

**SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARDA
EKSİZYONEL TEDAVİ SONRASI CERRAHİ
SINIR YÖNETİMİ**

Güncel Literatür Eşliğinde Klinik Yaklaşım

Uzm. Dr. Mehmet DEMİR

Editör: Doç. Dr. Mehmet GÖKÇÜ

yaz
yayınları

**SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARDA
EKSİZYONEL TEDAVİ SONRASI CERRAHİ
SINIR YÖNETİMİ**

Güncel Literatür Eşliğinde Klinik Yaklaşım

Uzm. Dr. Mehmet DEMİR

Editör

Doç. Dr. Mehmet GÖKÇÜ

yaz
yayımları

2026

**SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARDA
EKSİZYONEL TEDAVİ SONRASI
CERRAHİ SINIR YÖNETİMİ**

Güncel Literatür Eşliğinde Klinik Yaklaşım

Yazar: Uzm. Dr. Mehmet DEMİR

ORCID: 0009-0005-2737-9588

Editör: Doç. Dr. Mehmet GÖKÇÜ

ORCID: 0000-0002-3187-2317

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8996-38-8

Haziran 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar/ AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

ÖNSÖZ

Serviks kanseri, etkili tarama programları ve Human Papilloma Virüsü (HPV) aşılması sayesinde büyük ölçüde önlenabilir maligniteler arasında yer almasına rağmen, dünya genelinde kadın sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Özellikle yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonların erken tanısı ve uygun yönetimi, invaziv serviks kanserinin önlenmesinde temel rol oynamaktadır.

Son yıllarda HPV ilişkili servikal hastalıkların biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte servikal tarama, kolposkopi ve eksizyonel tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Özellikle risk temelli yönetim algoritmaları, HPV bazlı takip stratejileri ve bireyselleştirilmiş klinik yaklaşımlar modern jinekolojik onkolojinin temel bileşenleri haline gelmiştir.

Eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır pozitifliği ise halen klinik pratiğin en tartışmalı alanlarından birini oluşturmaktadır. Cerrahi sınır pozitifliği bulunan olgularda rezidüel hastalık riski artmakla birlikte, tüm hastalarda agresif cerrahi yaklaşım gerekmemektedir. Bu nedenle hasta bazlı risk değerlendirmesi, HPV persistansı, sitolojik bulgular ve klinik özelliklerin birlikte yorumlanması büyük önem taşımaktadır.

Bu bölüm hazırlanırken temel amaç; servikal preinvaziv lezyonlarda eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır yönetimini güncel literatür ışığında kapsamlı ve klinik uygulamaya yönelik şekilde ele almaktır. Bunun yanında yazarın klinik deneyimi ve tez çalışmasından elde edilen veriler modern rehberler ile birlikte değerlendirilmiş, özellikle rezidüel hastalık ve rekürrens açısından güncel yaklaşım prensipleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Bu kitabın hazırlanmasında bilimsel katkıları ve akademik rehberliği nedeniyle değerli hocam ve editörüm **Mehmet Gökçü**'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu bölümün;

- kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına,
- jinekolojik onkoloji ile ilgilenen hekimlere,
- asistan eğitimine,
- akademik çalışmalara

katkı sağlamasını temenni ederim.

Dr. Mehmet DEMİR

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. SERVİKS ANATOMİSİ VE TRANSFORMASYON ZONU..	4
2.1. Servikal Embriyoloji.....	5
2.2. Servikal Anatomi	5
2.3. Histolojik Yapı	7
2.3.1. Ektoserviks	7
2.3.2. Endoserviks	7
2.3.3. Skuamokolumnar Bileşke.....	8
2.4. Transformasyon Zonu ve Onkolojik Önemi.....	8
2.5. Kolposkopik Anatomi	9
3. HPV ENFEKSİYONU VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ...	11
3.1. HPV'nin Moleküler Yapısı.....	11
3.2. HPV Genotipleri	12
3.3. HPV Persistansı ve Servikal Neoplazi.....	14
3.4. E6 ve E7 Onkoproteinleri	15
3.5. Servikal Karsinogenez Mekanizmaları.....	16

3.6. Ko-faktörler	16
3.6.1. Sigara.....	17
3.6.2. İmmünsüpresyon.....	17
3.6.3. HIV Enfeksiyonu	17
3.7. HPV Aşıları ve Koruyuculuk.....	18
3.8. WHO Serviks Kanseri Eliminasyon Stratejisi	19
4. SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLAR.....	20
4.1. CIN Kavramı.....	21
4.2. Bethesda Sistemi	22
4.3. LAST ve WHO Sınıflaması	23
4.4. LSIL ve HSIL Kavramı.....	24
4.5. Histopatolojik Özellikler	25
4.5.1. CIN 1	25
4.5.2. CIN 2	25
4.5.3. CIN 3	26
4.6. Adenokarsinoma in situ	26
4.7. Biyobelirteçler	27
4.7.1. p16	27
4.7.2. Ki-67	28

5. SERVİKAL TARAMA VE TANI	28
5.1. Konvansiyonel Pap Smear	29
5.2. Sıvı Bazlı Sitoloji	30
5.3. HPV DNA Testleri	31
5.4. Primer HPV Taraması.....	32
5.5. Co-testing Yaklaşımı.....	33
5.6. ASCCP Risk Bazlı Tarama Yaklaşımı	34
5.7. Kolposkopi	35
5.7.1. Kolposkopik Bulgular.....	36
5.7.2. Reid Kolposkopik İndeksi.....	36
5.8. Servikal Biyopsi ve Endoservikal Küretaj.....	37
6. SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARDA TEDAVİ.....	38
6.1. Tedavi Endikasyonları.....	39
6.2. Ablatif Tedaviler	42
6.2.1. Kriyoterapi.....	41
6.2.2. Lazer Ablasyon.....	42
6.3. Eksizyonel Tedaviler	42
6.3.1. LEEP	43
6.3.2. Soğuk Konizasyon.....	44

