



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GENEL ANESTEZİ ALTINDA YAPILAN LEEP OPERASYONLARINDA EK  
SERVİKAL BLOKAJIN POST OPERATİF KANAMA VE AĞRIYA ETKİSİ

Dr. Osman UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GENEL ANESTEZİ ALTINDA YAPILAN LEEP OPERASYONLARINDA EK  
SERVİKAL BLOKAJIN POST OPERATİF KANAMA VE AĞRIYA ETKİSİ

Dr. Osman UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Yakup YALÇIN

Bursa-2023

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet (Summary)	iv
1. Giriş	1
1.1 Genel Bilgiler ve Amaç	1
1.2 Serviks Embriyolojisi	2
1.3 Serviks Histolojisi Ve Anatomisi	2
1.4 Skuamokolumnar Bileşke (Squamocolumnar Junction, SCJ)	3
1.5 Transformasyon Zonu (Transformation Zone, TZ)	4
1.6 Human Papilloma Virus (HPV) ve Yapısı	4
1.7 Human Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonu Ve Doğal Seyri	5
1.8 Pap Smear Testi	6
1.9 Serviks Kanseri Tarama Programı	9
1.10 Servikal Anormal Sitoloji ve Yönetimi	9
1.10.1 Atipik Skuamöz Hücreler (ASC)	9
1.10.2 Düşük Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyonlar (LSIL)	10
1.10.3 Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyonlar (HSIL)	13
1.10.4 Atipik Glandüler Hücreler (AGC)	13
1.11 Kolposkopi	14
1.12 Servikal İntraepitelyal Neoplazi ve Yönetimi	16
1.13 Tedavi Yöntemleri	20
1.14 Leep (Loop Electrosurgical Excision Procedure)	21
2. Gereç ve Yöntem	23
2.1 Hasta Seçim Protokolü	23
2.2 Çalışma Protokolü	23
2.3 İstatistiksel Analiz	24
3. Bulgular	26
4. Tartışma	31
5. Sonuç ve Öneriler	37
6. Kaynaklar	41
7. Teşekkür	47
8. Özgeçmiş	48

## ÖZET

Serviks kanseri önemli bir jinekolojik malignite olup, tarama programları sayesinde mortalitesi ve morbiditesi yıllar içerisinde azalmıştır. Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar için tanı ve tedavi amaçlı en uygun yöntem Loop Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedür (LEEP)/Konizasyon cerrahisidir. LEEP cerrahisi genel anestezi altında veya lokal anestezi altında uygulanabilmektedir. Çalışmamızdaki amacımız, genel anestezi altında yapılan LEEP operasyonlarında ek servikal blokajın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hasta iyileşmesi ve konforu üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza Haziran-Aralık 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji bölümüne başvuran >18 yaş ve <70 yaş arası hastalardan kolposkopik biyopsi sonucu Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) 2-3 olarak sonuçlanmış hastaların tümü dâhil edilmiştir. LEEP operasyonu öncesi toplam 40 hasta kontrol grubu (Grup 1) ve araştırma grubu (Grup 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. Grup 1, genel anestezi altında LEEP uygulanan, araştırma kolu Grup 2 ise genel anestezi ve ek lokal anestezi uygulanan gruplardır. Sonrasında iki grup arasında operasyon öncesi ve operasyon sonrası sonuçlar (işlem sırasında ve işlem sonrası kanama miktarı, ağrı skorları, patolojik spesmen boyutu, cerrahi sınır) kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda her iki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi (BMI), parite, alerji durumu, alkol kullanımı, ek hastalıklar ve hastaların kullandığı ilaç bakımından gruplardaki preoperatif demografik verilerin dağılımı homojen izlenmiştir. Yalnızca sigara kullanımı kontrol grubu hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla izlenmiştir ( $p=0.004$ ). Hastalarımızın pre-operatif servikal sitolojileri, HPV DNA durumları, kolposkopik biyopsi sonuçları ve pre-operatif hemoglobinin değerleri her iki grup arasında dengeli bir şekilde dağılmıştır. Sonuçlarda her iki grup arasında; post-operatif hemoglobin değerleri, hemoglobin düşüşü, spesmen boyutu, cerrahi sınır durumu ve taburculuk sonrası başvuru oranları arasında istatistiksel olarak bir fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda post-operatif ağrı skorları ve perioperatif karegaz kullanımı servikal blokaj uygulanan grupta azalmış olarak izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Spearman's rho ile yapılan subgrup analizlerinde sigara kullanımının kanama oranlarına etkisi olmadığı, ayrıca spesmen boyutlarının kanama oranlarına ve ağrı skorlarına etki etmediği izlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Genel anestezi altında yapılan LEEP operasyonlarında servikal blokajın eklenmesi perioperatif kanama miktarını ve postoperatif ağrı skorlarını anlamlı olarak azaltmıştır. Post operatif transfüzyon ihtiyacı, post operatif iyileşme,

taburculuk sonrası hastaneye başvuru ve hemorajiye bağlı diğer komplikasyonlarda herhangi bir fark oluşturmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** LEEP, Servikal Blokaj, Servikal Sitoloji, Servikal İntraepitelyal Lezyonlar, HPV-DNA

## SUMMARY

### The Effect of Cervical Blockade on Postoperative Bleeding and Pain in Leep Operations Performed Under General Anesthesia.

Cervical cancer is an important gynecological malignancy and its mortality and morbidity have been reduced over the years thanks to screening programs. The most appropriate diagnostic and therapeutic method for high-grade cervical intraepithelial lesions is Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP)/Conization surgery. LEEP surgery can be performed under general anesthesia or under local anesthesia. Our aim in our study is to investigate the effect of cervical blockade on patient recovery and comfort before and after surgery in LEEP operations performed under general anesthesia.

Our study was designed and conducted in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecological Oncology branch. From our outpatient clinic, between June 2022 and December 2022, 40 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2-3 as a result of colposcopic biopsy between the ages of 18-70 were included in the study. A total of 40 patients were divided into two groups before the LEEP operation as the control group (Group 1) and the research group (Group 2). Group 1 is the group where LEEP is applied under general anesthesia, while research arm Group 2 is the group where general anesthesia and additional local anesthesia were applied. Then, the preoperative and postoperative results between the two groups (the amount of bleeding during and after the procedure, pain scores, pathological sample size, surgical border) were evaluated by comparison.

In our study, the distribution of preoperative demographic data in the groups was homogeneous in terms of age, body mass index (BMI), parity, allergy status, alcohol use, comorbidities and medication used by the patients. Only smoking was observed statistically significantly more in our control group patients ( $p=0.004$ ). Pre-operative cervical cytology, HPV DNA results, colposcopic biopsy results and pre-operative hemoglobin values of our patients were also evenly distributed between both groups. In the results, between both groups; There was no statistical difference between post-operative hemoglobin values, post-operative hemoglobin decrease, specimen size, surgical margin status, and admissions after discharge ( $p>0.05$ ). In our study, post-operative pain scores and perioperative use of sponges were observed to be decreased in the cervical block group, and it was statistically significant ( $p<0.01$ ). In the subgroup analyzes performed with Spearman's rho, it was observed that smoking had no effect on bleeding rates, and specimen sizes did not affect bleeding rates and pain scores ( $p>0.05$ ).

The addition of cervical blockade in LEEP operations performed under general anesthesia significantly reduced the amount of perioperative bleeding and postoperative pain scores. However, there was no difference in the need

for post-operative transfusion, post-operative recovery, hospital admission after discharge and other complications related to hemorrhage.

**Keywords:** LEEP, Cervical Blockade, Cervical Cytology, Cervical Intraepithelial Lesions, HPV-DNA

# GİRİŞ

## 1.1 Genel Bilgiler ve Amaç

Serviks kanseri kadın sağlığı alanında önemli bir yere sahiptir ve jinekolojik malignitelerde başlıca ölüm sebeplerindedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre serviks kanseri dünyada kadınlarda meme, kolon ve akciğer kanserinden sonra en yaygın görülen 4. kanserdir ve tüm kanserlerin % 8'ini oluşturmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda servikal kanser en sık görülen kanserler arasında 2.sırada yer almaktadır (15.7/100000 kadın) ve kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer almaktadır (8.3/100000 kadın). Fakat gelişmiş ülkelerde ise servikal kanser kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 11.sırada yer almaktadır (9.9/100000) ve kansere bağlı ölümler sıralamasında 9.sırada yer almaktadır (3.3/100000) (1).

Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Dairesi Başkanlığının 2017 yılı Türkiye Kanser İstatistiklerine göre serviks kanseri, kadınlarda tüm kanserler içinde 9. sırada olmakla beraber bu oran %4 olarak bildirilmiştir (2). Bu oran ülkemizde de servikal kanser tarama programlarının (PAP (Papanicolau) smear, Human Papilloma Virusü (HPV) DNA) geliştirilmesi ile taramaların toplumun geneline yayılması için ulusal altyapı oluşturulması sayesinde yakalanmış ve taramalar hala başarılı bir şekilde yürütülmektedir.

Serviks kanseri prevalansının dünya genelinde azalma eğiliminde olmasının bir diğer nedeni de ilişkili HPV virüsüne yönelik geliştirilmiş aşılardır. Geliştirilen çeşitli aşılar ve gelişmiş ülkelerdeki aşılama programları sayesinde serviks kanseri insidansı azaltılmış, HPV enfeksiyonunun önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Örneğin 2020 ve 2021 yıllarında İsveç ve İngiltere'de yapılan iki çalışma aşılama sonrası serviks kanseri olgularının aşısız hastalara kıyasla %90'a varan oranlarda azaldığı belirtilmektedir (3,4).

Serviks kanserlerinin progresyon sürecinde hastaların uzun bir prekanseröz lezyon dönemi mevcuttur. Bu sebeple servikal kanserden korunma anlamında prekanseröz lezyonların tarama programları ile taranması ve tanısı büyük önem taşımaktadır. Bu lezyonların erken tanı alması ve tedavisi ile tarama programları uygulayan ülkelerde; serviks kanseri sıklığı ve mortalitesinde oldukça önemli düşüşler sağlanmıştır (3).

Tarama programları sonucunda sitolojik veya histolojik olarak tanımlanan lezyonlarda hastalar kılavuzlara uygun yönetilmeli; takip, tetkik ve tedavileri koruyucu ve maliyet etkin olarak sağlanmalıdır. Mevcut kılavuzlarda tarama



sonrası histolojik tanısı yüksek dereceli intraepitelyal lezyon ve üzeri olan hastalar ileri tanı/tedavi (ablatif-eksizyonel) modalitelerine yönlendirilmektedir.

Çalışmamıza mevcut tarama programımızdan histolojik olarak yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) tanısı alan ve LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) işlemi planlanan hastalar dâhil edilmiştir. Hastalara operasyon esnasında rutin olarak kullanılan genel anestezi indüksiyonuna ek olarak, servikal lokal anestezi (Lidokain Hidroklörür + Epinefrin) uygulanmıştır. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası sonuçlar (işlem sırasında ve işlem sonrası kanama miktarı, ağrı skorları, patolojik spesmen boyutu, cerrahi sınır vb. kıyaslanarak) değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki amacımız ek servikal blokajın genel anestezi altında yapılan LEEP operasyonlarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hasta iyileşmesi ve konforu üzerine etkisini araştırmaktır.

## **1.2 Serviks Embriyolojisi**

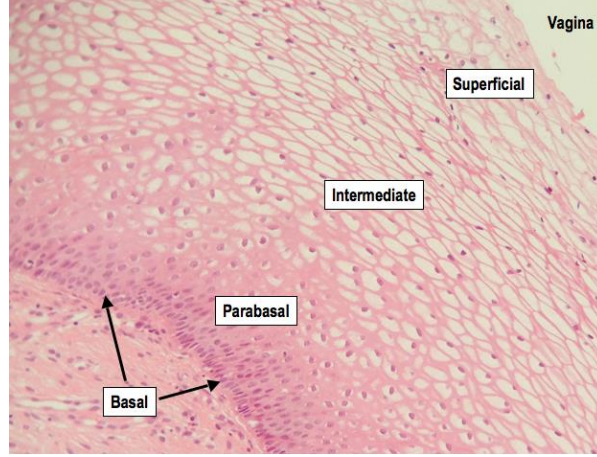
Serviks embriyolojik olarak paramezonefrik (Müllerian) kanallardan köken almaktadır. Paramezonefrik kanallar ilk olarak 6. ve 7. haftalarda görülmeye başlamaktadır. 8. haftada, kanallar orta hatta dikey bir füzyonu başlar ve devamında vajinanın üst üçte biri, serviks, her iki fallop tüpü ve uterus gelişmektedir (5).

Daha sonra, müllerian kanal distal 2/3 vajen, üretra, vestibulum ve Bartholin bezlerini oluşturan ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşmektedir (5).

## **1.3 Serviks Histolojisi Ve Anatomisi**

Serviks, endometrial kavite ile vajina arasında kanal görevi gören tübüler bir yapıdır. Uterusa ait anatomik yapılardan birisi olarak kabul edilse de, gerek kendi anatomisi gerek histolojisi bakımından uterustan farklıdır. Servikal kanal, internal os'ta endometriyal boşluğa ve eksternal os'ta vajinaya açılır. Ektoserviks, serviksin vajinaya doğru çıkıntı yapan yüzeyidir. Endoservikal kanal ise internal os'tan ektoservikse kadar olan yapıdır (6).

Ektoserviks bazal, parabazal, intermedier ve süperfisyal hücreler olmak üzere 4 tabakadan oluşur. En derinde, bazal tabaka büyük çekirdekli ve az miktarda sitoplazması olan immatür hücrelerden oluşur. Mitozun aktif olarak gerçekleştiği kat burasıdır. Buradan bölünüp farklılaşan hücreler parabazal, intermedier ve süperfisyal tabakaları oluştururlar (Şekil-1). Hücrelerin sitoplazmalarındaki artış ve hücre çekirdeklerinin büyüklüğündeki azalma süperfisyal kısma doğru gidildikçe oluşmaktadır. Aynı zamanda hücrelerin protein içerikleri de süperfisyal tabakaya gidildikçe azalır, hücreler yassılaştır. Süperfisyal hücre tabakası östrojene duyarlı bölgedir (6).

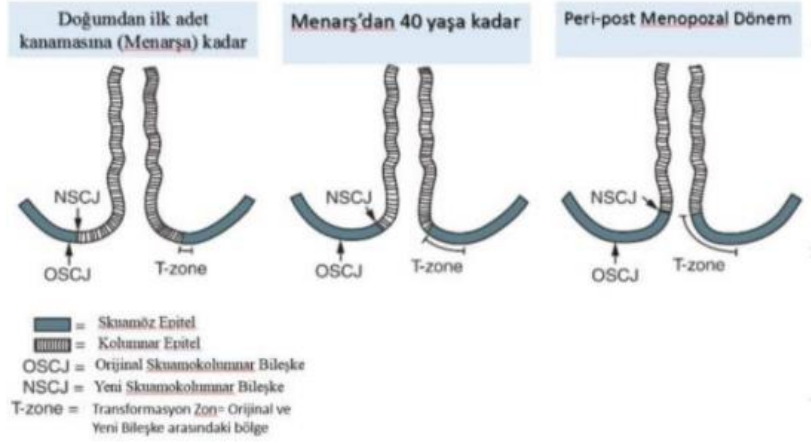


**Şekil-1:** Ektoserviks histolojik görünümü (6)

Endoservikal epitel ise tek bir tabakadan oluşur. Ağırlıklı olarak mukus salgılayan kolumnar hücreler küçük, genellikle bazal olarak yerleşmiş çekirdekler içerir. Endoservikal kanalın yüzeyini ve glandları kaplar. Glandüler epitel ektoserviksın süperfisiyel tabakası gibi östrojen reseptörleri için aktivite gösterir. Puberteden sonra bu epitel asidik özellik gösteren vajen PH'nın etkisi sonrasında metaplaziye uğrayarak tek katlı müsinoz kolumnar epiteliden skuamöz epitele dönüşür. Orijinal skuamokolumnar bileşkeyle yeni oluşan skuamokolumnar bileşke arasındaki bu alana transformasyon zonu denir (7).

