon, depresyon, kişilerarası duyarlılık, paranoid belirti, psikotik belirti, öfke ve fobidir. Bu belirtiler maddelerin 5 skalada (0,1,2,3,4) artan derecelerle puanlanmasıyla hesaplanır. Artan puanlar hastanın semptom ve kaygılarında artışı ifade eder (>1). Güncel olarak validite edilmiş Türkçe anket formları kullanılmıştır (Cronbach's alpha=0.83)[61].

İstatiksel Analiz

Veri analizi, SPSS for Windows, versiyon 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Dağılımın normalliği Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile test edildi. Tanımlayıcı istatistikler sırasıyla normal dağılmayan değişkenlerde median(minimum-maksimum), normal dağılan değişkenlerde mean±standart sapma(SD) ve nominal değişkenlerde ise olgu sayısı ve yüzde(%) olarak belirtildi. Parametrik ve parametrik olmayan değişkenler için bağımlı gruplar arasındaki farklar sırasıyla Paired Sample T testi ve Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. P<0,05 olan değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın yaş aralığı 20-54 olup yaş ortalaması $37,7\pm 8,09$ 'dur. Gravida sayısı ortalama $2,62\pm 2,20$ ve parite sayısı $1,59\pm 1,25$ olup sezaryen doğum sayısı $0,31\pm 0,56$, normal doğum sayısı $1,28\pm 1,23$ abortus yada küretajla sonlanan gebelik sayısı ise ortalama $1,05\pm 1,66$ bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların Yaş ve Obstetrik Özellikleri

	Mean \pm SD (n:39)
Yaş	$37,7\pm 8,09$
Gravida sayısı	$2,62\pm 2,20$
Parite sayısı	$1,59\pm 1,25$
Sezaryen sayısı	$0,31\pm 0,56$
NSD sayısı	$1,28\pm 1,23$
Abort-R/C-D/C sayısı	$1,05\pm 1,66$

Konizasyon endikasyonu 29 (%74,3) hastada CIN 3, 9 (%23,1) hastada CIN 2(%23,1) ve 1(%2,6) hastada Persiste CIN 1'dir. 13 (%33,3) hastanın son 5 yılda smear taraması yoktur. 18(%46,2) hastanın son 5 yıldaki smear taraması malignite açısından negatiftir. 8(%20,5) hastanın ise son 5 yıldaki smear taraması mevcut olup pozitif sonuç bildirilmiştir (ASC_US, LSIL..) (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Preoperatif Tanı ve Tarama oranları

Tanı	%(n:39)
Persiste CIN 1	2,6(1)
CIN 2	23,1(9)
CIN 3	74,3(29)
Son 5 yıl içinde smear tarama öyküsü	
Tarama yok	33,3(13)
Tarama sonucu negatif	46,2(18)
Tarama sonucu pozitif	20,5(8)

Hastaların eğitim durumları değerlendirildiğinde 1 hasta(%2,6) okur yazar düzeyde, 15 hasta(%38,4) ilköğretim mezunu, 7 hasta(%17,9) lise mezunu ve 16 hasta(%41,1) üniversite mezunudur. 30 hasta(%76,9) evli, 5 hasta(%12,8) bekar ve 4 hasta(%10,3) ise boşanmış yada ayrı yaşamaktadır. 22 hasta (%56,4) sigara kullandığını, 17 hasta(%43,6) ise kullanmadığını ifade etmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların Eğitim, Medeni Durum ve Sigara Kullanım Oranları

Eğitim durumu	%(n:39)
Okur yazar	2,6(1)
İlköğretim	38,4(15)
Lise	17,9(7)
Üniversite	41,1(16)
Medeni durum	
Evli	76,9(30)
Bekar	12,8(5)
Boşanmış-ayrı yaşıyor	10,3(4)
Sigara kullanımı	
Var	56,4(22)
Yok	43,6(17)

Hastaların Symptom Checklist-90-Revised Scale(SCL-90-R) anket sorularına verdikleri cevaplar somatizasyon, obsesyon, anksiyete, depresyon, kişilerarası duyarlılık, psikotik, paranoid, öfke ve fobik belirti için ayrı ayrı yorumlandığında preoperatif ve postoperatif cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5a,5b).