6.3.3. Lazer Konizasyon.....	45
6.4. Histerektomi	45
6.5. Fertilite Koruyucu Yaklaşımlar	46
7. LEEP VE SOĞUK KONİZASYON	47
7.1. LEEP Tekniği.....	48
7.2. Soğuk Konizasyon Tekniği.....	50
7.3. Patolojik Değerlendirme	52
7.4. Cerrahi Sınır Kavramı.....	53
7.5. Komplikasyonlar.....	54
7.5.1. Kanama	55
7.5.2. Enfeksiyon.....	55
7.5.3. Servikal Stenoz	55
7.5.4. Obstetrik Sonuđlar.....	56
7.6. LEEP ve CKC'nin Karşılaştırılması.....	57
8. CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ VE REZİDÜEL HASTALIK	58
8.1. Cerrahi Sınır Pozitifliği Kavramı	59
8.2. Endoservikal Cerrahi Sınır Pozitifliği	60

8.3. Ektoservikal Cerrahi Sınır Pozitifliği	61
8.4. Rezidüel Hastalık Risk Faktörleri	62
8.4.1. Yaş	62
8.4.2. Menopoz	63
8.4.3. HPV Persistansı.....	63
8.4.4. HSIL Varlığı	64
8.5. Literatürde Rezidüel Hastalık Oranları	64
8.6. Yazarın Klinik Deneyimi	65
8.6.1. Hasta Özellikleri.....	66
8.6.2. Cerrahi Sınır Sonuçları.....	67
8.6.3. Rezidüel Hastalık Bulguları	67
8.6.4. Klinik Yorum.....	68
9. CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNDE YÖNETİM VE TAKİP.....	69
9.1. İzlem Yaklaşımı.....	69
9.2. HPV Bazlı Takip.....	70
9.3. Sitolojik Takip.....	72
9.4. Kolposkopik İzlem	73
9.5. Rekonizasyon Endikasyonları.....	74

9.6. Histerektomi Endikasyonları.....	75
9.7. Fertilite İsteyen Hastada Yönetim	76
9.8. Postmenopozal Hastada Yönetim.....	77
9.9. ASCCP 2019 Rehberi.....	78
9.10. ESGO ve ACOG Önerileri	79
9.11. Klinik Yönetim Algoritması.....	79
10. ÖZEL DURUMLAR.....	81
10.1. Adenokarsinoma in situ	81
10.2. Mikroinvaziv Servikal Kanser.....	83
10.3. HIV Pozitif Hastalar.....	85
10.4. Rekürren CIN Olguları.....	86
10.5. Gebelikte Yönetim	88
11. GELECEK PERSPEKTİFLERİ	90
11.1. Moleküler Risk Sınıflaması.....	91
11.2. Yapay Zekâ Destekli Kolposkopi.....	92
11.3. Terapötik HPV Aşıları	93
11.4. Kişiselleştirilmiş Servikal Kanser Yönetimi	94

12. SONUÇ.....	96
KAYNAKLAR	100

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğın sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

1. GİRİŞ

Serviks kanseri, kadınlarda görülen en önemli jinekolojik malignitelerden biri olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde kadın kanserleri arasında dördüncü sırada yer almakta olup özellikle tarama programlarının yetersiz olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda Human Papilloma Virüsü (HPV) enfeksiyonunun servikal karsinogenezdeki temel rolünün ortaya konulması, serviks kanserinin önlenebilir bir hastalık olduğu gerçeğini güçlendirmiştir. HPV aşılması, sitolojik tarama yöntemleri ve HPV-DNA temelli tarama programları sayesinde serviks kanseri insidansında belirgin azalma sağlanmıştır. Buna rağmen yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar (HSIL/CIN 2-3) halen önemli bir klinik problem oluşturmaktadır.

Serviksin preinvaziv lezyonları, epitel ile sınırlı olan ancak malign transformasyon potansiyeli taşıyan hücresel değişikliklerdir. Bu lezyonların gelişiminde özellikle yüksek riskli HPV tipleri olan HPV 16 ve HPV 18 başta olmak üzere persistan HPV enfeksiyonu temel rol oynamaktadır. Transformasyon zonunda meydana gelen metaplastik değişiklikler sırasında viral onkoproteinlerin

etkisiyle hücrel proliferasyon artmakta, zaman içerisinde displazi gelişmekte ve tedavi edilmediği durumlarda invaziv servikal kansere ilerleme görülebilmektedir. Servikal intraepitelyal neoplazilerin doğal seyri oldukça değişkendir; düşük dereceli lezyonların önemli bir kısmı spontan regrese olurken, yüksek dereceli lezyonlar invaziv kanserin gerçek prekürsörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle özellikle HSIL/CIN 2-3 lezyonlarının etkin şekilde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Servikal preinvaziv lezyonların yönetiminde temel amaç, invaziv kanser gelişimini önlemek ve eşlik edebilecek okült maligniteyi saptamaktır. Günümüzde tedavi yaklaşımı; hastanın yaşı, fertilité isteği, lezyonun derecesi, transformasyon zonunun özellikleri ve takip olanakları dikkate alınarak planlanmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında ablasyon yöntemleri, eksizyonel işlemler ve seçilmiş olgularda histerektomi yer almaktadır. Özellikle eksizyonel tedaviler, hem tanısal hem de terapötik avantaj sağlamaları nedeniyle klinik uygulamada geniş yer bulmuştur.

Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) ve soğuk konizasyon (Cold Knife Conization, CKC), yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonların tedavisinde en sık

kullanılan eksizyonel yöntemlerdir. Bu işlemlerin en önemli avantajı, histopatolojik inceleme için doku örneği sağlamaları ve invaziv hastalığın dışlanmasına olanak vermeleridir. Bununla birlikte işlem sonrası cerrahi sınır pozitifliği önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. Özellikle endoservikal cerrahi sınır pozitifliği, rezidüel hastalık ve rekürrens açısından güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi sınır pozitifliği saptanan olgularda optimal yönetim halen tartışmalıdır. Bu hastalarda izlem, HPV temelli takip, yeniden eksizyon (rekonizasyon) veya histerektomi gibi farklı yaklaşımlar uygulanabilmektedir. Yönetim stratejisi belirlenirken hastanın yaşı, fertilitte isteği, menopoz durumu, HPV persistansı, sitolojik bulgular ve histopatolojik özellikler birlikte değerlendirilmelidir. Son yıllarda özellikle ASCCP, ESGO ve ACOG rehberlerinde risk temelli yönetim algoritmalarının ön plana çıktığı görülmektedir.

Bu bölümde servikal preinvaziv lezyonların güncel sınıflaması, HPV ilişkili karsinogenez mekanizmaları, eksizyonel tedavi yöntemleri ve özellikle LEEP veya soğuk konizasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliğinin klinik önemi güncel literatür eşliğinde ele alınacaktır. Ayrıca yazarın

klirik deneyimi ve tez verileri ışığında rezidüel hastalık risk faktörleri, takip stratejileri ve güncel yönetim yaklaşımları ayrıntılı olarak değerlendirilecektir. Temel amaç; servikal preinvaziv lezyonlarda eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır yönetimine ilişkin güncel, pratik ve klinik uygulamaya yönelik kapsamlı bir yaklaşım sunmaktır

2. SERVİKS ANATOMİSİ VE TRANSFORMASYON ZONU

Serviks, uterusun alt segmentini oluşturan ve vajen ile uterin kavite arasında bağlantı sağlayan fibromusküler bir yapıdır. Hem anatomik hem de histolojik özellikleri nedeniyle servikal neoplazilerin gelişiminde kritik öneme sahiptir. Özellikle skuamokolumnar bileşke ve transformasyon zonu, servikal intraepitelyal lezyonların ve serviks kanserinin gelişiminde temel bölge olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle servikal anatomi ve histolojinin iyi anlaşılması, servikal preinvaziv lezyonların patogenezi, kolposkopik değerlendirilmesi ve cerrahi tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.1. Servikal Embriyoloji

Serviks ve vajen embriyolojik olarak Müller kanallarından gelişmektedir. İntrauterin dönemin erken evrelerinde serviksin yüzeyi tamamen kolumnar epitel ile kaplıdır. Daha sonra özellikle fetal dönemin sonlarına doğru skuamöz metaplazi süreci başlar ve vajinal epitel çok katlı yassı epitelle döşenmeye başlar. Bu süreç doğum sonrasında ve özellikle puberte döneminde hormonal etkilerle devam eder.

Servikal epiteldeki bu dinamik değişim, yaşam boyunca devam eden transformasyon sürecinin temelini oluşturur. Özellikle puberte, gebelik ve postpartum dönem transformasyon zonunun en aktif olduğu dönemlerdir. Bu süreç sırasında gelişen immatür metaplastik hücreler, onkojenik uyarılara karşı daha duyarlı hale gelmekte ve HPV ilişkili neoplastik dönüşüm için uygun zemin oluşturmaktadır.

2.2. Servikal Anatomi

Erişkin bir kadında serviks yaklaşık 2-4 cm uzunluğunda olup uterusun alt üçte birlik bölümünü oluşturur. Anatomik olarak iki bölümden meydana gelir:

- Vajen içine uzanan bölüm: Portio vaginalis (ektoserviks)
- Vajen üstünde kalan bölüm: Portio supravajinalis

Ektoserviks vajinal ortamla temas halinde olup çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Ortasında eksternal os adı verilen açıklık bulunur. Nullipar kadınlarda eksternal os genellikle yuvarlak görünümde iken multipar kadınlarda transvers yarıklı şeklini alır.

Endoservikal kanal ise eksternal os ile internal os arasında uzanır ve tek katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Bu epitel mukus salgılayan glandüler yapılardan zengindir. Servikal mukus hormonal değişikliklere bağlı olarak siklik özellik gösterir ve özellikle fertilizasyon sürecinde önemli rol oynar.

Serviksin vasküler ve lenfatik ağı oldukça zengindir. Uterin arterin servikal dalları serviksin temel kanlanması sağlar. Lenfatik drenaj ise parametrial, obturator, internal iliak ve presakral lenf nodlarına olmaktadır. Bu anatomik özellikler servikal malignitelerin yayılım paternini belirlemesi açısından önemlidir.

2.3. Histolojik Yapı

Serviks histolojik olarak iki farklı epitel tipinden oluşmaktadır.

2.3.1. Ektoserviks

Ektoserviks çok katlı non-keratinize skuamöz epitel ile kaplıdır. Bu epitel histolojik olarak dört tabakadan oluşur:

- Bazal tabaka
- Parabazal tabaka
- İntermediyer tabaka
- Süperfisyel tabaka

Bazal hücreler proliferatif kapasitesi yüksek hücrelerdir ve HPV enfeksiyonunun primer hedefini oluştururlar. Yüzeye doğru ilerledikçe hücrelerde maturasyon ve glikojenizasyon artar. Normal skuamöz epitelde hücre sel maturasyon düzenlidir.

2.3.2. Endoserviks

Endoservikal kanal tek katlı müsinöz kolumnar epitel ile döşelidir. Bu epitel glandüler yapılar içerir ve mukus üretiminden sorumludur. Endoservikal bezler özellikle hormonal etkiler altında belirgin değişiklikler gösterebilir.

Kolumnar epitel oldukça hassas bir yapıdadır ve vajinal asidik ortama maruz kaldığında skuamöz metaplazi gelişme eğilimindedir. Bu süreç transformasyon zonunun oluşumunda temel mekanizmayı oluşturur.

2.3.3. Skuamokolumnar Bileşke

Skuamöz epitel ile kolumnar epitel arasındaki sınıra skuamokolumnar bileşke (SCJ) adı verilir. Bu bölge yaşam boyunca hormonal değişiklikler, gebelik, doğum travmaları ve vajinal pH değişiklikleri nedeniyle dinamik özellik gösterir.