#### **1.4 Skuamokolumnar Bileşke (Squamocolumnar Junction, SCJ)**

Serviksın eksternal orifis kısmında karşılaşılan endoserviksteki tek katlı kolumnar epitel ile ektoserviksteki çok katlı yassı epitel tabakasının burada oluşturduğu bütünlüğe skuamokolumnar bileşke adı verilmektedir. Fakat bu oluşumun anatomik lokalizasyonu sabit değildir. Kadının yaşına ve hormonal durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Genç, hormonal olarak aktif olan ya da oral kontraseptif kullanan kadınlarda skuamokolumnar bileşkenin yeri vajene doğru uzanırken, menopozdaki ya da uzamış laktasyon dönemindeki kadınlarda bu bileşke servikal kanalın içine doğru yer değiştirmektedir (7).



**Şekil-2:** Skuamokolumnar Bileşke ve Transformasyon Zonu (8)

### 1.5 Transformasyon Zonu (Transformation Zone, TZ)

Orijinal skuamo-kolumnar bileşke ile fonksiyonel skuamo-kolumnar bileşke arasındaki yüzey endoservikal epitelinin yerini skuamöz epitelin aldığı bölge transformasyon bölgesi olarak bilinir. Endoservikal doku genç kadınlarda servikal ostiumdan ektoservikse doğru çıkar. Bu durum orijinal skuamokolumnar bileşkeyle uyumludur. Diğer yandan menopozdan sonra skuamokolumnar bileşke endoservikal kanala çekilir. Bu nedenle spekulum ile muayenede görülemez, fakat transformasyon bölgesinin iyi tanınması ve bilinmesi servikal karsinogenez vakalarının neredeyse tümünün bu bileşkede gelişmesi nedeniyle önem taşımaktadır (Şekil-2) (7).

### 1.6 Human Papilloma Virus (HPV) ve Yapısı

Human Papilloma Virus (HPV) papillomavirüsler ailesine mensuptur. Papillomavirüsler çok çeşitli omurgalılarda türe özgü bir şekilde mukozal ve kutanöz epiteli enfekte eden ve hücrel proliferasyonu indükleyen küçük, zarfsız, epitelyotropik, çift sarmallı DNA virüsleridir. HPV sadece insanları enfekte eder. 100'den fazla human papilloma virüsü (HPV) türü tanımlanmıştır ve bunların yaklaşık yarısı genital sistemi enfekte etmektedir (9).

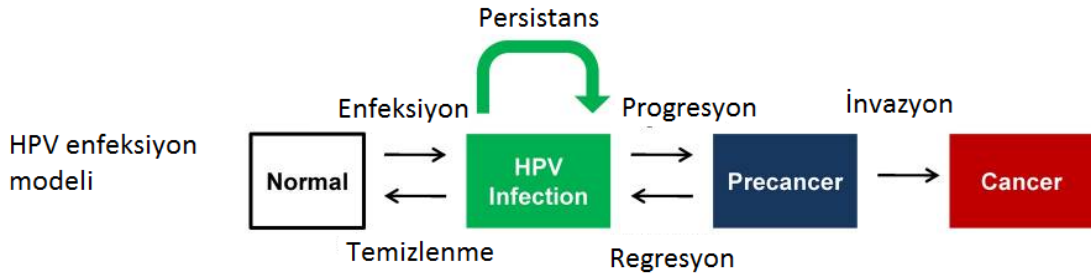
Tüm HPV türlerinin genomları, üç fonksiyonel bölüme ayrılır. İlki viral replikasyon için gerekli proteinleri (E1–E7) kodlayan erken (E) bölgedir. İkincisi kapsid için gerekli olan yapısal proteinleri (L1-L2) kodlayan geç (L) bölgedir. Üçüncüsü ise viral DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli olan yapıları içeren ve uzun kontrol bölgesi (LCR) olarak adlandırılan, büyük ölçüde kodlamayan bir kısımdır (10). E6 proteininin hücredeki p53 proteinine bağlandığı, E7 proteininin de hücredeki retinoblastom proteinine bağlandığı ve sonuç olarak viral karsinogenez mekanizmasında etkili olduğu gösterilmiştir (11).

HPV'nin alt tiplerine bakıldığında; Tip 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 35, 56, 59, 51, 39, 68, 73, 82 yüksek riskli; 26, 53, 66 orta riskli; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 düşük riskli olarak sınıflandırıldığı görülmektedir. Düşük risk grubundaki HPV tipleri nadiren maligniteye neden olup genellikle kondülom benzeri lezyonlar yaparken, yüksek risk grubundaki HPV tipleri ise epitelyal kanserler ile ilişkilendirilmiştir (9).

### 1.7 Human Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonu Ve Doğal Seyri

HPV dünya genelinde cinsel temas yolu ile en sık bulaşan hastalıktır. HPV enfeksiyonu bildirilmesi zorunlu olmayan hastalık grubunda olduğundan dolayı insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir (10). Aktif cinsel hayatı olan kadınlarda yaşam boyu HPV enfeksiyonu riski %80'dir (13).

HPV ile enfekte olan kadınların büyük çoğunluğu (yaklaşık %90) iki yıl içerisinde enfeksiyonu atlattıkları (Şekil-3). Fakat bir kısmında enfeksiyon daha uzun süre kalarak, persiste etmekte ve prekanseröz lezyon gelişme olasılığını arttırmaktadır (14).

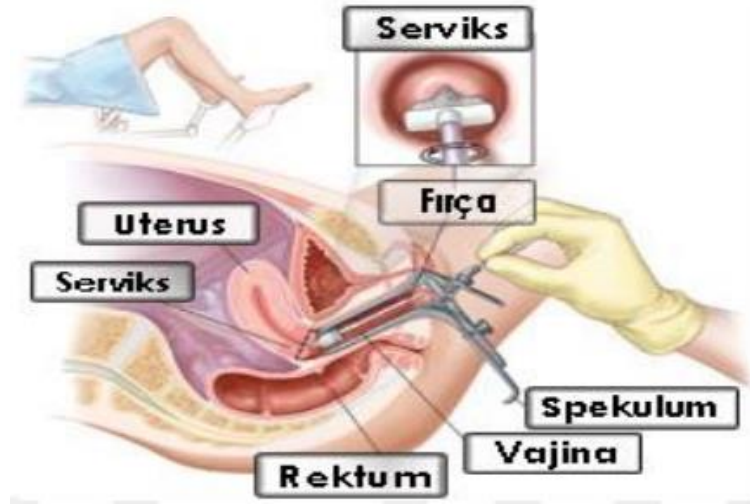


Şekil-3: HPV enfeksiyonu seyir şeması (14)

HPV'nin yaptığı histolojik değişiklikler ve karsinogenez fazlarını üç bölümde incelersek, sessiz evre, subklinik evre ve klinik evre olarak ayırabiliriz. Sessiz evrede virüs, karşılaşma sonrası bazal hücreleri enfekte eder ve HPV genomu hücre çekirdeğinde saklanır. Bu aşamada HPV enfeksiyonu tanısı sadece polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle belirlenebilir (15). Subklinik evrede anormal sitoloji ve biyopsi bulguları ortaya çıkabilir. Bu evrenin malign transformasyona dönüşmeden önlem alınması gerekir. Klinik evrede ise premalign lezyonlar, kondülomlar ve kanseröz lezyonlardan bahsedilir. HPV genomunda bulunan E6 ve E7 viral onkogenleri hücre DNA'sına entegre olarak tümör süpresör genleri baskılar. Dolayısıyla maligniteye neden olur (16).

## 1.8 Pap Smear Testi

Serviksteki lezyonları değerlendirme amacıyla kullanılan servikovajinal sitoloji (Pap-smear), servikte ve vajindeki epitelden dökülen hücrelerin benign, premalign-malign özelliklerinin değerlendirmesi için kullanılan bir tarama testidir (Şekil-4). 1941 yılında, serviks kanserinin kadınlarda ölümlerin ilk sıralarında yer aldığı dönemde; Papanicolau ve Traut vajinal aspirasyon örneğinin prekanseröz ve kanseröz hücrelerin serviks kanseri taramasında kullanabileceğini söylemişlerdir (17). Pap Smear testi George Papanicolau tarafından geliştirilmiş ve bu ismi almıştır. Ancak 1957 senesine kadar tarama programı adı altında kullanıma girmemiştir. Finlandiya, İsveç, İzlanda ve Norveç smear testini tarama programına almış ve sonraki yirmi yılda serviks kanseri sıklığında %50 azalma izlenmiştir (18).



Şekil-4: Servikovajinal sürüntü (Pap Smear) örneği alınması (19)

Smear testi uygulanırken transformasyon zonunun değerlendirilmesi çok önemlidir. Testin güvenliliği açısından serviksin ve varsa lezyonların net bir biçimde görülmesi gerekir. Servikal smear öncesi 48 saat içerisinde hastanın intravajinal ilaç-tampon kullanmaması, cinsel ilişkiye girmemesi, vajinal duş yapmaması önerilir. Menstrüel kanama olması durumunda test ertelenebilir. Tercihen muayene esnasında enfeksiyon bulguları varsa, tedavi sonrasında planlanır. Birçok anormal smear testi sonuçlarının altında enfektif ajanlar yatar.

Son 10-15 yılda servikal smear örnekleri konvansiyonel yayma yerine sure-path veya thin-prep adı ile bilinen sıvı bazlı sitoloji örneklemelerine bırakmıştır. Her iki yöntem de fırça veya bir spatula yardımıyla transformasyonan zonunundan dökülen hücrelerin örneklenmesini benimsemektedir. Fakat sıvı bazlı sitoloji bu sürüntünün lama aktarılmasında farklılık taşımaktadır. Hücreler öncelikle belli bir solüsyona taşınır ve sonra lama aktarılır. Bu hücresel sitolojinin geleneksel yayma işlemine oranla tüm örneği daha iyi gösterdiği düşünülmektedir (20).

Ayrıca son yıllarda, sitolojik değerlendirme amacıyla bilgisayar kaynaklı otomatize sistemler geliştirilmiş ve testin duyarlılığının ve özgüllüğünün artırılması amaçlanmıştır (21).

Günümüzde servikal/vajinal sitoloji örneklerinin patolojik değerlendirmesinde Bethesda sistemi kullanılmaktadır. 1941 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen ilk değerlendirme sistemi yıllar içerisinde yetersiz bulunarak Bethesda sistemi geliştirilmiş ve aynı şekilde yıllar içerisinde revizyonlara uğramıştır. Güncel kullanılan sistem temel olarak 2001 yılında oluşturulmuş olsa da son olarak 2014 yılında revizyone edilmiştir (Tablo-1) (22).

**Tablo-1:** Bethesda Sistemi

Non-neoplastik bulgular
<b>Non-neoplastik hücresel değişiklikler</b>
<b>Skuamoz Metaplazi</b>
<b>Keratotik Değişiklikler</b>
<b>Atrofi</b>
<b>Gebelikle ilişkili Değişiklikler</b>
<b>Reaktif hücresel değişiklikler</b>
<b>İnflamasyon</b>
<b>Radyasyon</b>
<b>Rahim içi araç</b>
<b>Histerektomi sonrası glandüler hücreler</b>
Organizmalar
<b>Trikomonas vaginalis</b>
<b>Kandida ile uyumlu fungal organizmalar</b>
<b>Bakterial vaginozis ile uyumlu</b>
<b>Aktinomiçes ile uyumlu bakteri morfolojisi</b>
<b>Herpes simpleks ile uyumlu hücresel değişiklikler</b>
<b>Sitomegalovirüsle uyumlu hücresel değişiklikler</b>
Diğer
<b>Endometrial hücreler (45 yaş ve üstü bir kadında)</b>
<b>(Skuamoz intraepitelyal lezyon açısından negatifse, bunu belirtiniz)</b>
Epitelyal Hücre Anomalileri
Skuamoz Hücre
<b>Atipik skuamoz hücreler (ASC)</b>
<b>Önemi belirsiz (ASC-US)</b>
<b>HSIL dışlanamıyor (ASC-H)</b>
<b>Low-grade skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)</b>
<b>HPV/hafif displazi/CIN-1</b>
<b>High-grade skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)</b>
<b>Orta ve şiddetli displazi, CIS; CIN-2, CIN-3</b>
<b>İnvazyon şüphesi uyandıran özellikler</b>
<b>Skuamoz hücreli karsinoma</b>
Glandüler Hücre
<b>Atipik</b>
<b>Endoservikal hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)</b>
<b>Endometriyal hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)</b>
<b>Glandüler hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)</b>
<b>Atipik</b>
<b>Daha çok neoplaziyi destekleyen endoservikal hücreler</b>
<b>Daha çok neoplaziyi destekleyen glandüler hücreler</b>
<b>Endoservikal adenokarsinoma in situ</b>
Adenokarsinoma
<b>Endoservikal</b>
<b>Endometriyal</b>
<b>Ekstrauterin</b>
<b>Başka şekilde belirtilmeyenler (NOS)</b>
Diğer Malign Neoplazmalar

## 1.9 Serviks Kanseri Tarama Programı

Türkiye’de serviks kanseri tarama programı, Sağlık Bakanlığı’na bağlı olarak Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün yayınlamış olduğu kılavuzda belirtilmiştir. Ülkemizde uygulanan ulusal kanser tarama programı uyarınca, tarama standartlarımız doğrultusunda 30-65 yaş aralığındaki kadınlara her 5 yılda bir HPV ve Pap smear testi uygulanmaktadır. Histerektomi sonrası taramada benign jinekolojik nedenlerle total histerektomi yapılmış olguların takibi (CIN II ve III varlığı, benign kabul edilmemektedir) gerekli değildir. CIN II ve III nedeniyle histerektomi yapılan olgularda; üç dökümante edilebilen (raporu olan), teknik olarak yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sonuç yokluğunda tarama kesilmelidir.

Amerika’da ise güncel taramada Amerikan Kanser Derneği önerilerine bakılır ise; serviks kanseri taraması 25 yaşında başlamalıdır. 25 ila 65 yaşları arasındakiler her 5 yılda bir Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı HPV testi yaptırmalıdır. FDA onaylı HPV testi mevcut değilse, tarama, HPV testini her 5 yılda bir Papanicolaou (Pap) testiyle birleştiren bir co-test veya her 3 yılda bir tek başına Pap testi ile yapılabilir. Total histerektomi olan kişiler, histerektomi rahim ağzı kanseri veya ciddi kanser öncesi bir tedavi olarak yapılmadıysa, taramayı (Pap testleri ve HPV testleri gibi) bırakmalıdır. Supra-servikal histerektomi olan kişiler, yukarıdaki kılavuzlara göre rahim ağzı kanseri taramasına devam etmelidir. (23)

Diğer tarama önerisinde Amerika Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji (ACOG), ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), ABD Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP); Jinekolojik Onkoloji Derneği’ne (SGO) katılıyor (24,25).