Tablo 5a: SCL-90-R skalasında belirtilerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması*

	Preoperatif Median(min-max) n:39	Postoperatif Median(min-max) n:39	P
Somatizasyon Belirtisi	0,83(0-3,80)	1,00(0-3,00)	0,976
Anksiyete Belirtisi	0,70(0-3,30)	0,70(0-3,00)	0,436
Öfke Belirtisi	0,83(0-3,50)	0,66(0-3,00)	0,464
Fobi Belirtisi	0,42(0-2,85)	0,28(0-3,20)	0,380

* Wilcoxon testi kullanılarak analiz yapılmıştır.

Tablo 5b: SCL-90-R skalasında belirtilerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması*

	Preoperatif Mean \pm SD n:39	Postoperatif Mean \pm SD n:39	P
Obsesyon Belirtisi	1,27 \pm 0,81	1,19 \pm 0,82	0,361
Depresyon belirtisi	1,20 \pm 0,76	1,08 \pm 0,80	0,169
Kişilerarası Duyarlılık Belirtisi	1,00 \pm 0,74	1,04 \pm 0,74	0,598
Psikotik Belirti	0,70 \pm 0,59	0,62 \pm 0,60	0,215
Paranoid Belirti	0,95 \pm 0,72	0,91 \pm 0,78	0,681
SCL-90-R Genel Belirti İndeksi	1,02 \pm 0,68	0,95 \pm 0,68	0,267

*Paired Sample T testi kullanılarak analiz yapılmıştır.

Hastaların cinsel fonksiyonlarını ölçen Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) cevapları değerlendirildi. Cinsel istek, uyarılma, vajinal ıslaklık, orgazma ulaşma ve orgazmdan tatmin olma skalaları ayrı ayrı ve total ASEX skoru değerlendirildi. Bu değerlerde preoperatif ve postoperatif istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 6a,6b).

Tablo 6a:ASEX skalasında belirtilerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması*

	Preoperatif Median(min-max) n:39	Postoperatif Median(min-max) n:39	P
Cinsel isteklilik	3(1-6)	3(1-6)	0,709
Cinsel uyarılabilirlik	4(1-6)	4(1-6)	0,892
Vajinal ıslaklık	3(1-5)	3(1-5)	0,512
İlişki ve orgazmdan tatmin olma	3(1-6)	3(1-6)	0,332

* Wilcoxon testi kullanılarak analiz yapılmıştır.

Tablo 6b:ASEX skalasında belirtilerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması*

	Preoperatif Mean \pm SD n:39	Postoperatif Mean \pm SD n:39	p
Orgazma ulaşma	3,59 \pm 1,27	3,82 \pm 1,12	0,212
Total ASEX skoru	16,72 \pm 5,01	17,03 \pm 5,09	0,695

*Paired Sample T testi kullanılarak analiz yapılmıştır.

5.TARTIŞMA

2012 yılı verilerine göre her yıl 528.000 yeni servikal kanser vakası ve 266.000 servikal kansere bağlı ölüm görülmektedir [64]. Global veriler özellikle gelişmiş ülkelerde yeterli uygulamaya konulabilen kanser tarama programlarına bağlıdır. Uygulamalara bağlı olarak bu ülkelerde son 50 yılda insidans ve mortalite oranları %75 azalmıştır. Tarama programlarının yaygınlaşmasına paralel olarak preinvaziv lezyonların tanısı ve bunu takiben konizasyon operasyonu sayısında artış izlenmiştir. Ancak bu tarama ve erken tedavi prosedürlerinin henüz yaygınlaşmadığı gelişmemiş ülkelerde servikal kanser insidans ve mortalite oranları yüksek seyretmektedir [65].

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu, kişisel stres ile ilişkili cinsel bir sorunu ifade eder. Cinsel aktivitenin başlangıcından beri bir sorun olabilir veya normal cinsel işlevsellik döneminden sonra çeşitli faktörler sonucunda edinilebilir.