Çocukluk döneminde SCJ genellikle servikal kanal içerisinde yer alırken puberte sonrasında ektoservikse doğru dışa göç eder. Menopoz sonrası dönemde ise atrofiye bağlı olarak tekrar endoservikal kanal içine çekilir.

2.4. Transformasyon Zonu ve Onkolojik Önemi

Orijinal skuamokolumnar bileşke ile aktif skuamokolumnar bileşke arasında kalan bölge transformasyon zonu (TZ) olarak tanımlanır. Bu bölge servikal neoplazilerin yaklaşık %90'ının geliştiği alan olarak kabul edilmektedir.

Transformasyon zonunda kolumnar epitelin yerini metaplastik skuamöz epitel almaktadır. İmmatür

metaplastik hücreler proliferatif aktivitesi yüksek hücrelerdir ve HPV enfeksiyonuna daha duyarlıdır. HPV'nin bazal hücrelere ulaşabilmesi için mikrotravma gereklidir ve transformasyon zonu bu açıdan oldukça uygun bir mikroskobik ortam sunmaktadır.

Kolposkopik değerlendirme açısından transformasyon zonunun tamamen görülebilmesi büyük önem taşır. Günümüzde transformasyon zonu üç tipe ayrılmaktadır:

- TZ Tip 1: Tamamı ektoservikal ve tamamen görülebilir
- TZ Tip 2: Kısmen endoservikal ancak tamamen görülebilir
- TZ Tip 3: Endoservikal yerleşimli ve tamamen görülemeyen transformasyon zonu

Özellikle TZ Tip 3 varlığında eksizyonel işlemler daha fazla önem kazanmaktadır çünkü okült yüksek dereceli lezyon riski artmaktadır.

2.5. Kolposkopik Anatomi

Kolposkopik değerlendirme servikal preinvaziv lezyonların tanısında temel yöntemlerden biridir. Normal kolposkopik görünümde skuamöz epitel açık pembe renkte

ve düzgün yüzeylidir. Kolumnar epitel ise kırmızımsı ve üzüm salkımı görünümündedir.

Asetik asit uygulaması sonrası yüksek nükleer aktivite gösteren alanlarda asetobeyaz değişiklikler oluşur. Mozaik paterni, punktuasyon ve atipik damar yapıları yüksek dereceli lezyon lehine bulgulardır.

Kolposkopide özellikle transformasyon zonunun tam değerlendirilmesi gereklidir. Görülemeyen transformasyon zonu, endoservikal uzanım ve glandüler tutulum varlığında eksizyonel tedavi tercih edilmelidir.

Servikal anatomi ve transformasyon zonunun dinamik yapısının anlaşılması, HPV ilişkili neoplastik süreçlerin yorumlanması ve eksizyonel tedavi sınırlarının doğru değerlendirilmesi açısından temel öneme sahiptir. Özellikle cerrahi sınır pozitifliğinin değerlendirilmesinde transformasyon zonunun lokalizasyonu ve endoservikal uzanım derecesi klinik yönetimi doğrudan etkilemektedir

3. HPV ENFEKSİYONU VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

Human Papilloma Virüsü (HPV), servikal intraepitelyal lezyonların ve serviks kanserinin gelişiminde temel etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Günümüzde serviks kanserlerinin yaklaşık %99'unda HPV-DNA pozitifliği gösterilmiş olup özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin persistan enfeksiyonu malign transformasyon sürecinin ana basamağını oluşturmaktadır. HPV enfeksiyonunun biyolojisinin anlaşılması, servikal preinvaziv lezyonların doğal seyri, tarama stratejileri ve tedavi sonrası takip açısından büyük önem taşımaktadır.

3.1. HPV'nin Moleküler Yapısı

HPV, Papillomaviridae ailesinden çift zincirli, zarfsız DNA virüsüdür. Yaklaşık 55 nm çapında olup ikozahedral kapsid yapısına sahiptir. Viral genom yaklaşık 8000 baz çiftinden oluşmaktadır ve fonksiyonel olarak üç ana bölgeye ayrılır:

- Erken bölge (E bölgesi)
- Geç bölge (L bölgesi)
- Kodlamayan düzenleyici bölge (LCR)

Erken bölge viral replikasyon ve hücrel transformasyondan sorumlu genleri içerir. Özellikle E6 ve E7 onkoproteinleri servikal karsinogenezde kritik rol oynar. Geç bölge ise viral kapsid proteinleri olan L1 ve L2'yi kodlar.

HPV enfeksiyonu bazal epitel hücrelerine yerleşerek başlar. Viral replikasyon epitel maturasyonu ile paralel ilerler. Üst epitel tabakalarında viral partikül üretimi gerçekleşir ve enfekte hücrelerin dökülmesiyle bulaş sağlanır.

3.2. HPV Genotipleri

Bugüne kadar 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık 40 kadarı anogenital sistemi enfekte etmektedir. HPV tipleri onkojenik potansiyellerine göre düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır.

Düşük Riskli HPV Tipleri

En sık:

- HPV 6
- HPV 11

Bu tipler daha çok:

- Kondilom
- Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL)

ile ilişkilidir ve invaziv kanser gelişim riski oldukça düşüktür.

Yüksek Riskli HPV Tipleri

Başlıca:

- HPV 16
- HPV 18
- HPV 31
- HPV 33
- HPV 45
- HPV 52
- HPV 58

Serviks kanserlerinin yaklaşık %70'inden HPV 16 ve 18 sorumludur. Özellikle HPV 16 skuamöz hücreli karsinomlarla, HPV 18 ise adenokarsinomlarla daha güçlü ilişki göstermektedir.

3.3. HPV Persistansı ve Servikal Neoplazi

HPV enfeksiyonu oldukça yaygındır ve cinsel aktif kadınların büyük çoğunluğu yaşamlarının herhangi bir döneminde HPV ile karşılaşmaktadır. Ancak enfeksiyonların önemli bir kısmı geçicidir ve immün sistem tarafından 1-2 yıl içerisinde temizlenmektedir.

Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu ise servikal intraepitelyal neoplazi gelişimi açısından temel risk faktörüdür. Özellikle:

- HPV 16 persistansı
- Uzun süreli enfeksiyon
- Yüksek viral yük

yüksek dereceli lezyon gelişim riskini belirgin artırmaktadır.

HPV enfeksiyonundan invaziv kansere ilerleme genellikle uzun yıllar içerisinde gerçekleşmektedir. Bu süreç:

HPV enfeksiyonu → LSIL → HSIL → invaziv kanser şeklinde ilerlemektedir.

Düşük dereceli lezyonların önemli bir kısmı spontan regresyon gösterirken HSIL/CIN 2-3 lezyonları gerçek prekürsör lezyonlar olarak kabul edilmektedir.

3.4. E6 ve E7 Onkoproteinleri

HPV'nin onkojenik etkisi temel olarak E6 ve E7 viral proteinleri aracılığıyla gerçekleşmektedir.

E6 Proteini

E6 proteini tümör baskılayıcı p53 proteinine bağlanarak onun degradasyonuna neden olur. Normal koşullarda p53:

- DNA hasarını tanır
- Hücre siklusunu durdurur
- Apoptozisi başlatır

E6 aracılığıyla p53'ün inaktive olması sonucunda:

- DNA hasarı birikir
- Genomik instabilite gelişir
- Hücresel proliferasyon kontrolsüz hale gelir

E7 Proteini

E7 proteini retinoblastoma (Rb) proteinine bağlanarak hücre siklusunu kontrol eden mekanizmaları bozar. Rb'nin inaktivasyonu sonucunda:

- Hücre G1 fazından S fazına geçer
- Kontrolsüz DNA sentezi başlar
- Hücresel proliferasyon artar

Yüksek riskli HPV tiplerinin E6 ve E7 proteinleri düşük riskli tiplerden çok daha güçlü onkojenik etkiye sahiptir.

3.5. Servikal Karsinogenez Mekanizmaları

Servikal karsinogenez çok basamaklı bir süreçtir. HPV enfeksiyonu tek başına yeterli değildir; viral persistans ve ek kofaktörlerin varlığı gereklidir.

Başlıca mekanizmalar:

- Viral DNA'nın konak genomuna entegrasyonu
- Hücresel proliferasyon artışı
- Apoptozisin baskılanması
- Genetik instabilite
- Anöploidi gelişimi
- İmmün kaçış mekanizmaları

Transformasyon zonundaki immatür metaplastik hücreler bu süreçlere daha duyarlıdır. Bu nedenle servikal neoplazilerin büyük çoğunluğu transformasyon zonunda gelişmektedir.

3.6. Ko-faktörler

HPV enfeksiyonu servikal neoplazi için gerekli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Birçok çevresel ve konak faktörü malign dönüşümü kolaylaştırmaktadır.

3.6.1. Sigara

Sigara kullanımı servikal intraepitelyal neoplazi gelişim riskini artırmaktadır. Sigara metabolitleri servikal mukusta birikmekte ve lokal immün yanıtı bozarak HPV persistansına katkıda bulunmaktadır.

3.6.2. İmmünsüpresyon

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda HPV enfeksiyonunun temizlenmesi zorlaşmaktadır. Özellikle:

- Organ transplant alıcıları
- Uzun süre immünsüpresif tedavi alan hastalar

yüksek risk altındadır.

3.6.3. HIV Enfeksiyonu

HIV pozitif kadınlarda:

- HPV enfeksiyonu daha sık görülür
- Persistans oranı yüksektir
- HSIL gelişim riski artmıştır
- Rekürrens daha sık izlenmektedir

Bu nedenle bu hasta grubunda daha yakın takip önerilmektedir.

3.7. HPV Aşıları ve Koruyuculuk

HPV aşıları servikal kanserin primer korunmasında devrim niteliğinde gelişme sağlamıştır. Günümüzde üç temel aşı geliştirilmiştir:

- Bivalan aşı
- Kuadriyalan aşı
- Nonavalan aşı

En güncel aşı olan nonavalan HPV aşısı:

- HPV 6
- 11
- 16
- 18
- 31
- 33
- 45
- 52
- 58

tiplerine karşı koruma sağlamaktadır.

Aşılama sayesinde:

- HPV enfeksiyonları
- Genital siğiller
- HSIL oranları

belirgin şekilde azalmıştır.

3.8. WHO Serviks Kanseri Eliminasyon Stratejisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), serviks kanserinin elimine edilebilir bir hastalık olduğunu kabul etmiş ve küresel eliminasyon stratejisi geliştirmiştir.

2030 hedefleri:

- Kız çocuklarının %90'ının HPV ile aşılması
- Kadınların %70'inin taranması
- Tedavi gerektiren olguların %90'ının etkin tedavi edilmesi

olarak belirlenmiştir.

HPV temelli tarama programlarının yaygınlaşması, aşılama oranlarının artması ve yüksek dereceli servikal lezyonların etkin yönetimi sayesinde önümüzdeki yıllarda serviks kanseri yükünün belirgin azalması beklenmektedir.

HPV enfeksiyonunun biyolojisi ve servikal karsinogenez mekanizmalarının anlaşılması, servikal preinvaziv lezyonların yönetiminde temel öneme sahiptir. Özellikle eksizyonel tedavi sonrası HPV persistansı ve yüksek riskli HPV pozitifliği, rezidüel hastalık ve rekürrens açısından güçlü prediktif faktörler arasında yer almaktadır.

4. SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLAR

Servikal preinvaziv lezyonlar, servikal epitelde meydana gelen ve bazal membranı aşmayan neoplastik değişiklikleri tanımlamak için kullanılan bir kavramdır. Bu lezyonlar invaziv serviks kanserinin öncü lezyonları olup erken tanı ve uygun tedavi ile servikal kanser gelişimi büyük ölçüde önlenabilmektedir. Günümüzde servikal tarama programlarının temel amacı invaziv kanseri değil, preinvaziv lezyonları saptamak ve tedavi etmektir.