**Tablo-2:** ACOG Serviks Kanseri Tarama Önerisi (24,25)

Yaş	Önerilen metod
<21y	Tarama önerilmez
21-29y	3 yılda bir defa sitoloji
30-65y	Co-test (sitoloji + HPV) 5 yılda bir tercih edilmeli (ASCCP: 5 yılda bir)  (Alternatif olarak 3 yılda bir sadece sitoloji kabul edilebilir)

## 1.10 Servikal Anormal Sitoloji ve Yönetimi

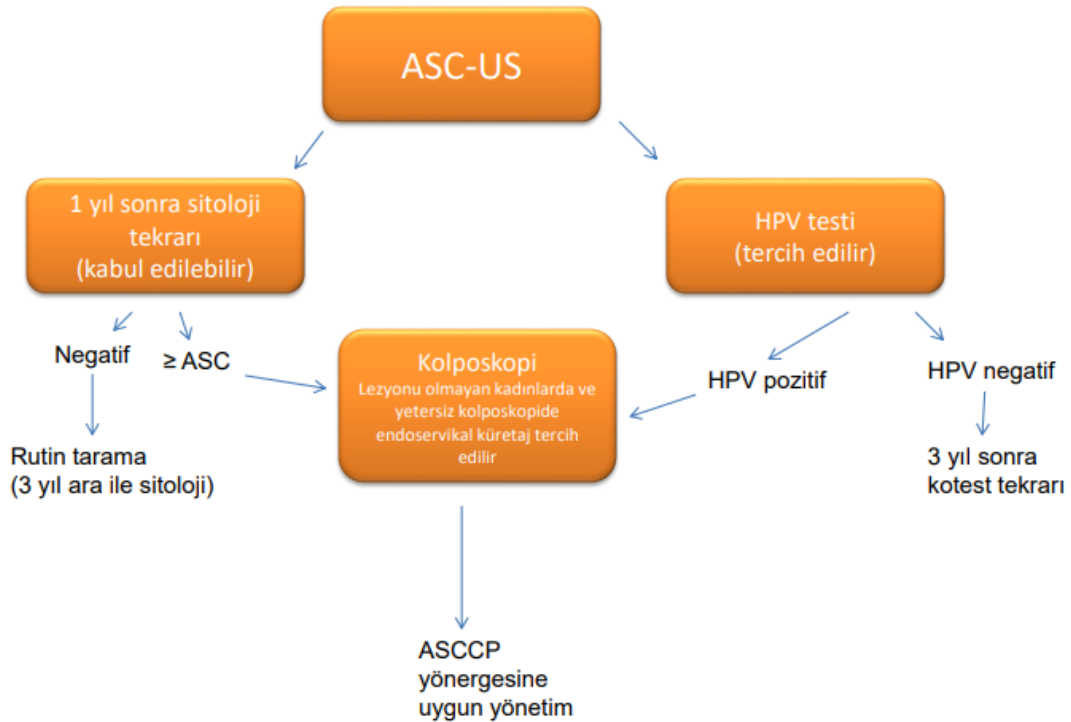


### 1.10.1 Atipik Skuamöz Hücreler (ASC):

Önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) ve HSIL'in ekarte edilemediği (ASC-H) olarak ayrılmaktadır. Smear sonucu ASC-US olarak sonuçlanan bir hastanın biyopsi sonucunun CIN2/CIN3 çıkma yüzdesi %5-%17 arasındadır. Smear sonucu ASC-H olarak sonuçlanan bir hastanın biyopsi sonucunun CIN2/CIN3 çıkma yüzdesi ise %24-%94'tür. Serviks kanseri oranı ise %0.1-%0.2 arasında görülmektedir (26).

**ASC-US Yönetimi:** ABD Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) 2019 güncel yönetim kılavuzuna göre 25 yaş ve üstü kadınlarda 2 şekilde yönetilmektedir (Şekil-5).

- 1- Human Papilloma Virüs (HPV) testi yapılır; HPV negatif olduğu durumda 3 yıl içinde servikal smear ve HPV testi ile birlikte (co-test) tekrar yapılmalıdır. HPV pozitif olduğu durumlarda kolposkopi yapılmalıdır.
- 2- Servikal smear bir yıl sonunda tekrar uygulanır; Negatif sonuçlanırsa hasta rutin tarama programına tekrar alınır (24).



Şekil-5: ASCUS yönetimi (24)

25 yaş altı genç hastalarda çoğunlukla HPV pozitif izlenmekte olup sitoloji anormallikleri de sıklıkla kendi kendine geriler (27). ASCUS tanılı olgularında iki ayrı yönetim şekli mevcuttur. Bunlardan ilki bir sene sonra sitoloji tekrarıdır. Bir sene sonra sitoloji normal ise rutin taramaya döndülür. Sitoloji ASCUS veya üzeri ise kolposkopi yapılır. İkinci olarak ise HPV değerlendirmesi yapmaktır. HPV

negatif ise rutin taramaya dönülür. HPV pozitif ise bir sene sonra sitoloji tekrarlanır (24).

**ASC-H Yönetimi:** ASC-H tanısı olan olgularda kolposkopi yapılması gereklidir. HPV bakılmasına gerek duyulmaz. Yüksek olasılıkla pozitif ve yönetimi değiştirmez (28). ASC-H tanısı almış olan bir hastanın 5 sene içerisinde CIN 3 ve üzeri lezyon olma olasılığı %35'tir (29). Bu nedenle yeterli materyal sağlanamaz ise endoservikal küretaj veya kolposkopi tekrarı önerilir (24).

### **1.10.2 Düşük Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyonlar (LSIL):**

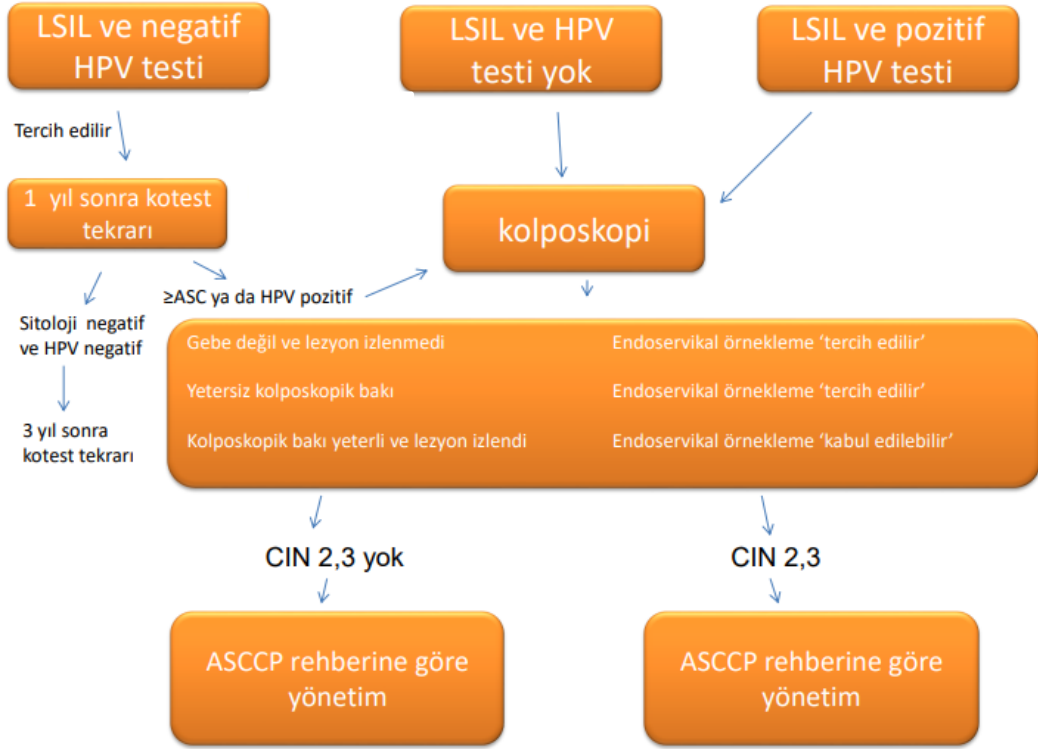
Servikal sitoloji materyalinde büyümüş koyu renkli çekirdekler ve irregüler kalınlaşmış hücre zarı ile karakterizedir. Hücreler çift çekirdekli ise yada keskin düzensiz şekilli bir halo ve onun çevresinde ince bir nispeten koyu sitoplazma halkası içeriyor ise koilosit olarak isimlendirilir. Koilositler LSIL için patognomiktir. Fakat LSIL olması için koilosit izlenmesi şart değildir. LSIL tanısı büyük, koyu boyanan irregüler ama sitoplazmik halo içermeyen çekirdekli hücreler ile de konulmaktadır.

Eğer tüm bulgular LSIL tanısı için yeterli değilse ve hücresel atipi izlenmekte ise önemi tanımlanayan atipik hücreler tanısı (ASCUS) konulmaktadır.

Smear sonucu LSIL olarak sonuçlanan bir hastanın biyopsi sonucunun CIN2/CIN3 çıkma yüzdesi ise %15-%30'dır (30).

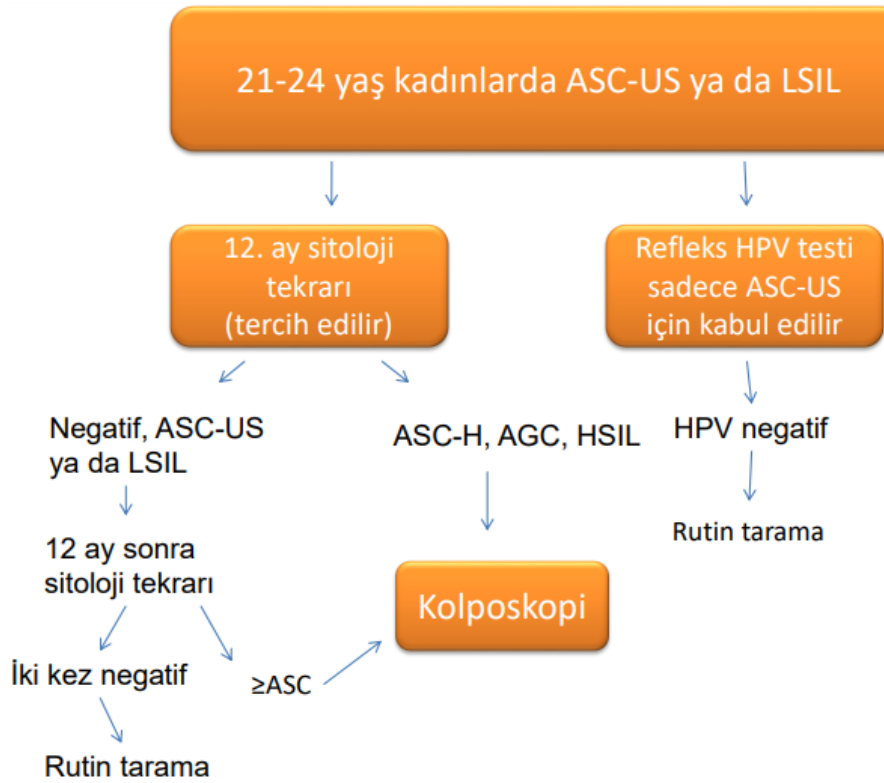
**LSIL yönetimi:** LSIL doğal seyri HPV pozitif ASC-US benzemektedir (Şekil-6). LSIL lezyonları yüksek oranda (%77) HPV enfeksiyonları ile ilişkilidir.

LSIL sitoloji tanısı olan ve HPV testi olmayan, ya da pozitif HPV testi olan kadınlara kolposkopi önerilir. Kotest ile HPV negatif LSIL saptanırsa 1 yıl sonra tekrar kotest yapılması önerilir. 1 yıl sonra ASC-US veya üzeri ya da HPV pozitif saptanırsa kolposkopi yapılmalıdır. 1 yıl sonra sitoloji negatif, HPV negatif ise 3 yıl sonra kotest önerilir (24).



Şekil-6: LSIL yönetimi (23)

LSIL tanısı olan 21-24 yaş arası hastalarda 12 ay ara ile sitolojik izlem önerilir. 2 ardışık negatif sonuçta rutin taramaya dönülür (Şekil-7). 21-24 yaş arası LSIL olguları daha ileri yaştaki kadınlardan daha düşük CIN3+ riski taşır (24).



Şekil-7: 21-24 yaş ASCUS-LGSIL yönetimi (24)

### 1.10.3 Yüksek Dereceli Servikal İnterapitelial Lezyonlar (HSIL):

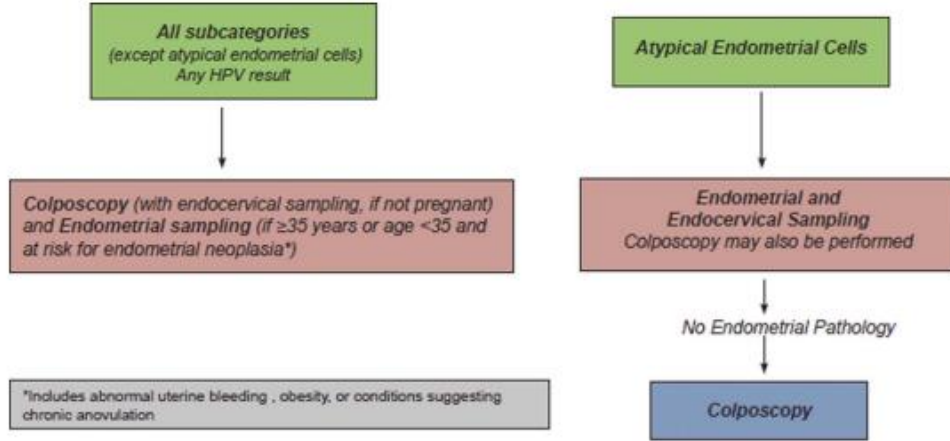
Koyu çekirdekli düzensiz hücre zarı yapısına sahip ve çekirdek/sitoplazma oranı yüksek hücrelerle karakterizedir. Displastik hücreler tek tek, gruplar yada adalar halinde izlenebilir. Çoğunlukla LSIL'den daha küçük boyutlu çekirdeklere sahiptirler. Hücrelerin çekirdek boyutları kendi içinde farklılık gösterebilir. Eğer sitolojik özellikler HSIL tanısı için yeterli değilse atipik skuamöz hücrelerde HSIL tanısı ekarte edilemiyor tanısı koyulur (ASC-H). Smear sonucu HSIL olarak sonuçlanan hastalarda %70-75 oranda biyopsi sonucu CIN2/CIN3, Serviks kanseri oranı ise %1-%2 arasında görülmektedir (11).

**HSIL Yönetimi:** HSIL sitoloji tanısı alan kadınlarda yönetim ASC-H ile benzerdir. Kolposkopi yapılır veya Loop elektro eksizyonel cerrahi prosedür uygulanabilir. LEEP uygulaması hem tanısal hem de tedavi amaçlı seçilebilir. 21-24 yaş hastalarda öncelikle kolposkopi önerilmektedir. Gelecekteki obstetrik sonuçlar açısından bu yaş grubunda örnekleme olmadan leep yapılması önerilmemektedir. Kolposkopi yaparken endoservikal örnekleme de önerilir. Özellikle kolposkopi sonrası yetersiz materyal ile karşılaşılan vakalarda kolposkopi tekrarı ve endoservikal örnekleme önemlidir (24).

### 1.10.4 Atipik Glandüler Hücreler (AGC):

Tüm Pap smear testlerinin %1'nden azına bu tanı verilir. Olguların %9-38'inde ciddi hastalık vardır. En sık rastlanan anormal bulgu HSIL'dir. Diğer karışabilecek lezyonlar instu adenokarsinom (AIS), endoservikal adenokarsinomlar, karsinom da dahil olmak üzere değişik endometriyal patolojiler ve ekstrasuterin kanserlerdir (11).