Cinsel fonksiyon bozukluğu genel popülasyondaki kadınlarda oldukça yaygındır. Shifren JL. ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladığı 30.000 üzerinde kadın dahil edilerek yapılan çalışmada cinsel fonksiyon bozukluğu tarif eden kadınların oranı %43 olarak bulunmuştur. [62]. Bulguların yaş, eğitim seviyesi, sosyoekonomik koşullar..vs etmenlerle ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Cinsel ağrı bozukluğu da spesifik nedenlere yada tedavilere bağlı oluşabilen bir cinsel fonksiyon bozukluğu türü kabul edilir [63].

Song T. ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı prospektif çalışmada; erken evre servikal kanser tedavileri sonrası cinsel fonksiyon bozukluğu oranları değerlendirilmiştir. Radikal Histerektomi ve Radikal Trakelektomi yapılan hastalarda cinsel fonksiyon kaybı izlenirken majör cerrahi operasyonlarla kıyaslandığında konizasyon yapılan hastalarda bir fark izlenmemiştir [66]. Bu çalışmada da konizasyon yapılan hastalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Fleming ND. ise trakelektomi yapılan 32 hastayı dahil ettiği 5 yıllık prospektif çalışmada cinsel fonksiyon kaybının postoperatif 6. Haftada maksimum düzeyde olduğunu ve bu kaybın 6. Ayda preoperatif düzeylere gerilediğini göstermiştir [67].

Serati M. ve arkadaşlarının 2010 yılında 59 LEEP yapılan hastayı dahil ettiği araştırmada ise hastaların cinsel istek dışındaki seksüel fonksiyonlarında bir değişiklik gözlenmemiştir [69].

Erken evre jinekolojik malignitelerde Andersen BL. ve arkadaşlarının yapmış olduğu eski bir çalışmada ise hastaların kontrol grubuna göre %30 daha fazla cinsel işlev kaybı olduğu saptanmıştır. Hastanın yaşı, tanısı ve sosyopsikolojik durumu değerlendirilerek bu semptomlara yönelik tedavilerin planlanması önerilmiştir [68].

Bu çalışmada hastaların preinvaziv servikal lezyon tanısı ve sonrasındaki tedavisi sürecinde psikolojik etmenlerle beraber cerrahi prosedürlerin cinsel fonksiyona etkileri değerlendirildi. Belirli sürede ve belirli sayıda hasta ile yürütülen çalışmada hastalarda psikolojik belirti ve cinsel işlev kaybı saptanmamıştır. Literatürde benzer çalışma sayısı çok değerdir. Bu sebeple hasta popülasyonu ve izlem aralığı artırılarak yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Thompson JD, Rock JA, Te Linde's operative gynecology, Eight edition, 1997 Lippincot Raven Publishers-Philadelphia NewY ork, Chapter 49, P:1385-412
2. Kişnişçi H. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Blgs Ankara 1996,8:933-42
3. Miller A, Nazeer S, Foon S, Brundup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. Int Cancer 2000;86:440-7
4. Baggish MS. Intra-abdominal pelvic anatomy. In: Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery, 3rd ed, Baggish MS, Karram MM (Eds), Saunders Elsevier, St. Louis 2011. p.179
5. Novak E.R., Woodruff J.D.: Gynecologic and Obstetric Pathology. ed 8 1979. WB Saunders Philadelphia
6. Berek JS. İntraepithelial disease of cervix, vagina and vulva. Novak's Gynecology Twelfth ed. 16:470, 1996
7. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212.
8. Cervical cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (Accessed on March 18, 2015).
9. 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; 28:355.
10. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, 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; 370:1609.
11. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. Clin Obstet Gynecol 2000; 43:394.
12. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 17:S1.

13. Nsinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:105.
14. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1465.
15. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:87.
16. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:87.
17. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005; 104:61.
18. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102:9.
19. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17.
20. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518.
21. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:123.
22. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358:1782.
23. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:101.
24. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:513.
25. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* 2006; 103:21.

26. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423.
27. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001035.
28. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
29. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol* 2007; 212:356.
30. Münger K, Phelps WC, Bubb V, et al. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* 1989; 63:4417.
31. D'Anna R, Le Buanec H, Alessandri G, et al. Selective activation of cervical microvascular endothelial cells by human papillomavirus 16-e7 oncoprotein. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1843.
32. Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1148.
33. Maiman M, Fruchter RG, Clark M, et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol* 1997; 89:76.
34. Sillman F, Stanek A, Sedlis A, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:300.
35. Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology* 1998; 9:346.
36. Jha PK, Beral V, Peto J, et al. Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer risk. *Lancet* 1993; 341:1116.
37. uhn P, Walker J, Schiffman M, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128:265.
38. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S1.

39. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database SystRev* 2000; :CD001318.
40. Martin-Hirsch PL, Kitchener H. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database SystRev* 2000; :CD001421.
41. Pearl ML, Beretta S. Routine endometrial curettage is not indicated at the time of cervical cone biopsy. *SurgGynecolObstet* 1993; 176:251.
42. Gilbert L, Saunders NJ, Stringer R, Sharp F. Hemostasis and cold knife cone biopsy: a prospective randomized trial comparing a suture versus non-suture technique. *ObstetGynecol* 1989; 74:640.
43. Mor-Yosef S, Lopes A, Pearson S, Monaghan JM. Loop diathermy cone biopsy. *ObstetGynecol* 1990; 75:884.
44. Vergote IB, Makar AP, Kjørstad KE. Laser excision of the transformation zone as treatment of cervical intraepithelial neoplasia with satisfactory colposcopy. *GynecolOncol* 1992; 44:235.
45. Wagner AL Jr. Laser excisional conization in an office environment. *J GynecolSurg* 1990; 6:47.
46. Krebs HB, Pastore L, Helmkamp BF. Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: experience in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:289.
47. Koonings PP, d'Ablaing G, Schlaerth JB, Curtin JP. A clinical-pathology review of cervical intraepithelial neoplasia following cryotherapy failure. *Gynecol Oncol* 1992; 44:213.
48. Claman AD, Lee N. Factors that relate to complications of cone biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120:124.
49. Partington CK, Turner MJ, Soutter WP, et al. Laser vaporization versus laser excision conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:775.
50. Iversen T. Outpatient cervical conization with the CO2 laser. *J Reprod Med* 1985; 30:607.
51. Wright TC Jr, Gagnon S, Richart RM, Ferenczy A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol* 1992; 79:173.
52. Krebs HB. Outpatient cervical conization. *Obstet Gynecol* 1984; 63:430.

53. Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EA. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Oncol* 1993; 50:84.
54. Keijser KG, Kenemans P, van der Zanden PH, et al. Diathermy loop excision in the management of cervical intraepithelial neoplasia: diagnosis and treatment in one procedure. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1281.
55. Monteiro AC, Russomano FB, Camargo MJ, et al. Cervical stenosis following electrosurgical conization. *Sao Paulo Med J* 2008; 126:209.
56. Brun JL, Youbi A, Hocké C. [Complications, sequellae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002; 31:558.
57. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, et al. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol* 2000; 96:657.
58. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, et al. Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1265.
59. McGahuey CA, Delgado LP, Geleberg AJ. Assessment of sexual dysfunction using the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) and implications for the treatment of depression. *Psychiatric Ann* 1999;29:39-45
60. Soykan A. The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *Int J Impot Res* 2004;16:531-4
61. Kılınç M. Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R) nin Geçerlilik ve Güvenirliği. *Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi* 1991;1:45-52.
62. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112:970.
63. Shafer L. Sexual dysfunction. In: *Primary Care of Women*, Carlson K, Eisenstat S (Eds), Mosby, St. Louis 2002.
64. Cervical cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (Accessed on March 18, 2015).
65. 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; 28:355.
66. Song T, Choi CH, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, Bae DS. *J Sex Med.* 2012 Jun;9(6):1697-704. doi: 10.1111/j.

67. Fleming ND, Ramirez PT, Soliman PT, Schmeler KM, Chisholm GB, Nick AM, Westin SN, Frumovitz M. *Gynecol Oncol.* 2016 Dec;143(3):596-603. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.012. Epub 2016 Oct 11
68. Andersen BL, Lachenbruch PA, Anderson B, deProse C. *Cancer.* 1986 May 1;57(9):1880-6.
69. Serati M, Salvatore S, *J Sex Med.* 2010 Jun;7(6):2267-2272. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01819.x. Epub 2010 Apr 19.