HPV enfeksiyonunun doğal seyri ile ilişkili olarak servikal intraepitelyal lezyonlar farklı biyolojik davranış gösterebilmektedir. Düşük dereceli lezyonların önemli kısmı spontan gerilerken, yüksek dereceli lezyonlar progresyon açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle güncel sınıflama sistemleri ve histopatolojik

değerlendirme kriterlerinin doğru yorumlanması klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir.

4.1. CIN Kavramı

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), servikal skuamöz epitelde gelişen displastik değişiklikleri tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Geleneksel CIN sınıflaması displazinin epitel kalınlığı içerisindeki yayılım derecesine göre yapılmaktadır.

CIN 1

Displastik hücreler epitelin alt üçte birlik kısmı ile sınırlıdır. Hafif displazi olarak da tanımlanmaktadır. Genellikle geçici HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve spontan regresyon oranı yüksektir.

CIN 2

Atipik hücreler epitelin alt iki üçünü kapsar. Orta dereceli displazi olarak değerlendirilir. Biyolojik davranışı heterojendir ve bazı olgularda regresyon görülebilir.

CIN 3

Atipik hücreler epitelin tamamını kaplamaktadır. Şiddetli displazi veya karsinoma in situ olarak da adlandırılır. Gerçek prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir ve invaziv kansere ilerleme riski belirgindir.

CIN sınıflamasının en önemli sınırlılığı gözlemciler arası farklılıkların yüksek olmasıdır. Özellikle CIN 2 tanısında belirgin heterojenite bulunmaktadır. Bu nedenle son yıllarda daha standardize sınıflama sistemleri geliştirilmiştir.

4.2. Bethesda Sistemi

Bethesda Sistemi servikal sitolojik değerlendirmede günümüzde en yaygın kullanılan raporlama sistemidir. İlk olarak 1988 yılında geliştirilmiş, daha sonra 1991, 2001 ve 2014 yıllarında revize edilmiştir.

Bethesda sistemi sitolojik anormallikleri temel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırmaktadır:

Skuamöz Hücre Anomalileri

- ASC-US
(Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)
- ASC-H
(Atypical Squamous Cells - cannot exclude HSIL)
- LSIL
(Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
- HSIL
(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
- Skuamöz hücreli karsinom

Glandüler Hücre Anomalileri

- AGC
(Atypical Glandular Cells)
- AIS
(Adenocarcinoma in situ)

Bethesda sistemi sitoloji ile histopatoloji arasındaki klinik iletişimi kolaylaştırmış ve standardizasyon sağlamıştır.

4.3. LAST ve WHO Sınıflaması

Geleneksel CIN sınıflamasındaki gözlemci farklılıklarını azaltmak amacıyla Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) projesi geliştirilmiştir. Günümüzde WHO sınıflaması ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu sistemde lezyonlar iki ana gruba ayrılır:

- LSIL
- HSIL

LSIL

HPV enfeksiyonu ile ilişkili düşük dereceli değişiklikleri kapsar. Genellikle CIN 1 ile uyumludur.

HSIL

Gerçek prekürsör lezyonları ifade eder. CIN 2 ve CIN 3 lezyonlarını kapsar.

Bu yaklaşım özellikle biyobelirteçlerin kullanımı ile birlikte tanısal doğruluğu artırmıştır.

4.4. LSIL ve HSIL Kavramı

LSIL ve HSIL ayrımı biyolojik davranış açısından önemlidir.

LSIL Özellikleri

- Geçici HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir
- Regresyon oranı yüksektir
- Genellikle konservatif takip uygundur

HSIL Özellikleri

- Persistan yüksek riskli HPV ile ilişkilidir
- İnvaziv kansere progresyon riski yüksektir
- Eksizyonel tedavi gerektirebilir

Özellikle HSIL tanısı alan olgularda eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır.

4.5. Histopatolojik Özellikler

Servikal intraepitelyal lezyonların histopatolojik değerlendirilmesi tanı ve tedavi planlamasında temel rol oynar.

4.5.1. CIN 1

Histolojik olarak:

- Hafif nükleer atipi
- Koilositoz
- Minimal mitotik aktivite

izlenmektedir.

HPV'nin sitopatik etkileri belirgindir.

4.5.2. CIN 2

- Artmış nükleer pleomorfizm
- Mitoz sayısında artış
- Epitel maturasyonunda azalma

görülmektedir.

Tanısal heterojenite en fazla bu gruptadır.

4.5.3. CIN 3

- Diffüz hücresel atipi
- Belirgin hiperkromazi
- Tüm epitel boyunca düzensiz proliferasyon
- Artmış mitotik aktivite

ile karakterizedir.

Bazal membran intaktır ancak invaziv kansere progresyon riski yüksektir.

4.6. Adenokarsinoma in situ

Adenokarsinoma in situ (AIS), endoservikal glandüler epitelin preinvaziv lezyonudur. Son yıllarda özellikle HPV 18 ilişkili glandüler lezyonlarda artış dikkati çekmektedir.

AIS:

- Multifokal olabilir
- Endoservikal kanal boyunca yayılım gösterebilir
- Skip lezyonlar içerebilir

Bu nedenle cerrahi sınır değerlendirmesi skuamöz lezyonlara göre daha büyük önem taşımaktadır.

AIS olgularında:

- Negatif cerrahi sınır sağlanması
- Yakın takip
- Fertilite istemi olmayan hastalarda histerektomi

çoğu zaman önerilmektedir.

4.7. Biyobelirteçler

Son yıllarda biyobelirteçlerin kullanımı servikal lezyonların tanısal doğruluğunu artırmıştır.

4.7.1. p16

p16INK4a yüksek riskli HPV ilişkili transformasyonun en önemli göstergelerinden biridir.