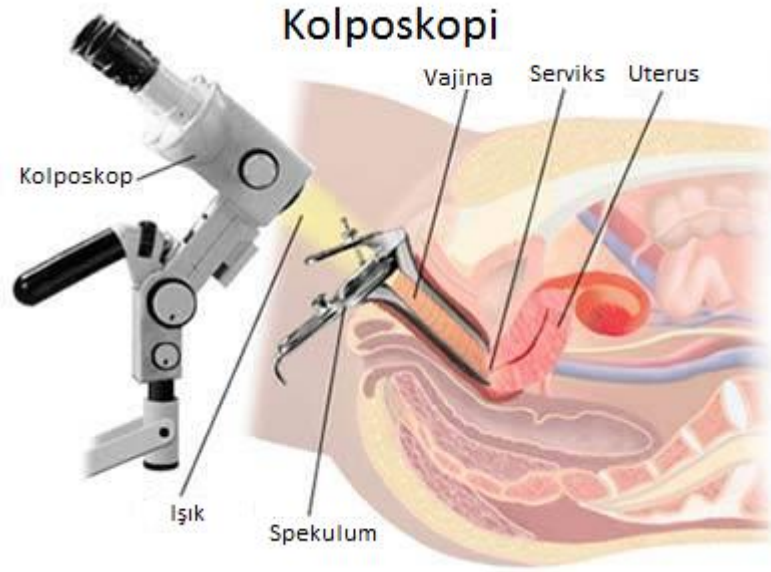
**AGC Yönetimi:** Sitoloji sonucu atipik endometrial hücreler harici gelen diğer tüm subkategorilerde kolposkopi ve endoservikal küretaj endikasyonu vardır (Şekil-8) (endoservikal küretaj gebe hastalar hariç). Ayrıca 35 yaş üstü veya 35 yaş altı olup endometriyum kanseri risk faktörü olan hastalara endometriyal örnekleme de yapılır. Stiolojide atipik endometriyal hücreler izlenen hastalarda öncelikle endometriyum örnekleme yapıldıktan sonra herhangi bir patoloji yok ise, kolposkopi ve endoservikal küretaj yapılır (24).



Şekil-8: AGC yönetimi (24)

### 1.11 Kolposkopi

Kolposkopi kelime anlamı olarak latince vajina ve skopi kelimelerinin birleşiminden oluşsa da vulva, vajen ve özellikle de serviksin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Kolposkopi amacıyla kullanılan özelleştirilmiş cihazın adı kolposkoptur ve değerlendirmeye giren yapıların 6-40 kat büyütülerek ışık altında inspeksiyonla muayenesini sağlamaya yaramaktadır. Kolposkopi, sitoloji sonrası yönetimi tamamlayan araçtır (Şekil-9). Kolposkopinin amacı şüpheli olan transformasyon zonunun, servikal kanalın ve servikal osun net bir şekilde değerlendirilmesi ve gerekli biyopsi materyalinin elde edilmesi sonrasında patolojik tanıya ulaşmaktır. Hasta öncelikle litotomi pozisyonuna alınır ve dış genital organlar vulva değerlendirilir. Sonrasında uygun spekulum yardımıyla vajen ve sonrasında serviks kolposkopi cihazı eşliğinde değerlendirilmeye alınır. Takiben varsa servikal mukus tıkaçı izotonik serum fizyolojik ile yıkanır. Yıkama sonrası gözle görülen bir lezyon, damarlanma artışı vs var ise not edilir (31). Bu işlemlerin sonrasında %3-5'lik asetik asit solüsyonu serviks ve çevresine uygulanarak en az 60 saniye beklenmelidir. Sonrasında tekrar bir değerlendirme yapılır. Anormal epitel hücreleri beyaz renkte gözlenir. Bu beyaz alanlara aseto-white alan adı verilir. Bunun nedeni anormal hücrelerdeki artmış protein oranı nedeniyle asetik asit etkisiyle denatüre olması ve ışığın geçişinin engellenmesidir. Sonrasında lugol iyot uygulaması yapılabilir. Lugol iyot ektoserviks ve vajenin, normal kolumnar epitel ve metaplazik-neoplazik epitel hücrelerinden ayırmak için kullanılabilir. Buna schiller testi denir. Hücrelerin glikojen içerikleri farklılıkları sayesinde renk değişimi izlenir (11).



Şekil-9: Kolposkopi uygulaması

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji bölümüne başvuran ve kolposkopi yapılan tüm hastalar kolposkopi değerlendirme formu ile birlikte kayıt altına alınmaktadır. Kolposkopi değerlendirme formu hastanın isim-soyisim, yaş, gebelik öyküsü, sitoloji ve HPV sonuçları ile birlikte kolposkopik bulgularında kayıt edildiği dökümandır. Transformasyon zonunun tipi, lezyon sayısı-yerleşimi not edilir. Sırasıyla;

Non-spesifik bulgular: Lökoplaki (keratozis), erozyon, lugol ile boyanma (schiller test),

Minor (grade 1) bulgular: Yavaş Dinamizm, ince (açık beyaz) ASW alan, irreguler coğrafik sınır, ince Mozaizm, ince Punktüasyon,

Major (grade 2) bulgular: Hızlı Dinamizm, dens (opak) ASW alan, keskin sınır, kaba mozaizm, kaba punktüasyon,

Patognomonik bulgular: İnnner border, ridge sign, rag sign, cuffed crypt openings

İnvazyon şüpheli bulgular: Atipik damarlanma, frajil damarlar, ekzofitik lezyon, ülserasyon (nekrotik),

Diğer bulgular: Konjenital TZ, kondilom, polip, stenoz vs. varsa kayıt altına alınır.

Kolposkopi endikasyonlarını ise şu şekilde sıralayabiliriz: (32)

1. Smear sonucu invaziv kanser şüphesi
2. Fetal dönemde İnutero dietilstilbestrol maruziyeti
3. Servikal sitoloji anormallikleri
4. Postkoital kanamalar ve anormal uterin kanamalar

5. Vulvar veya vajinal neoplaziler
6. Yetersiz sitoloji tekrarı
7. Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak amaçlı
8. HPV 16-18 pozitifliği

Kolposkopi için kesin bir kontraendikasyon yoktur.

### **1.12 Servikal İntraepitelyal Neoplazi ve Yönetimi**

İlk olarak 1973 yılında Richart servikal preinvaziv skuamöz hastalığın biyolojik spektrumunu tanımlamak için servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) tanımını kullandı (33). Takiben bu tanımlamayı üç sınıfa ayırarak CIN 1, (hafif displazi) CIN 2 (orta displazi) ve CIN 3 (şiddetli displazi/karsinoma in situ) olarak isimlendirdi.

- CIN 1: Az sayıda mitoz ile karakterize, hafif nükleer anormalliklerin görüldüğü ve skuamöz epitelin bazal 1/3'lük kısmında hafif nükleer atipinin izlendiği grup,
- CIN 2: Nükleer anormalliklerin belirgin olduğu ve nükleer atipinin yüzeye kadar izlenilebildiği ve mitozun bazal 2/3 kısmında görüldüğü,
- CIN 3: Çok sayıda mitozun olduğu matürasyon izlenmediği ve nükleer anormallikler epitelin tamamında olduğu gruptur (34).

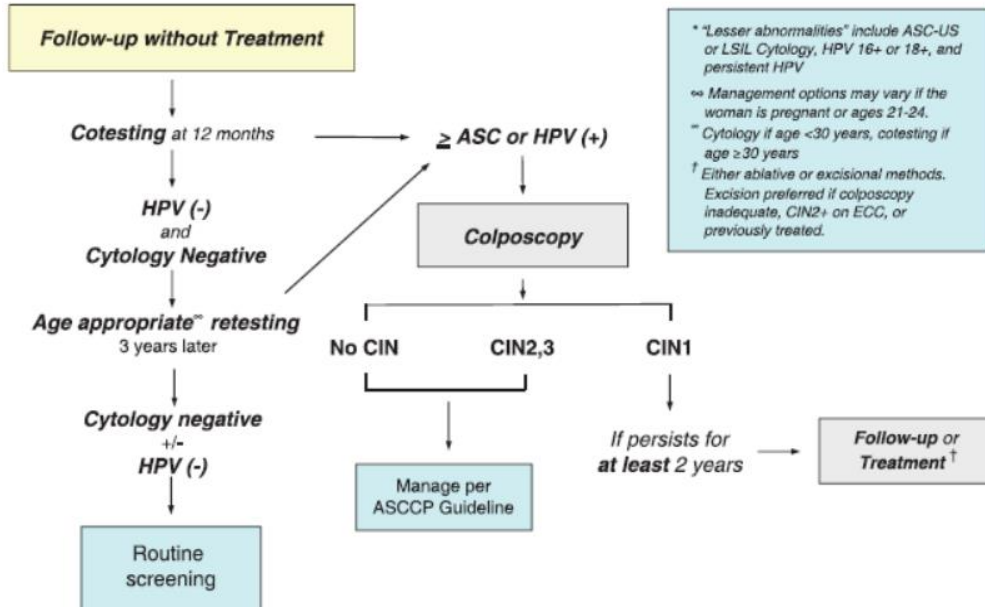
Sistematik olarak bu ayrımlar her ne kadar yapılmış olsada histolojik olarak özellikle CIN 2-3 ayrımını yapmak zordur. Ayrıca bu değerlendirmeler genellikle subjektiftir. Son gelişmeler sonrasında HPV'nin de karsinogenezdeki rolünün bilinmesi ile birlikte terminolojik sınıflandırma modelinde yeniden değerlendirme yapılmasının yolunu açmış ve hasta yönetimlerini etkilemiştir (24).

Güncel yaklaşımda 2012 yılında oluşturulan LAST terminolojisi (the Lower Anogenital Squamous Terminology) ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) katkıları ile oluşturulmuştur. LSIL; CIN 1, HSIL; CIN2, CIN3 olarak sınıflandırılmıştır. CIN2; p16 pozitifliğinde HSIL olarak, p16 negatifliğinde ise LSIL olarak sınıflandırılmaktadır (35).

#### **Servikal İntraepitelyal Neoplazi Grade 1 (CIN 1) Yönetimi:**

Sitoloji örnekleme sonrası ASCUS ya da LSIL tanısı ile biyopsi yapılan ve histoloji sonucu CIN1 olarak sonuçlanan hastalarda, yıllık servikal sitoloji örnekleme ve HPV testi (co-test) ile takip önerilir (Şekil-10). Yıllık takiplerinin sonucunda, sitolojisi ASC-H veya HSIL olan hastalara tekrar kolposkopi yapılmalıdır. Co-test sonucu iki kez üst üste negatif olan hastalar rutin tarama programına dahil edilmelidir.

**Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia - Grade 1 (CIN1) Preceded by "Lesser Abnormalities"<sup>\*,∞</sup>**



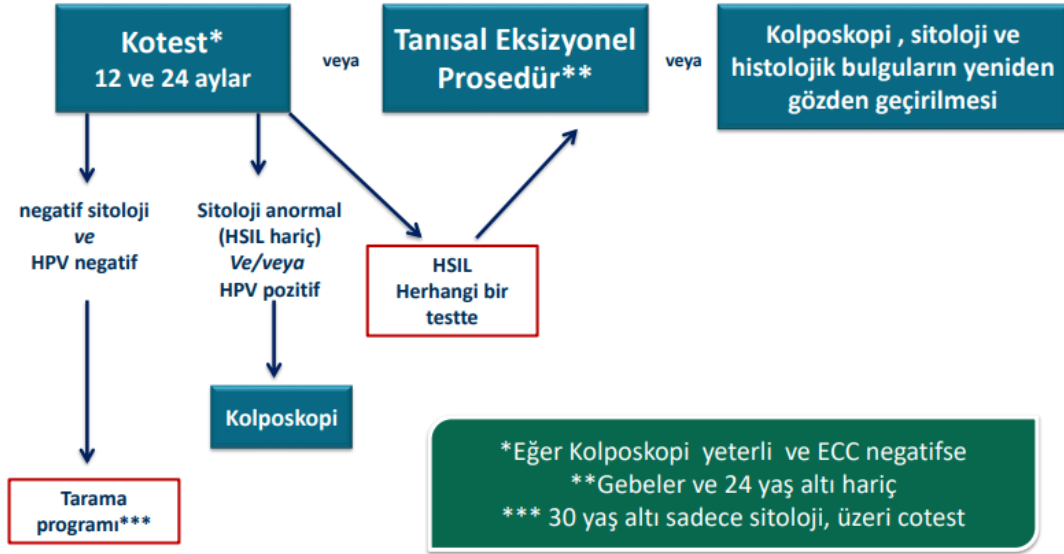
**Şekil-10: CIN1 yönetimi (24)**

Sitoloji örnekleme sonrası ASC-H ya da HSIL, LSIL tanısı ile biyopsi yapılan ve histoloji sonucu olarak CIN 1 sonuçlanan hastalarda, sitolojik, histolojik ve kolposkopik bulguları tekrar gözden geçirmek gerekir. Eğer bu inceleme farklı bir yorum verirse, gözden geçirilmiş yeni tanı için mevcut yönetim yönergeleri izlemelidir (Şekil-11) (24).

Eğer bulgularımızda anormallik veya tanı basamaklarında bir değişiklik izlenmedi ise 12 ve 24 ay sonra co-test ile izlem yapılabilir. Herhangi bir test pozitif ise tekrar kolposkopi yapılır. 1. yıl ya da 2. yılda sitoloji tekrarında HSIL saptanırsa tanısal eksizyonel işlem önerilir (24).

Diğer bir seçenek ise hastalara direk tanısal eksizyonel işlemler önerilebilir. Fakat özellikle gebe ve 21-24 yaş hastalarda ilk seçenek olarak bu yöntem kullanılmaz (24).

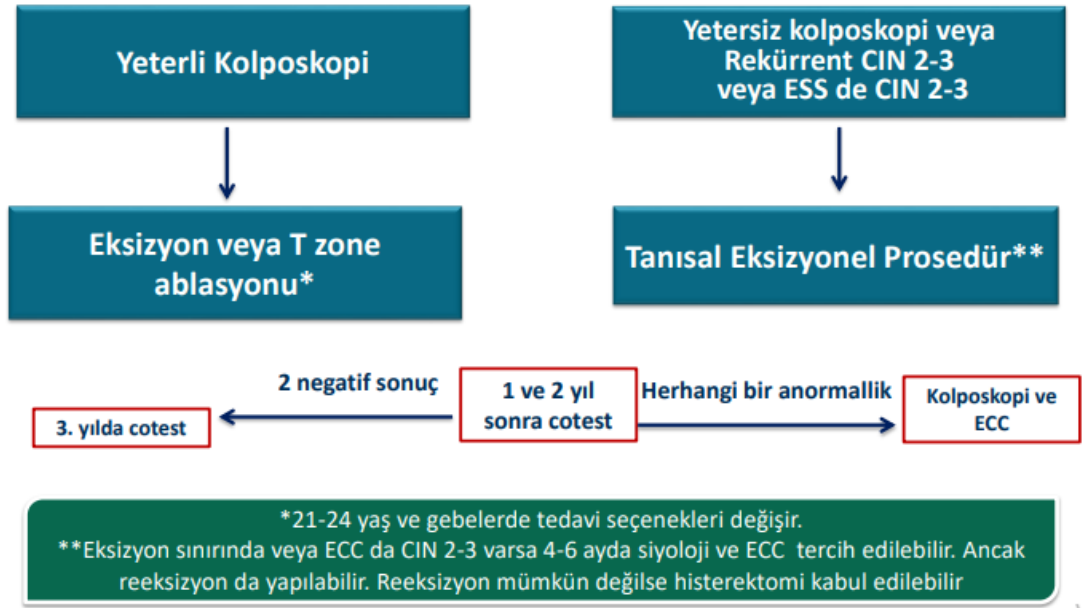




Şekil-11: ASC-H veya HSIL sitoloji sonrası CIN1 yönetimi (24)

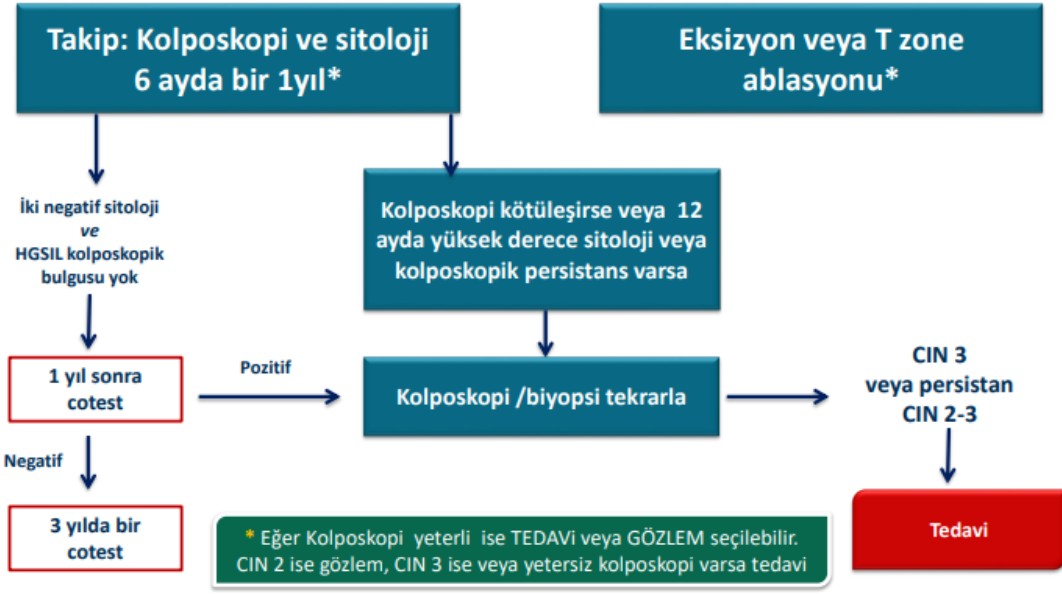
### Servikal İntraepitelyal Neoplazi Grade 2-3 (CIN 2-3) Yönetimi:

Histolojik olarak CIN 3 tanısı almış olan gebe olmayan tüm hastalarda tedavi önerilir ve gözlem kabul edilmez. Histolojik tanısı CIN 2 olup gebe olmayan hastalarda, hastanın tedavinin gelecekteki gebelik üzerindeki etkisine ilişkin endişeleri kanserle ilgili endişelerine ağır basmadığı sürece tedavi önerilir. Ve yine bu hastalarda skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak görüntülenemediğinde, eğer yapıldıysa endoservikal örneklemenin sonuçları CIN 2 ve üzeri ya da endoservikal örnekleme yapılmamış ise gözlem kabul edilemez. Sonuç olarak histolojik HSIL tedavisi planlandığında eksizyonel tedavi tercih edilir ve ablasyon ile tedavi kabul edilebilir (Şekil-12). Bir klinik araştırma deneyi ortamı dışında, topikal ajanlar, terapötik aşılardan ve diğer biyolojik maddeler dahil olmak üzere cerrahi dışı tedaviler, histolojik HSIL (CIN 2 veya 3) tedavisi için kabul edilemez. Histerektomi ise yalnızca histolojik HSIL tedavisi için birincil tedavi olarak kabul edilmez (24).



**Şekil-12:** HSIL (CIN2-3) yönetimi (24)

Histolojik HSIL (CIN 3) bulunan 25 yaşından küçük hastalarda tedavi önerilir ve gözlem kabul edilemez. Histolojik HSIL (CIN 2) bulunan 25 yaşından küçük hastalarda gözlem tercih edilir ve tedavi kabul edilebilir. Histolojik HSIL'i CIN 2 veya CIN 3 olarak belirlenmemiş, 25 yaşından küçük hastalarda gözlem veya tedavi kabul edilebilir. Gözlem, 6 aylık aralıklarla kolposkopi ve sitolojiyi içerir. Histolojik HSIL sürveyansı sırasında 6. ve 12. ayda tüm sitoloji sonuçları ASC-H'den ve histoloji sonuçları CIN 2'den düşükse, sonraki sürveyans ikinci değerlendirmeden 1 yıl sonra yapılmalıdır. CIN 2 veya tanımlanmamış histolojik HSIL 2 yıllık bir süre devam ederse tedavi önerilir. Skuamokolumnar bileşke veya lezyon(lar) tamamen görüntülenemediğinde eksizyonel tedavi önerilir (Şekil-13) (24).



Şekil-13: <25 yaş hastalarda HSIL (CIN2-3) yönetimi (24)

### 1.13 Tedavi Yöntemleri

Tedavi seçimlerinde özellikle hastanın histoloji sonucu, yaşı ve fertilité arzusu ön plana çıkmaktadır. Preinvaziv servikal hastalıklar tedavi yöntemleri için iki ana hatta karşımıza çıkmaktadır (36).

Ablatif tedavi modaliteleri:

- Kriyocerrahi
- Elektrokoagülasyon diatermi
- CO<sup>2</sup> lazer

Eksizyonel prosedürler:

- LEEP (Loop elektrocerrahi eksizyonel prosedür)
- Eksizyonel Konizasyon
- CO<sup>2</sup> lazer eksizyon
- Histerektomi.

Ablatif yöntemler kolposkopinin yeterli olduğu, endoservikal küretaj ve kolposkopi ile transformasyon zonunda invaziv kanserin ekarte edildiği durumlarda uygulanabilir. Lezyonun ektoservikte yerleşimli olması önemlidir (34).

Kriyocerrahi; seçilmiş hastalarda basit, etkin, ucuz ve kolay bir tedavi seçeneğidir. Sıkılaştırılmış nitroz oksitin prop yardımıyla buz topu oluşturarak dokularda -65 °C ve -85 °C arasında bir soğutma sağlar ve intraselüler suyun kristalizasyonu ile hücre ölümüne neden olur. Temelde küçük lezyonlar için

kolposkopi altında ve anestezi olmadan uygulanabilir. Hastalığın ciddiyetine göre tedavi oranları azalabilir (37).

CO<sup>2</sup> lazer ise benzer şekilde kesin belirlenmiş olan doku hacmini tespit edilen derinlikte vaporize etmek için kullanılır. Daima kolposkopi altında ve gerekliyse mini manipülatörler kullanılmalıdır. Lazer enerjisinin yarattığı ısı etkisiyle doku vaporizasyonuna olanak sağlar. CO<sup>2</sup> lazer ablasyon genellikle lokal anestezi altında yapılır (38).

Eksizyonel yöntemler ise ablatif tedavi uygulanan hastalarda invaziv servikal kanser gelişmesi ile ilgili endişelerden dolayı popülerlik kazanmıştır (33).

Eksizyonel konizasyon aynı zamanda soğuk konizasyon olarak bilinir. Eksizyonel servikal konizasyonun bisturi yardımıyla gerçekleştirildiği geleneksel yöntemdir. Lezyonun sınırları belirlenir ve spesimen tercihen silindirik şekilde olacak şekilde 11 numaralı bisturi ile eksize edilir. Patoloğun oryantasyonu için spesimen saat 12 hizasından işaretlenir. Takiben hemostazı sağlamak adına cerrahi bölgenin tabanı koterize edilebilir. Leep yöntemine kıyasla patolojik spesimenlerde koterize alanların olmaması ve cerrahi sınırları değerlendirilmesinde avantajlıdır. Fakat servikal stenoz ve servikal yetmezlik riskleri diğer yöntemlere nazaran yüksektir (39).

Histerektomi ise servikal displazilerin yönetiminde nadiren endikedir. En sık yandaş jinekolojik nedenler eşliğinde uygulanır. Servikal displazilerde kolposkopi yapmadan histerektomi önerilmez. Eğer ek bir şüphe var ise histerektomiden önce konizasyon da yapılmalıdır. Hastalar histerektomi sonrası cuff smearı ve kolposkopi ile takip edilmelidir ve yıllık cuff smearı tekrarlanmalıdır (24,25).

#### **1.14 Leep (Loop Electrosurgical Excision Procedure):**

LEEP (Halka Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedür) işlemi, temel olarak histolojik açıdan etkilenmiş serviks dokusunun transformasyon zonu ile birlikte Loop (halka) monopolar koter (Şekil-14) yardımı ile 5-10 mm derinliğe inilerek cerrahi olarak eksizyonunu ifade eder. Loop uç serviks stromasına yerleştirilerek kesintisiz bir biçimde ilerletilir ve lezyon çıkarılır. Hem tanı hem de tedavi olanağı sağlar.

LEEP işlemi etkin, maliyeti düşük ve kısa sürede yaşama dönüş sağlayan bir konumda olması dolayısıyla ile dünya genelinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Prosedür çabuk ve hızlıdır. LEEP günümüzde en sık kullanılan konizasyon tekniğidir ve CIN 2-3 lezyonlarının eradikasyonunda etkinliği belirlenmiş bir tekniktir (40).

Fakat işlem esnasında tercih edilecek anestezi metodu genellikle kılavuzlarda net olarak belirtilmemiş olup genel anestezi veya lokal anestezi altında uygulanabilmektedir (41, 42).



**Şekil-14:** LEEP işleminde kullanılan halka (loop) elektrotlar

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli, prospektif, kontrollü, randomize, açık etiketli şeklinde klinik çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmamıza, Haziran-Aralık 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji bölümüne başvuran hastalardan endikasyon dâhilinde LEEP planlanan toplam 40 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmamıza Sağlık Bakanlığı Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun 13.06.2022 tarih ve E-68869993-511.4.99-783629 sayılı yazısı ile etik kurul uygunluğu verilmiştir. Sonrasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Etik Kurulu'ndan 2022-13/31 numaralı etik kurul onayı da alınmıştır.

### 2.1 Hasta Seçim Protokolü

Çalışmamıza, Haziran-Aralık 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji bölümüne başvuran >18 yaş ve <70 yaş arası hastalardan kolposkopik biyopsi sonucu CIN 2-3 olarak sonuçlanmış hastaların tümü dâhil edilmiştir. Gebe hastalar, geçirilmiş LEEP veya soğuk konizasyon öyküsü olan, ek malignite öyküsü, bilinen hematolojik hastalık ve antikoagülan tedavi alan hastalar çalışmamızdan dışlanmıştır.

### 2.2 Çalışma Protokolü

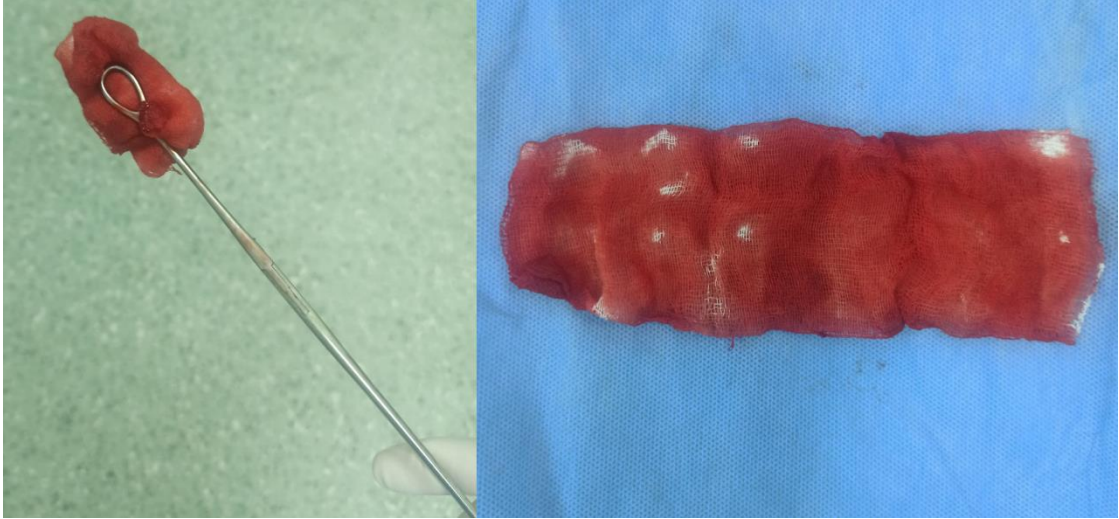
Çalışmamıza gönüllü olarak dâhil edilen toplam 40 hasta kontrol grubu (Grup 1) ve araştırma grubu (Grup 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. Kontrol kolu (Grup 1), genel anestezi indüksiyonu uygulanan gruptur. 20 gönüllü hasta dâhil edilmiştir. Araştırma kolu (Grup 2) ise genel anestezi indüksiyonu ve ek lokal anestezi uygulanan gruptur. 20 gönüllü hasta dâhil edilmiştir. Randomizasyon her iki kol için de, operasyon öncesi yatışı yapılan hastalardan sırası ile 1'e 1 gruplara bölünerek ile yapıldı.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji bölümüne HPV pozitifliği ve/veya anormal sitoloji sonuçları ile başvuran tüm hastalara kolposkopi uygulanmıştır. Kolposkopi esnasında şüpheli alanlardan biyopsiler alınmış, gerekli durumlarda hastalara endoservikal küretaj da uygulanmıştır. Hastalara kolposkopi esnasında eksizyonel bir işlem (gör-yönet) uygulanmamıştır. Çalışmaya dâhil olan hastalara rutin preoperatif tetkikler yapılarak operasyona hazırlanmıştır. Operasyon öncesi yaş, vücut kitle indeksi, parite, alerji, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek hastalık, kullanılan ilaç, kolposkopik biyopsi, leep endikasyonu ve pre-op hemoglobin değerleri kaydedildi. Operasyonlar Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ameliyathanesinde gerçekleştirildi ve tüm hastalara halka uçlu koter yardımı ile LEEP konizasyon işlemi uygulandı. Operasyon öncesinde tüm hastalara rutinde uygulanan genel anestezi indüksiyonu yapıldı. Hastalara ilk önce midazolam

0,03-0,06 mg/kg IV başlanarak devamında propofol 2mg/kg IV sonrasında fentanil 2-3 g/kg IV uygulandı. Anestezi idamesi MAC (minumum alveolar konsantrasyon) 1.0 olacak şekilde sevofluran gazı ile sağlandı. Ayrıca, Grup 2'deki hastalara serviks 4 kadrandan (saat 3,6,9,12) lokal anestezi yapıldı. Lokal anestetik enjeksiyonlar (1 ml'de 20 mg Lidokain Hidroklorür ve 0.0125 mg Epinefrin) intraoperatif olarak yapıldı. Serviks stromasının 1 cm derinliğinde 4 ayrı enjeksiyon (her biri 2,5 mL) halinde enjekte edildi ve takibinde operasyona başlandı. Tüm hastalara LEEP cerrahi uygulandı. Standart cerrahi prosedür devam ettirildi.

Takiben operasyon esnasında toplam kanama miktarı karegaz sayımı ile ölçüldü. Karegazlar tekli olarak, over pensi yardımıyla cerrahi alanda kullanıldı. Her bir karegaz tam olarak ıslanmadan (kırmızı rengi ile) değiştirilmedi. Kanama kontrolü yalnızca karegaz yardımıyla sağlanmış olup aspiratör sadece cerrahi alanda görüşü sağlama ve elektro koter etkisiyle oluşan dumanı asipre etme amacıyla kullanıldı. Mevcut literatür bilgisi ile karegazların görsel değerlendirmesinde tam ıslanmış olan bir kare gazın ortalama 10 cc, yarım ıslanmış bir kare gazın ise ortalama 5 cc kanama ile uyumlu olduğu bilinmektedir (43,44). Bu nedenle çalışmamızda kullanılan karegazların da ortalama 8-10 cc hemorajiyi yansıttığı düşünülmüştür (Şekil 15). Operasyon sırasında veya sonrasında gerçekleşen komplikasyonlar, operasyon sonrası kanama miktarı kaydedildi. Operasyon sonrası post-op 3. saat hemoglobin değeri, per-op karegaz kullanımı, post-op 1. saat ağrı skoru, spesmen boyutu, permanent patoloji, cerrahi sınır, taburculuk sonrası başvuru durumları kaydedildi. Postoperatif 1. saat ağrı skoru vizuel ağrı skoru (VAS) ölçeğiyle kaydedildi. Ölçeğin iki ucu arasındaki bir sürekliliği temsil eden 10 cm'lik bir çizgi mevcuttu. Ölçeğin sol ucu (0 cm) "ağrı yok" ve ölçeğin sağ ucu (10 cm) "en şiddetli ağrı" olarak belirtildi. Ölçeğin başlangıç noktasından (sol uç) hastaların kendi işaretlemesi sonrasında işaretlerine kadar olan ölçümler santimetre olarak kaydedildi ve ağrı skorları olarak yorumlandı. Kaydedildikten sonra ihtiyacı olan hastalarda analjezi sağlandı. Operasyon sonrası taburcu edilen hastalar kontrol vizitlerinde değerlendirildi.