Yüksek riskli HPV enfeksiyonunda:

- Rb inaktivasyonu gelişir
- p16 aşırı eksprese olur

Özellikle CIN 2 olgularında:

- p16 pozitifliği
- HSIL lehine güçlü destek sağlar

LAST sınıflamasında p16 kullanımı önerilmektedir.

4.7.2. Ki-67

Ki-67 hücresel proliferasyon belirteçidir.

Normal servikal epitelde proliferasyon bazal tabaka ile sınırlıdır. HSIL lezyonlarında ise üst epitel tabakalarına kadar yayılmış proliferatif aktivite izlenmektedir.

p16 ve Ki-67 kombinasyonu:

- Tanısal doğruluğu artırmakta
- HSIL tanısını desteklemekte
- Klinik yönetimi kolaylaştırmaktadır

Servikal preinvaziv lezyonların doğru sınıflandırılması, biyolojik davranışlarının öngörülmesi ve uygun tedavi planlaması açısından temel öneme sahiptir. Özellikle yüksek dereceli lezyonlarda eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır durumu ve HPV persistansı, rezidüel hastalık ve rekürrens riskinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır.

5. SERVİKAL TARAMA VE TANI

Serviks kanseri, etkin tarama programları sayesinde insidansı ve mortalitesi belirgin şekilde azaltılabilen nadir malignitelerden biridir. Servikal karsinogenezin uzun

preinvaziv döneme sahip olması, tarama yöntemlerinin etkinliğini artırmaktadır. Günümüzde sitolojik inceleme, HPV temelli testler ve kolposkopik değerlendirme servikal preinvaziv lezyonların tanısında temel yöntemler olarak kullanılmaktadır.

Servikal taramanın temel amacı invaziv kanseri saptamak değil, yüksek dereceli preinvaziv lezyonları erken dönemde tanımlayarak uygun tedavi ile kanser gelişimini önlemektir. Son yıllarda HPV temelli tarama programlarının yaygınlaşmasıyla birlikte servikal kanser taramasında önemli değişiklikler meydana gelmiştir.

5.1. Konvansiyonel Pap Smear

Papanicolaou (Pap) smear testi, servikal kanser taramasında devrim yaratan yöntemlerden biridir. İlk kez 20. yüzyılın ortalarında kullanılmaya başlanmış ve servikal kanser mortalitesinde dramatik azalma sağlamıştır.

Pap smear testi:

- Noninvazivdir
- Kolay uygulanabilir
- Ucuzdur
- Geniş toplum taramalarına uygundur

Test sırasında servikal epitelden alınan hücreler cam lam üzerine yayılır ve sitolojik olarak değerlendirilir.

Pap smearin temel avantajı:

- Preinvaziv lezyonları erken dönemde saptaması
- Kolay tekrar edilebilir olması
- Toplum tabanlı taramaya uygun olmasıdır

Bununla birlikte:

- Örnekleme hataları
- Yetersiz hücre alınması
- Yorumlayıcı farklılıklar
- Yanlış negatif sonuçlar

önemli sınırlılıkları oluşturmaktadır.

Konvansiyonel sitolojinin sensitivitesi değişken olup özellikle düşük dereceli lezyonlarda tanısal doğruluk sınırlı olabilmektedir.

5.2. Sıvı Bazlı Sitoloji

Sıvı bazlı sitoloji, konvansiyonel smearin sınırlılıklarını azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu yöntemde servikal örnek özel koruyucu sıvı içerisine alınmakta ve laboratuvarında hazırlanarak değerlendirme yapılmaktadır.

Avantajları:

- Daha homojen hücre dağılımı
- Kan ve inflamatuvar debrislerin azaltılması
- Yetersiz örnek oranının düşmesi
- HPV testlerinin aynı örnek üzerinden yapılabilmesi

olarak sıralanabilir.

Sıvı bazlı yöntemler özellikle:

- HSIL saptama oranını artırmakta
- Preparat kalitesini iyileştirmekte
- Sitolojik değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır

Bu nedenle günümüzde birçok merkezde primer sitolojik yöntem olarak kullanılmaktadır.

5.3. HPV DNA Testleri

Servikal kanser gelişiminde HPV'nin temel rolünün ortaya konulması sonrası HPV-DNA testleri tarama algoritmalarında önemli yer kazanmıştır.

HPV testleri özellikle yüksek riskli HPV tiplerini saptamaya yöneliktir. En sık kullanılan yöntemler:

- Hybrid Capture
- PCR bazlı testler
- Genotipleme testleri

şeklindedir.

HPV testlerinin avantajları:

- Yüksek sensitivite
- Negatif prediktif değerinin yüksek olması
- Gelecekte HSIL gelişim riskini öngörebilmesi

olarak öne çıkmaktadır.

Özellikle:

- HPV 16
- HPV 18

pozitifliği yüksek risk göstergesi kabul edilmektedir.

HPV negatif kadınlarda kısa dönem yüksek dereceli lezyon gelişim riski oldukça düşüktür.

5.4. Primer HPV Taraması

Son yıllarda birçok uluslararası rehber primer HPV taramasını ön plana çıkarmaktadır.

Primer HPV taramasında:

- İlk basamak test HPV analizidir
- Pozitif olgularda sitolojik triaj uygulanır

Bu yaklaşımın avantajları:

- HSIL saptama oranının artması
- Daha uzun tarama aralıklarına izin vermesi
- Daha yüksek sensitivite sağlamasıdır

ASCCP ve WHO rehberlerinde primer HPV taraması önerilmektedir.

Ancak genç kadınlarda geçici HPV enfeksiyonlarının sık olması nedeniyle yaş bazlı yaklaşım önemlidir.

5.5. Co-testing Yaklaşımı

Co-testing:

- HPV testi
- Sitolojik incelemenin

birlikte uygulanmasıdır.

Bu yaklaşım özellikle 30 yaş üzeri kadınlarda yaygın kullanılmaktadır.