Tüm sonuçlar bilgisayarda excel programında kayıt altına alındı.



**Şekil-15:** Örnek cerrahi karegazlar

### **2.3 İstatistiksel Analiz**

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan(minimum- maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi, normal dağılmayan veri için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p=0.05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.



## BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirilen toplam 40 hastanın operasyon öncesi yaş, vücut kitle indeksi, parite, alerji, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek hastalık, kullanılan ilaç, kolposkopik biyopsi, leep endikasyonu ve pre-op hemoglobin değerleri karşılaştırıldı.

- Grup 1 için ortalama yaş 38,7 iken, grup 2 için ortalama yaş değeri 39,8'di.
- Grup 1 için ortalama vücut kitle indeksi 24,15 iken, grup 2 için ortalama vücut kitle indeksi 25,10'du.
- Grup 1 için ortalama parite 1,8 iken, grup 2 için ortalama parite 1,3'tü

Tablo-3'de belirtilen yaş, vücut kitle indeksi, parite, alerji, alkol kullanımı, ek hastalık ve düzenli ilaç kullanımı gibi demografik verilerde her iki grup arasında fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo-3:** Demografik veriler

		Grup 1	Grup 2	p Değeri
		Mean ( $\pm$ SS) Medyan (Min-Max) Sayı (%)	Mean ( $\pm$ SS) Medyan (Min-Max) Sayı (%)	
Yaş		38,7 ( $\pm$ 8,4)	39,8 ( $\pm$ 9,6)	0,709
BMI		24,15 (18,4 – 46,6)	25,10 (17,72 – 31,9)	0,841
Parite		1,8 ( $\pm$ 2)	1,3 ( $\pm$ 1)	0,383
Alerji	Yok	17 (%85)	16 (%80)	0,191
	Var	3 (%15)	4 (%20)	
Sigara Kullanımı	Evet	7 (%35)	16 (%80)	<b>0,004</b>
	Hayır	13 (%65)	4 (%20)	
Alkol Kullanımı	Evet	0 (%0)	1 (%5)	1,00
	Hayır	20 (%100)	19 (%95)	
Ek Hastalık	Evet	6 (%30)	8 (%40)	0,5
	Hayır	14 (%70)	12 (%60)	
Kullandığı İlaç	Evet	6 (%30)	6 (%30)	1,0
	Hayır	14 (%70)	14 (%70)	

Her iki grup arasında demografik verilerden anlamlı fark oluşturan tek değişken sigara kullanımı olarak izlendi. Grup 1 sigara kullanan hasta sayısı 7 hasta iken, grup 2 de sigara kullanan hasta sayısı 16 olarak izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı izlenmiştir ( $p=0,004$ ).

Preoperatif verilerde hastaların servikal sitoloji, HPV sonuçları, kolposkopik biyopsi sonuçları ve LEEP endikasyonları değerlendirildi. Hastalarımızın bir kısmı kolposkopik biyopsi sonucu ile tarafımıza

başvurmasına sekonder sitoloji ve HPV örnekleme yapılmamıştır. Tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1,0) (Tablo-4).

**Tablo-4:** Pre operatif veriler

		Grup 1	Grup 2	
		Mean ( $\pm$ SS) Medyan (Min-Max) Sayı (%)	Mean ( $\pm$ SS) Medyan (Min-Max) Sayı (%)	p Değeri
Servikal Sitoloji	Malignite yok	5 (%25)	4 (%20)	0,382
	ASC-US	3 (%15)	3 (%15)	
	LSIL	3 (%15)	5 (%25)	
	HSIL	4 (%20)	5 (%25)	
	ASC-H	-	2 (%10)	
	Yok	5 (%25)	1 (%5)	
HPV DNA	Tip 16-18	8 (%40)	10 (%50)	0,504
	Diğer	7 (%35)	8 (%40)	
	Yok	5 (%25)	2 (%10)	
Kolposkopik Biyopsi Sonucu	Cin 2	8 (%40)	8 (%40)	1,0
	Cin 3	12 (%60)	12 (%60)	
Leep Endikasyonu	Hsil	20 (%100)	20 (%100)	1,0

Postoperatif sonuçlar açısından değerlendirecek olursak; Tablo-5'te görüldüğü üzere,

- Grup 1 ortalama preop hemoglobin değeri 12,4 gr/dl iken, grup 2 ortalama preop hemoglobin değeri 12,9 gr/dl,
- Grup 1 ortanca postop hemoglobin değeri 11,4 gr/dl iken, grup 2 ortanca postop hemoglobin değeri 12,5 gr/dl,
- Grup 1 postoperatif ortanca spesmen boyutu 4,82 cm<sup>3</sup> iken, grup 2 postoperatif ortanca spesmen boyutu 5,4 cm<sup>3</sup> olarak hesaplandı.

Cerrahi sınır pozitifliği ve taburculuk sonrası tekrar hastane başvuruları da incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı. (p>0,05)

Grup 1'de cerrahi sınır pozitifliği olan 9 hastadan, 2 hastamıza re-leep uygun olmaması ve ek jinekolojik endikasyonlarının olması nedeniyle histerektomi uygulandı. Diğer 7 hastamıza 6 ay sonra kolposkopik kontrol, endoservikal küretaj ve sitoloji ile takip önerildi. Grup 2'de cerrahi sınır pozitifliği olan 5 hastadan 2 hastamıza (biri skuamöz hücreli serviks kanseri) histerektomi, diğer 3 hastamıza 6 ay sonra kolposkopik kontrol ve endoservikal küretaj ile birlikte servikal sitoloji örnekleme planlandı.

Her iki grupta da birer hasta postoperatif taburculuk sonrası vajinal kanama şikâyeti ile kontrol randevu tarihi öncesi tekrar başvurmuştur. Hastalara yapılan değerlendirmeler sonrası ek girişim-tedavi önerilmemiştir.

Permenant patoloji sonuçları değerlendirildiğinde; grup 1’de 2 hasta servisit, 1 hasta CIN 1, 4 hasta CIN 2, 13 hasta ise CIN 3 olarak sonuçlanmıştır. Grup 2’de ise 7 hasta servisit, 3 hasta CIN 1, 1 hasta CIN 2, 8 hasta CIN 3 ve 1 hasta serviks kanseri olarak sonuçlanmıştır. Grup 2 hastalarımızda permenant sonuçlarında servisit sonucu sık izlenmiş olup patoloji sonuçları servisit lehine daha sık olarak izlenmiştir. Bu değişkenlerdeki fark istatistiklere yansımıştır (p=0,033).

Araştırmada bulunan toplam 40 hastadan bir hastanın patolojisi Evre 1A1 skuamöz hücreli serviks ca olarak sonuçlanmış ve cerrahi sınırı negatif olan, lenfovasküler stromal invazyonu olmayan hastamıza histerektomi ve bilateral salpenjektomi uygulanmıştır.

- Grup 1 hasta başına ortalama kare gaz kullanımı 3,0 iken, grup 2 hasta başına ortalama kare gaz kullanımı 1,0 olarak hesaplandı.
- Grup 1 hastalarda postoperatif 1. saat 10 üzerinden ortalama ağrı skorları 4,0 iken, grup 2 hastalarda postoperatif 1. Saat 10 üzerinden ortalama ağrı skorları 1,0 olarak hesaplandı.

Bu değişkenler her iki grup arasında karşılaştırıldığında, hem karegaz hemde ağrı skorları açısından Grup 2’de belirgin azalma mevcuttu. Bu azalma yapılan analizler neticesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu (p<0,01).

**Tablo-5:** Post operatif veriler

		Grup 1	Grup 2	p Değeri
		Mean (±SS) Medyan (Min-Max) Sayı (%)	Mean (±SS) Medyan (Min-Max) Sayı (%)	
Pre-Op Hemoglobin (g/dl)		12,4 (±1,1)	12,9 (±1,2)	0,238
Post-Op Hemoglobin (g/dl)		11,4 (9,6 – 13,8)	12,5 (9,3 – 14,6)	0,378
Hemoglobin Düşüşü		-0,8 (0 – (-1,6))	-0,55 (0,4 – (-1,6))	0,165
Per-Op Karegaz Kullanımı		3,0 (1 – 5)	1,0 (1 – 5)	<b>&lt;0,01</b>
Post-Op 1. Saat Ağrı Skoru		4 (1 – 8)	1 (0 – 4)	<b>&lt;0,01</b>
Spesmen Boyutu Cm3 Cinsinden		4,820 (0.36 – 20.3)	5,4 (1.56 – 15.53)	0,841
Permenant Patoloji	Servisit	2 (%10)	7 (%35)	<b>0,033</b>
	Cin1	1 (%5)	3 (%15)	
	Cin 2	4 (%20)	1 (%5)	
	Cin 3	13 (%65)	8 (%40)	
	Ca	0 (%0)	1 (%5)	
Cerrahi Sınır	Pozitif	9 (%45)	5 (%25)	0,185
	Negatif	11 (%55)	15 (%75)	
Taburculuk Sonrası Başvuru	Var	1 (%5)	1 (%5)	1,0
	Yok	19 (%95)	19 (%95)	

Çalışmamızın subgrup analizlerinde ise;

- Sigara kullanan hastaların sigara kullanmayan hastalara oranla perioperatif ve postoperatif kanama durumları,
- Cerrahi spesmen boyutları ile orantılı olarak hastaların perioperatif ve postoperatif kanama durumları,
- Cerrahi spesmen boyutları ile orantılı olarak hastaların ağrı skorları arasındaki ilişkiler incelendi.

**Tablo-6:** Sigara kullanımının kanama oranlarına ilişkisi

	Grup 1			Grup 2		
	Sigara Kullanan Hasta Sayısı n=7 (%35)	Sigara Kullanmayan Hasta Sayısı n=13 (%65)	p Değeri	Sigara Kullanan Hasta Sayısı n=16 (%80)	Sigara Kullanmayan Hasta Sayısı n=4 (%20)	p Değeri
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)		Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	
Hemoglobin Düşüşü	1,1 (0,2 - 1,6)	0,7 (0 - 1,6)	0,311	0,9 (-0,4 - 1,6)	0,25 (0,2 - 0,4)	0,122
Per-Op Karegaz Kullanımı	2 (1 - 4)	3 (2 - 5)	0,241	1 (1 - 5)	1,5 (1 - 3)	0,75

Yapılan analiz sonucunda sigara kullanımının çalışmamızdaki hasta gruplarında perioperatif ve postoperatif kanama üzerine etkisi olmadığı izlendi (Tablo-6) ( $p>0,05$ ).

**Tablo-7:** Spesmen boyutları ve kanama oranları

		Grup 1		Grup 2	
		Spesmen Boyutu	Hemoglobin Düşüşü	Spesmen Boyutu	Hemoglobin Düşüşü
Hemoglobin Düşüşü	r	-0,013	-	-0,256	1,000
	p	0,957	-	0,276	-
Per-Op Karegaz Kullanımı	r	0,367	-0,345	-0,008	-0,027
	p	0,112	0,136	0,972	0,910

Spearman's rho analizi\*

r: Korelasyon katsayısı

Yapılan analiz sonucunda patolojik spesmen boyutlarının çalışmamızdaki hasta gruplarında perioperatif ve postoperatif kanama üzerine etkisi olmadığı izlendi (Tablo-7) ( $p>0,05$ ).

**Tablo-8:** Spesmen boyutları ve ağrı skorları oranları

		Grup 1	Grup 2
		Spesmen Boyutu	Spesmen Boyutu
Ağrı Skoru	r	0,252	0,006
	p	0,283	0,979

Spearman's rho analizi\*  
r: Korelasyon katsayısı

Tablo incelendiğinde hastaların spesmen boyutları ile ağrı skorları arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir (Tablo-8) ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Serviks kanseri, günümüzde toplum sağlığı açısından önemli bir hastalıktır ve yakın gelecekte de bu durumun devam edeceği ön görülmektedir. Serviks kanseri patogenezinin, diğer malignitelere kıyasla izlenen yavaş seyri diğer malign hastalıklardan onu ayırmaktadır. Bu nedenle preinvaziv lezyonların taramasının, tanımlanmasının ve tedavilerinin önemi artmaktadır (45). Sonuç olarak güncel yönetimlerde kullanılan tedavilerin geliştirilmesi, hasta memnuniyeti ve konforunun artırılması ve hastalık progresyonlarının azaltılması amaçlanmaktadır.

Tarama programları sonrasında histolojik olarak CIN tanısı alan hastaların tedavisinde Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği eksizyon veya ablasyonun CIN 1 için (tedavi endike olduğu durumlarda) kabul edilebilir bir tedavi olduğunu belirtmiştir. Ancak CIN 2,3 için ablatif tedavilerin yerine eksizyonun ön planda tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (33). Ayrıca DSÖ, LEEP işlemini uygun ve erişilebilir olduğu ortamlarda kriyoterapi yerine önermektedir (46).

LEEP cerrahisi, tedavi kısmında diğer tüm yöntemlere kıyasla sık kullanılmakta olup, gelişmiş ülkelerde öncelikli seçenek olarak sunulmaktadır. Endikasyon dâhilindeki hasta popülasyonunda tanı ve tedaviyi aynı anda sağlıyor olması bir diğer tercih sebebidir. Ayrıca peri-operatif ve post-operatif komplikasyon oranları diğer tedavi yöntemlerine kıyasla düşüktür (47).

Bunun yanında, 2013 yılında yapılan bir Cochrane derlemesi, tedavi başarısızlığı veya ilişkili morbidite açısından hiçbir cerrahi tekniğin açıkça üstün olmadığı sonucuna varmıştır (48). Ancak LEEP mevcut yüksek dereceli histolojik anormalliklerde, histolojik bir spesmen elde etmesi sebebiyle daha yüksek dereceli skuamöz farklılaşmayı veya glandüler anormalliği gösterebilme avantajına sahiptir. Ayrıca CIN 2+ lezyonların persistansını veya rekürrensini bir göstergesi olan sınır durumu hakkında bilgi sağlamaktadır (49).

Mevcut veriler ışığında LEEP dünya çapında en sık uygulanan jinekolojik ameliyatlardan biridir ve operatif sonuçları ile birlikte komplikasyonları da önem kazanmaktadır. LEEP cerrahisi sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar içerisinde sıklıkla vajinal kanama, enfeksiyonlar, servikal stenoz ve obstetrik komplikasyonlar (servikal yetmezlik vb.) izlenmektedir. Ek olarak LEEP cerrahisi kısa bir prosedür olmasına rağmen, yeterli sedasyon sağlanmadığında hastalarda ciddi ağrı ve rahatsızlığa neden olabilmektedir. Çalışmamızın amacı da rutin genel anestezi altında yapılan LEEP cerrahilerinde servikal blokaj eklenerek cerrahi sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonları azaltmak, ayrıca hasta konforunu arttırmaktır.

LEEP, lokal anestezi veya genel anestezi altında yapılabilir ve anestezi seçeneği ile ilgili olarak herhangi bir standardizasyon yoktur. Örneğin, İngilizce konuşulan ülkelerde, lokal anestezi altında yapılan LEEP standart iken, Avrupa

ve Asya'da, genel anestezi altında yapılan LEEP, genellikle daha üstün bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (41,48,50). Bazı ülke kılavuzlarında LEEP sırasında anestezi seçimine yönelik özel öneriler mevcutken, diğer ülkelerde anestezi seçimi belirtilmemiştir. Örneğin, ASCCP, Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi ve Alman Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği yönergeleri, LEEP cerrahileri için anestezi seçeneği hakkında öneri belirtmezken, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmeti Servikal Tarama Programı yönergeleri, LEEP cerrahilerinin %80'inden fazlasının lokal anestezi altında gerçekleşmesi gerektiğini önermektedir (51-53). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının veya mevcut derneklerin bu konu ile ilgili bir önerisi-kılavuzu yoktur. Anestezi metodu sağlık kuruluşlarında klinikten kliniğe farklılık göstermektedir.

Lokal anestezi altında yapılan LEEP daha uygun maliyetlidir ve anestezi personeli, ekipman ve ameliyathane ihtiyaçlarını ortadan kaldırmaktadır. Fakat lokal anestezi altında LEEP cerrahisinin uygulanması ve öğrenilmesi daha zor olabilir, daha kötü cerrahi sonuçlara yol açabilir ve daha fazla ağrıya neden olabileceği için hasta memnuniyetsizliği ile sonuçlanabilir.

Çalışma tasarımı genel anestezi ve lokal anestezinin birleştirilmiş hali ile güncel literatürde örneği olmayan bir şekildedir. Mevcut literatürde, yapılan çalışmalar genellikle genel ve lokal anestezi altında yapılan LEEP cerrahilerini ayrı ayrı karşılaştırarak analiz etmiştir. LEEP cerrahisi ve anestezi tercihi adına yapılan diğer yayınlarda ise genel anestezi indüksiyonunun farklı kombinasyonları ile lokal anestezi uygulamalarının farklı kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Çalışmaların ilk örneklerinden 2012 yılında Avustralya'da yapılan retrospektif, 2005-2009 yılları arasındaki tek merkezde yapılan LEEP işlemlerini değerlendiren çalışmada; cerrahi sınır, patoloji sonuçları, kanama oranları, tekrar başvuru ve enfeksiyon oranları değerlendirilmiş, anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (54). Dolayısı ile takibinde de ek çalışmalar tasarlanarak, yayınlanmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan genel ve lokal anestezi uygulamalarını kıyaslayan tek randomize kontrollü çalışma 2020 yılında AJOG' da Günther A. ve ark. yayınlamış olduğu çalışmadır (55). İki grupta ve toplamda 208 hasta ile yapılan çalışma sonunda hasta memnuniyeti, ağrı skorları, ağrı süresi ve kanama miktarı arasında anlamlı fark izlenmemiştir. İşlem sonrası kanama süresi, intraoperatif kan kaybı ve patolojik spesmen boyutları ise lokal anestezi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derece azalmış bulunmuştur. Ancak cerrahi konfor skorları ise genel anestezi grubunda istatistiksel olarak daha yüksek gözlenmiştir. Spesmen boyutları her ne kadar azalmış olarak izlense de cerrahi sınırlar her iki grupta benzer verilere sahip izlenmiştir (55).

Cerrahi sınırlar ile ilgili prospektif gözlemsel bir diğer çalışma ise 2017 yılında yapılmış, lokal anestezi altında yapılan LEEP cerrahilerindeki spesmen boyutunun genel anestezi altında uygulananlara oranla azaldığını fakat bunun

cerrahi sınırlar üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir (56). Fakat her iki çalışmanın da sınırlı popülasyonlar üzerinde yapıldığı ve yapılan güç analizlerinin istatistiksel anlamda yeterlilik sağlamayabileceği düşünülmektedir. Cerrahi sınırların rekürrens oranlarına olan etkisi değerlendirildiğinde daha geniş popülasyonları içeren çalışmalar gereklidir (57). Çalışmamız dâhilinde cerrahi sonrası spesmen boyutları arasında ve cerrahi sınır anlamında her iki grup arasında fark izlenmemiştir. Opere edilen 40 hasta da genel anestezi altında opere edildiklerinde dolayı cerrahi prosedürün spesmen boyutlarını etkilemediği düşünülebilir. Bahsedilen iki çalışmanın aksine, 2017 yılında Kore’de gerçekleştirilen retrospektif bir analizde; 369 hasta incelenmiş ve bunlardan LEEP işlemi sonrası taburcu edildikten sonra vajinal kanama şikayeti ile sağlık kuruluşlarına tekrar başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Tekrar başvuruların büyük bir kısmının lokal anesteziye kıyasla genel anestezi altında yapılan LEEP işlemlerinden sonra olduğu ve işlem esnasında da hemostazı sağlamak için ek medikasyona ihtiyaç duyulduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak sadece perioperatif kanamayı değil, gecikmiş kanama komplikasyonlarını da engellemek adına vazokonstriktif madde içeren lokal anestezi önerilmiştir (58). Çalışmamızda da her ne kadar iki grup arasında post operatif hastaneye başvuru oranları farklı olarak izlenirse de postoperatif hemoglobin değerlerindeki düşüş ve perioperatif kanama miktarları ikinci grupta azalmış olarak izlenmiştir. Bu fark perioperatif kanama sonuçlarında ise istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Lokal anestezikler içerik olarak genellikle anestezik etken, vazokonstriktör, vazokonstriktör içeriyorsa koruyucu, sodyum klorit, distile su vb. yardımcı maddelere sahiptir. Lokal anestezi esnasında vazokonstriktörlerin uygulama yerindeki kan akışını azaltmak, anestezinin kan dolaşımına emilimini azaltmak, toksisite riskini engellemek, lokal anestezinin süresini ve derinliğini arttırmak ve hemostazı sağlamak gibi çeşitli etki mekanizmalarından yararlanılmaktadır (59).

Epinefrin, çalışmamızda olduğu gibi lokal anestezik ilaçlarda kullanılan güçlü bir vazokonstriktördür. Anestezik içerikteki konsantrasyondan bağımsız olarak cerrahi alandaki hemostazın sağlanmasında yardımcı olur ve kanama miktarlarını azaltır (60). Çalışmamızda da yardımcı epinefrinin bu etkisinden yararlanıldığı izlenmektedir.

Pelvik organlarda ağrı duyusuna bakacak olursak; vajinayı innerve eden duysal aksonlar pelvik sinirler yoluyla omuriliğe ulaşır ve sakral omurilik segmentlerinde (S2-S4) sonlanır. Uterusu innerve eden aksonlar, hipogastrik sinirlerde hareket eder ve torakolomber omurilik segmentlerinde (T10-L2) sonlanır. Serviksi çevreleyen bölge ise bir geçiş bölgesini temsil eder ve her iki sinirde dolaşan lifler tarafından innerve edilir. Klitoris ve vulvadan gelen duysal aksonlar pudental sinirler ile sakral omuriliğe kadar takip eder. Tüm pelvik



organlardan gelen duyusal bilginin aynı omurilik nöral devrelerinde yani dorsal sırt kök ganglionlarında birleştiği de unutulmamalıdır (61). Epidemiyolojik veriler, inflamatuvar barsak bozuklukları, interstisyel sistit gibi hastalıklarında pelvik ağrı ile güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (62). Bu ilişkinin bir kısmı, kadın genitoüriner sistemi, mesane ve alt bağırsağı birbirine bağlayan ortak duyusal ve motor yollarla açıklanabilir (63). Bu organlardan gelen duyusal nöronlar spinal kordda aynı sinaptik devreleri kullanabilir. Hatta bazı duyusal nöronlar paylaşılabilir.

Uterin korpusun ve serviks uteri'nin innervasyonu ile ilgili geçmiş yayınlarda, Substance P (SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) gibi duyusal nöropeptitleri içeren sinir lifleri, insan serviksinde ve hayvanların serviksinde bulunmuştur (64). Güncel immunohistokimyasal çalışmalarda ise serviksin duyusal nöronları biyopsiler sonucunda net bir şekilde gösterilmiştir (65).

Bu bilgiler neticesinde servikse yapılan girişimsel işlemlerin ağrı yönetimi incelendiğinde 2016 yılında Kola-Palmer ve ark. yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmada toplamda 164 hasta incelenmiş, hastalar kolposkopi, kolposkopik biyopsi ve leep gruplarına ayrılmış ve işlem sonrasında ağrı dereceleri VAS ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ağrı skorları arasında anlamlı derecede farklılıklar oluşmuş, girişimlerin invazivliği arttıkça VAS skorlarında dramatik artışlar gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda yapılan anketler ağrının ve buna bağlı korkuların-anksiyetenin, tarama programlarına olan hasta uyumunu, hastaların gereken takip tedavi süreçlerine devamını etkilediğini göstermiştir. Buna bağlı olarak da hastalık sürecini olumsuz etkilemek gibi önemli sonuçlara neden olmuştur (66,67). Sonuç olarak ağrı kontrolü hasta konfor ve memnuniyetinin yanında mevcut hastalık progresyonunda da önemli bir yer tutmasından dolayı dikkatle yaklaşılması gereken bir yönetimsel süreçtir. Çalışmamızın sonucunda 2. grupta anlamlı olarak azalmış ağrı skorları lokal ve genel anestezi altına yapılan LEEP işlemlerini kıyaslayan geçmiş çalışmalarla benzer şekilde bulunmuştur. Bu nedenle genel anestezi indüksiyonu yapılmış olsa dahi hastalara yapılan servikal blokajın gerekli olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın bir diğer sonucu olarak 2. grup (genel anestezi ve servikal blokaj) hastalarımızda permanent patoloji sonuçlarında düşük dereceli servikal lezyonlar daha sık izlenmiştir. Permanent sonuçların anestezi indüksiyonun şeklinden bağımsız olduğu ve patofizyolojik olarak anestezi şeklinin etkisi olmadığı düşünülmüştür. Bu bağlamda yapılmış herhangi bir çalışmaya veya mevcut literatürde herhangi bir bilgiye ulaşamamıştır. Rastlantısal sonucun anlamlı değerlendirilmediği belirtilmelidir. Kolposkopik biyopsi sonucunda CIN 2-3 tanısı alan hastaların LEEP işlemi sonrası servisit veya CIN1 benzeri düşük dereceli servikal displaziler ile sonuçlanması ise öncelikle kolposkopik biyopsiler sonrasında lezyonların eksize edilmiş olma olasılığını düşündürmüştür. Ayrıca literatürde yapılan çalışmalarda da kolposkopik biyopsi sonrası LEEP işlemi ile permanent patoloji sonuçlarını kıyaslayan çalışmalarda konkordans %40-57

arasında bulunmuştur (68,69). Çalışmalarda bu duruma neden olarak parite, HPV durumu ve LEEP işleminin kolposkopi ile yapılıp-yapılmamasından bahsedilse de, genel olarak patolojik incelemelerdeki öznelliğe sekonder patoloğların lezyonları değerlendirirken olduğundan ileri veya düşük dereceli olarak tanı koymuş olabileceği üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda iki grup arasında preoperatif verilerdeki izlenen tek fark hastaların sigara kullanımı üzerine oluşmuştur. 2. grupta sigara kullanan hasta sayısı 1. gruba kıyasla daha fazla izlenmiştir. Buna bağlı olarak ise literatürde sigara kullanımının post operatif hastaların kanama oranlarına bakıldığında aksine sigara kullanan hastalarda perioperatif ve postoperatif kanama oranları yüksek, transfüzyon ihtiyaçları artmış olarak izlenmiştir (70-72). Buna istinaden sigara kullanımının çalışmamızın primer sonucu olan kanama miktarındaki azalmanın etyolojisinde rol oynamadığı, aksine hipotezimizi güçlendirdiği düşünülmüştür. Çalışmamızda sigara kullanımı ile kanama oranlarının kıyaslandığı subgrup analizlerinde, sigara kullanımının kanama oranlarında artış veya azalmaya yol açtığı her iki grupta da istatistiksel olarak izlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda da sigara kullanımının postoperatif ağrıyı arttırdığı, cerrahi girişimler neticesinde sigara kullanan hastaların ağrı skorlarının sigara kullanmayan hastalara oranla yüksek izlendiği gösterilmiştir (73,74). Çalışmamıza göre lokal anestezi grubunda artmış sigara kullanımına rağmen ağrı skorlarının düşük olması lokal anestezinin faydasını pekiştirmiştir.

Çalışmamızdaki diğer subgrup analizleri spesmen boyutları üzerinden yapılmış olup, her iki grupta spesmen boyutları ve kanama miktarları ayrı ayrı karşılaştırıldığında spesmen boyutunun kanama üzerine etkisinin olmadığı izlenmiştir. Spesmen boyutlarının ağrı skorları üzerine etkisi de ayrı ayrı karşılaştırılmış ve boyutlardaki değişimin ağrı skorları üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

#### Çalışmamızın kısıtlılıkları:

- Çalışmamızın yapıldığı tarihler arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'na başvuran ve başvuru kriterlerini karşılayan tüm hastalar dâhil edilmesine rağmen toplam hasta popülasyonu 40 hasta olarak sağlanılabildiğiştir.
- Çalışmamızın tek merkezli olması kısıtlılık oluşturmaktadır.

#### Çalışmamızın güçlü yönleri:

- Çalışmamız prospektif randomize kontrollü çalışma olarak tasarlanmıştır.
- Çalışmamızın literatürdeki örneği bulunmamakta olup genel anestezi ve servikal blokaj birlikteliğindeki LEEP sonuçlarını araştıran ilk çalışmadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda genel anestezi altında yapılan LEEP işlemlerinde ek servikal blokajın etkisi değerlendirilmiş, sonuç olarak operasyon esnasındaki kanama oranlarında, operasyon sonrası ağrı skorlarında ve operasyon sonrası hemoglobin düşüşünde azalma izlenmiştir. Bu değişimlerden karegaz sayımı ve ağrı skorları ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat hastalarımızın post operatif hemoglobin değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca post operatif transfüzyon ihtiyacı, post operatif iyileşme, taburculuk sonrası hastaneye başvuru ve hemorajiye bağlı diğer komplikasyonlarda da herhangi bir fark oluşturmamıştır.

LEEP operasyonları dünya genelinde en sık uygulanan jinekolojik cerrahilerden biridir. Bu sebeple hastaların post operatif sonuçlarına etki etmese de toplum sağlığı açısından değerlendirildiğinde, hasta konforunu arttırması sebebiyle genel anestezi altında yapılan operasyonlarda servikal blokajın da eklenmesi önerilebilir. Diğer değişkenler açısından da anlamlı ve net bir sonuca ulaşmak için daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
LEEP	Halka elektro eksizyonel prosedür
ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
ASCCP	Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
ASCUS	Önemi Belirsiz Atipik Squamöz Hücreler
ASC-H	HSIL dışlanamadığı Atipik Squamöz Hücreler
AGC	Atipik Glandüler Hücreler
HPV	Human Papilloma Virus
LSIL	Düşük Dereceli Servikal İntraepitelyal Neoplazi
HSIL	Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Neoplazi

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1	Bethesda Sistemi	13
Tablo 2	ACOG Serviks Kanseri Tarama Önerisi	14
Tablo 3	Demografik veriler	29
Tablo 4	Pre operatif veriler	30
Tablo 5	Post operatif veriler	31
Tablo 6	Sigara kullanımının kanama oranlarına ilişkisi	33
Tablo 7	Spesmen boyutları ve kanama oranları	34
Tablo 8	Spesmen boyutları ve Ağrı skorları oranları	34

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	Ektoserviks histolojik görünümü	8
Şekil 2	Skuamokolumnar Bileşke ve Transformasyon Zonu	9
Şekil 3	HPV enfeksiyonu seyir şeması	10
Şekil 4	Servikovajinal sürüntü (Pap Smear) örneği alınması	11
Şekil 5	ASCUS yönetimi	15
Şekil 6	LSIL yönetimi	17
Şekil 7	21-24 yaş ASCUS-LGSIL yönetimi	18
Şekil 8	AGC yönetimi	19
Şekil 9	Kolposkopi uygulaması	20
Şekil 10	CIN1 yönetimi	22
Şekil 11	ASC-H veya HSIL sitoloji sonrası CIN1 yönetimi	23
Şekil 12	HSIL (CIN2-3) yönetimi	24
Şekil 13	<25 yaş hastalarda HSIL (CIN2-3) yönetimi	25
Şekil 14	LEEP işleminde kullanılan halka (loop) elektrotlar	27
Şekil 15	Örnek cerrahi karegazlar	29

## KAYNAKLAR

- 1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.
- 2) Türkiye kanser istatistikleri. T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017.
- 3) Torjesen I. HPV vaccine cut cervical cancer rates in England by 87% *BMJ* 2021; 375 :n2689 doi:10.1136/bmj.n2689
- 4) Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-48. doi: 10.1056/NEJMoa1917338. PMID: 32997908.
- 5) Moncada-Madrado M, Rodríguez Valero C. Embryology, Uterus. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31613528.
- 6) Della Thomas - HistoQuarterly: CERVIX - 21.10.2022 <https://histologyblog.com/2013/01/20/histoquarterly-cervix>
- 7) Glandular Lesions of the Uterine Cervix Cytopathology with Histologic Correlates Rosemary H. Tambouret David C. Wilbur Springer 2015
- 8) Prof. Dr. Süleyman Engin Akhan - Transformasyon Zonu Ve Rahim Ağzı Kanseri (Serviks Kanseri) Gelişme Süreci - 21.10.2022 <https://hvp.com.tr/transformasyon-zonu-ve-rahim-agzi-kanseri-serviks-kanseri-gelisme-sureci>
- 9) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer; 2007.
- 10) Fehrmann F., Laimins L.A. Human papillomaviruses: Targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene.* 2003;22:5201–7.
- 11) Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000;723-35.
- 12) Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews.* 2003;16(1):1-17.
- 13) Hutter JN, Decker CF. Human papillomavirus infection. *Disease-a-month: DM.* 2016;62(8):294.
- 14) Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM; ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 2007 Jun 1;195(11):1582-9. doi: 10.1086/516784. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17471427.
- 15) Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol*



- Biomarkers Prev. 2013 Apr;22(4):553-60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1406. PMID: 23549399; PMCID: PMC3711590.
- 16) Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jul 17;55(7):384. doi: 10.3390/medicina55070384. PMID: 31319555; PMCID: PMC6681523.
  - 17) Papanicolaou, G.N. and Traut, H.F. (1941) The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 42, 193- 206.
  - 18) Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014 Aug 26;111(5):965-9. doi: 10.1038/bjc.2014.362. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24992581; PMCID: PMC4150271.
  - 19) İrfan Tarhan - Smear Testi (Pap-Smear) - 22.10.2023  
<https://www.irfantarhan.com/smeap-pap-smeap>
  - 20) Johnson T, Maskem JA, Belsheim BL, Roose EB, Klock LA and Eatwell L. Liquid- based cervical cell collection with brushes and wooden spatulas. A comparison of 100 conventional smears from high-risk women to liquid-fixed cytocentrifuge slides demonstrating a cost-effective alternative monolayer slide preparation method. *Diagn Cytopathol* 2000; 22:86-91.
  - 21) Wang, CW., Liou, YA., Lin, YJ. et al. Artificial intelligence-assisted fast screening cervical high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma diagnosis and treatment planning. *Sci Rep* 11, 16244 (2021).
  - 22) Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*. 2015 May;123(5):271-81. doi: 10.1002/cncy.21521. Epub 2015 May 1. PMID: 25931431.
  - 23) Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>.
  - 24) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012 May-Jun;62(3):147-72. doi: 10.3322/caac.21139. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22422631; PMCID: PMC3801360.
  - 25) American College of Obstetricians and Gynecologists. Updated guidelines for management of cervical cancer screening abnormalities.

Practice Advisory. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2021.

- 26) Limpvanuspong, B., Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Khunnarong, J., Thavaramara, T., & Leelahakorn, S. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) from cervical pap smears. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 2008;39(4):737–44.
- 27) Moscicki, A. B., 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;285(23): 2995–3002.
- 28) Castle, P. E., Fetterman, B., Thomas Cox, J., Shaber, R., Poitras, N., Lorey, T., et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstetrics and gynecology*, 2010;116(1):76–84.
- 29) Schiffman, Mark, and Diane Solomon. "Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting." *New England Journal of Medicine* 369.24 (2013): 2324-31.
- 30) M.Sinan Beksaç, A.Ayhan, D. Kösebay, K.Yüce. *Jinekolojik Onkoloji Kitabı* 2006;1317-1325:1633-44.
- 31) *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual*, Edited by J.W. Sellors and R. Sankaranarayanan
- 32) Burness JV, Schroeder JM, Warren JB. Cervical Colposcopy: Indications and Risk Assessment. *Am Fam Physician*. 2020 Jul 1;102(1):39-48. PMID: 32603071.
- 33) Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu*. 1973;8:301-28. PMID: 4583016.
- 34) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP (October 1998). "Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis". *Obstetrics and Gynecology*. PMID 9764690
- 35) Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. (January 2013). "The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology PMID 23202792
- 36) Martin-Hirsch PP, Paraskevidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD001318. doi:10.1002/14651858.CD001318.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD001318. PMID: 20556751; PMCID: PMC4170911.

- 37) Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, Anderson GH. The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five, and ten years. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Aug;157(2):268-73. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80149-7. PMID: 3618672.
- 38) Reid R. Symposium on Cervical Neoplasia V. Carbon Dioxide Laser Ablation. *Journal of Gynecologic Surgery.* Jan 1984.291-7.
- 39) Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ, Emens JM, Jordan JA. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Feb;92(2):158-64. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01068.x. PMID: 3970895.
- 40) Kazandi M, Oztekin K, Kazandi AC, Zekioglu O. Evaluation of LOOP electrosurgical excisional procedure: case series. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(5):562-3.
- 41) N. Santesso, R.A. Mustafa, H.J. Schünemann, et al. World Health Organization guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer *Int J Gynaecol Obstet*, 132 (2016), pp. 252-8
- 42) Surgery for cervical intraepithelial neoplasia *Cochrane Database Syst Rev*, 12 (2013), p. CD001318
- 43) Ali Algadiem E, Aleisa AA, Alsubaie HI, Buhlaiqah NR, Algadeeb JB, Alsneini HA. Blood Loss Estimation Using Gauze Visual Analogue. *Trauma Mon.* 2016 May 3;21(2):e34131. doi: 10.5812/traumamon.34131. PMID: 27626017; PMCID: PMC5003499.
- 44) Srilar, Aungsumalin & Choktanasiri, Wicharn & Israngura, Nathpong & Ayudhya, Na & Weerakiet, Saweak. (2009). The Retention of Accuracy of Visual Estimation of Blood Loss by Qualified Nurses at 1 and 3 Months following Education Program. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 17.
- 45) Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data *BMJ* 2009; 339 :b2968 doi:10.1136/bmj.b2968
- 46) WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011
- 47) Pinder LF, Parham GP, Basu P, Muwonge R, Lucas E, Nyambe N, Sauvaget C, Mwanahamuntu MH, Sankaranarayanan R, Prendiville W. Thermal ablation versus cryotherapy or loop excision to treat women positive for cervical precancer on visual inspection with acetic acid test: pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):175-184. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30635-7. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31734069; PMCID: PMC6946855.
- 48) Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001318.

- 49) Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1665–79.
- 50) Basu P, Taghavi K, Hu SY, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer* 2018;42:129–36.
- 51) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0 AWMF-Registernummer 015/027OL. Accessed March 12, 2020.
- 52) Public Health England. Cervical screening: programme and colposcopy management. 2020.
- 53) Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Cancer Council Australia. Sydney. Available
- 54) Borbolla Foster A, Symonds I. A comparative study of efficacy and outcomes of large loop excision of the transformation zone procedure performed under general anaesthesia versus local anaesthesia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012 Apr;52(2):128-32. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01420.x. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22369204.
- 55) Rezniczek GA, Hecken JM, Rehman S, Dogan A, Tempfer CB, Hilal Z. Syringe or mask? Loop electrosurgical excision procedure under local or general anesthesia: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6):888.e1-888.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.041. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32585223.
- 56) Mercuzot A, Chevreau J, Sevestre H, Muszynski C, Arbyn M, Sergent F, Gondry J. Impact of anaesthesia mode on evaluation of LEEP specimen dimensions. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Apr;46(4):339-342. doi: 10.1016/j.jogoh.2016.12.006. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28643661.
- 57) Feng H, Chen H, Huang D, He S, Xue Z, Pan Z, Yu H, Huang Y. Relationship between positive margin and residual/recurrence after excision of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2022 Jun;11(6):1762-9. doi: 10.21037/tcr-22-1466. PMID: 35836541; PMCID: PMC9273651.
- 58) Lee YJ, Park Y, Lee IO, Yoon JW, Lee JY, Kim SW, Kim S, Kim YT, Nam EJ. Delayed hemorrhage effect of local anesthesia with epinephrine in the loop electrosurgical excisional procedure. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Jan;60(1):87-91. doi: 10.5468/ogs.2017.60.1.87. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28217677; PMCID: PMC5313370.
- 59) Malamed, SF. *Handbook of Local Anesthesia*. 2004. Mosby Elsevier. St. Louis, Missouri, USA.
- 60) Shoroghi M, Sadrolsadat SH, Razzaghi M, Farahbakhsh F, Sheikhvatan M, Sheikhfathollahi M, Abbasi A. Effect of different

epinephrine concentrations on local bleeding and hemodynamics during dermatologic surgery. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008;16(4):209-14. PMID: 19111145.

- 61) Jobling P, O'Hara K, Hua S. Female reproductive tract pain: targets, challenges, and outcomes. *Front Pharmacol.* 2014 Feb 13;5:17. doi: 10.3389/fphar.2014.00017. PMID: 24592238; PMCID: PMC3923189.
- 62) Whorwell, P. J., Lupton, E. W., Erduran, D., and Wilson, K. (1986). Bladder smooth muscle dysfunction in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 27, 1014–7. doi: 10.1136/gut.27.9.1014
- 63) Winnard, K. P., Dmitrieva, N., and Berkley, K. J. (2006). Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291, R1592–R1601. doi: 10.1152/ajpregu.00455.2006
- 64) Stjernholm Y, Sennstrom M, Granstrom L, Ekman G, Liang Y, Johansson O. Neurochemical and cellular markers in human cervix of late pregnant, postpartal and non-pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:528–37. doi: 10.1034/j.1600-0412.2000.079007528.x.
- 65) Tingaker BK, Ekman-Ordeberg G, Forsgren S. Presence of sensory nerve corpuscles in the human corpus and cervix uteri during pregnancy and labor as revealed by immunohistochemistry. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006 Aug 29;4:45. doi: 10.1186/1477-7827-4-45. PMID: 16938139; PMCID: PMC1569833.
- 66) Kola-Palmer S, Walsh JC, Rogers M. Patients' perceptions of colposcopy pain. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016 Jan;25(1):49-56. doi: 10.1111/ecc.12343. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26087280.
- 67) French DP, Maissi E, Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer.* 2004 Nov 29;91(11):1887-92. doi: 10.1038/sj.bjc.6602224. PMID: 15534608; PMCID: PMC2409776.
- 68) Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, et al; FUTURE I, II and III Investigators. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 2011;128:1354–62.
- 69) Jung Y, Lee AR, Lee SJ, Lee YS, Park DC, Park EK. Clinical factors that affect diagnostic discrepancy between colposcopically directed biopsies and loop electrosurgical excision procedure conization of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61:477–88.
- 70) Nordestgaard AT, Rasmussen LS, Sillesen M, Steinmetz J, King DR, Saillant N, Kaafarani HM, Velmahos GC. Smoking and risk of surgical bleeding: nationwide analysis of 5,452,411 surgical cases. *Transfusion.* 2020 Aug;60(8):1689-99. doi: 10.1111/trf.15852. Epub 2020 May 22. PMID: 32441364.

- 71) McCunniff PT, Young ES, Ahmadinia K, Ahn UM, Ahn NU. Smoking is Associated with Increased Blood Loss and Transfusion Use After Lumbar Spinal Surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Apr;474(4):1019-25. doi: 10.1007/s11999-015-4650-x. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26642788; PMCID: PMC4773328.
- 72) Demars SM, Harsha WJ, Crawford JV. The effects of smoking on the rate of postoperative hemorrhage after tonsillectomy and uvulopalatopharyngoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Aug;134(8):811-4. doi: 10.1001/archotol.134.8.811. PMID: 18711053.
- 73) Wang F, Li H, Mu Q, Shan L, Kang Y, Yang S, Chang HC, Su KP, Liu Y. Association of Acute Postoperative Pain and Cigarette Smoking With Cerebrospinal Fluid Levels of Beta-Endorphin and Substance P. *Front Mol Neurosci*. 2022 Jan 10;14:755799. doi: 10.3389/fnmol.2021.755799. PMID: 35177964; PMCID: PMC8845024.
- 74) Chiang HL, Chia YY, Lin HS, Chen CH. The Implications of Tobacco Smoking on Acute Postoperative Pain: A Prospective Observational Study. *Pain Res Manag*. 2016;2016:9432493. doi: 10.1155/2016/9432493. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27445634; PMCID: PMC4904603.

## TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde her an desteğini gördüğüm olan sayın hocalarımdan, cerrahi yeteneği ve tecrübesi ile bizlere vizyon katan, mütevazılığı ile örnek olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Yakup YALÇIN'a, ilk günden itibaren bilgisi ve tecrübesi ile desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim ve çalışma yaşantımda her zaman yol gösteren ve bana ışık tutan, üzerimde sayısız emeği bulunan, gördüğüm en büyük eğitici, anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya, eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, mesleki gelişimimde büyük katkıları olan Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, asistanlık sürecim boyunca hepimize içtenlikle davranan, sabırla bana mesleği öğreten, uzmanlıktan doçentliğe gıpta ve gururla izlediğim, her alanda örnek aldığım sevgili ağabeylerim, Doç. Dr. Adnan ORHAN ve Doç. Dr. Kiper ASLAN sevgili ablam Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU'na, teşekkürü borç bilirim.

Üstün mesleki bilgi birikimi ve becerisi ile eğitimime sağladığı katkıların yanı sıra; uzmanlık yolunda her anlamda bana sağladığı desteği ve emeği ile her zaman benim ve ailemin yanında olan Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR hocama ayrıca teşekkür etmek isterim.

Poliklinikte sürekli bana yardım eden, özveri ile çalışan, her ihtiyacımıza samimiyetle cevap veren hemşiremiz sevgili Hanife İZMİRLİ, personelimiz sevgili Şerife DÖRU'ya, uzmanlık sürecime büyük katkıları olan Pervin MUTLU, Gökçen ALADAĞ, Tülay KARATAŞ'a ve diğer tüm saygıdeğer sevgili hemşirelerimize, ebelerimize ve personellerimize, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Son olarak hayatımı anlamlı kılan gösterdiği sabır ve sevgi ile her koşulda her zaman desteğini yanımda hissettiğim, mutluluk kaynağım sevgili eşim Alesia UYSAL'a ve biricik kızım Ayla Maria UYSAL'a teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Osman UYSAL

## ÖZGEÇMİŞ

21/08/1991 tarihinde Şanlıurfa'da doğdum. İlköğretimimi Afyon/Sandıklı'da Miralay Reşatbey İlköğretim Okulu'nda ve ortaöğretimimi Manisa Şehitler İlköğretim Okulu'nda; lise eğitimimi Manisa Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında başladığım Tıp eğitimimi İnönü Üniversitesi'nde, Adıyaman Üniversitesi öğrencisi olarak 2015 yılında tamamladım. Eğitimim esnasında 2012-2013 yıllarında 7 ay olmak üzere İtalya Foggia Üniversitesi'nde ve 2014 yılında ise 2 ay olmak üzere Tayvan Ulusal Cheng Kung Üniversitesi'nde bulundum. Aynı sene içerisinde Gebze 1 Nolu AŞHİ atanarak pratisyen hekimlik yapmaya başladım. 2018 Haziran ayında Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 2022 yılında uzmanlık eğitimim esnasında 3 ay boyunca Belçika Ghent Üniversitesi'nde eğitim aldım.