Avantajları:

- Sensitivitenin artması
- HSIL riskinin daha doğru belirlenmesi
- Tarama güvenilirliğinin yükselmesi

olarak kabul edilmektedir.

HPV negatif ve normal sitolojiye sahip kadınlarda gelecekte CIN 3 gelişim riski oldukça düşüktür.

5.6. ASCCP Risk Bazlı Tarama Yaklaşımı

2019 ASCCP rehberi servikal tarama ve yönetimde önemli paradigma değişikliği oluşturmuştur. Yeni yaklaşım yalnızca mevcut test sonucuna değil, hastanın gelecekteki CIN 3+ riskine dayanmaktadır.

Bu yaklaşımda:

- HPV sonucu
- Sitoloji sonucu
- Önceki tarama geçmişi
- Yaş
- Önceki tedaviler

birlikte değerlendirilir.

Risk bazlı yaklaşım:

- Gereksiz kolposkopileri azaltmakta
- Yüksek riskli olguları daha doğru belirlemede
- Kişiselleştirilmiş takip sağlamaktadır

Özellikle eksizyonel tedavi sonrası takipte HPV bazlı risk değerlendirmesi büyük önem kazanmıştır.

5.7. Kolposkopi

Kolposkopi servikal preinvaziv lezyonların değerlendirilmesinde temel tanısal yöntemlerden biridir.

Kolposkopide:

- Serviks büyütülerek incelenir
- Asetik asit ve Lugol solüsyonu kullanılır
- Anormal alanlardan hedef biyopsi alınır

Kolposkopinin temel amacı:

- Lezyon lokalizasyonunu belirlemek
- Yüksek dereceli alanları saptamak
- Biyopsi alanını yönlendirmektir

5.7.1. Kolposkopik Bulgular

Başlıca anormal bulgular:

- Asetobeyaz alanlar
- Puntuasyon
- Mozaik paterni
- Atipik damar yapıları

Yüksek dereceli lezyonlarda:

- Yoğun asetobeyaz görünüm
- Keskin sınırlar
- Kaba mozaik
- Kaba puntuasyon

daha sık görülmektedir.

5.7.2. Reid Kolposkopik İndeksi

Reid skoru:

- Renk yoğunluğu
- Kenar özellikleri
- Vasküler yapı
- İyot tutulumu

gibi kriterleri değerlendirerek HSIL riskini öngörmektedir.

Kolposkopik değerlendirme özellikleri:

- ASC-H
- HSIL
- Persistan HPV pozitifliği

olan hastalarda büyük önem taşımaktadır.

5.8. Servikal Biyopsi ve Endoservikal Küretaj

Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Kolposkopik olarak şüpheli alanlardan punch biyopsi alınmalıdır.

Endoservikal küretaj (ECC):

- Transformasyon zonunun tam görülemediği olgularda
- Endoservikal uzanım şüphesinde
- Glandüler anormalliklerde

önerilmektedir.

ECC özellikleri:

- TZ Tip 3
- Postmenopozal hastalar
- Persistan HSIL sitolojisi

olan olgularda önem taşımaktadır.

Yüksek dereceli lezyon saptanan olgularda eksizyonel tedavi planlanırken:

- Lezyonun yaygınlığı
- Endoservikal uzanımı
- Glandüler tutulum
- Kolposkopik görünüm

dikkatle değerlendirilmelidir.

Servikal tarama ve tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde preinvaziv lezyonların erken dönemde saptanması mümkün hale gelmiştir. Özellikle HPV temelli risk değerlendirmesi ve kolposkopik yönlendirmeli biyopsiler, yüksek dereceli lezyonların doğru tanılanmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır değerlendirmesi ve HPV persistansının takibi, rezidüel hastalık riskinin belirlenmesinde kritik önem taşımaktadır

6. SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARDA TEDAVİ

Servikal preinvaziv lezyonların tedavisindeki temel amaç, invaziv serviks kanseri gelişimini önlemek ve eşlik

edebilecek okült maligniteyi erken dönemde saptamaktır. Tedavi yaklaşımı belirlenirken lezyonun derecesi, hastanın yaşı, fertilitate isteği, transformasyon zonunun özellikleri, kolposkopik yeterlilik ve takip olanakları birlikte değerlendirilmelidir.

Düşük dereceli lezyonların önemli kısmı spontan regresyon gösterebildiğinden her hastada agresif tedavi gerekli değildir. Buna karşın yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL/CIN 2-3), invaziv kanserin gerçek prekürsörü olarak kabul edildiğinden etkin şekilde tedavi edilmelidir.

Günümüzde servikal preinvaziv lezyonların tedavisinde:

- ablasyon yöntemleri,
- eksizyonel işlemler
- ve seçilmiş olgularda histerektomi

kullanılmaktadır.

6.1. Tedavi Endikasyonları

Tedavi kararı lezyonun biyolojik davranışına göre planlanmalıdır.

LSIL/CIN 1

LSIL olgularının büyük kısmı spontan regresyon göstermektedir. Bu nedenle:

- genç hastalarda,
- HPV negatifleşmesi beklenen olgularda,
- kolposkopik olarak düşük riskli lezyonlarda

yakın takip tercih edilebilir.

Persistan CIN 1 varlığında veya hasta uyumsuzluğunda tedavi düşünülebilir.

HSIL/CIN 2-3

HSIL olgularında progresyon riski belirgin yüksektir. Bu nedenle:

- eksizyonel tedavi
- veya seçilmiş olgularda ablasyon

önerilmektedir.

Özellikle:

- kolposkopik değerlendirme yetersiz ise,
- endoservikal uzanım şüphesi varsa,
- ECC pozitifliği mevcutsa,
- AIS düşünülüyorsa

eksizyonel yöntemler tercih edilmelidir.

6.2. Ablatif Tedaviler

Ablatif yöntemlerde lezyon destrükte edilir ancak histopatolojik inceleme için doku elde edilmez. Bu nedenle invazyonun güvenilir şekilde dışlandığı olgularda uygulanmalıdır.

6.2.1. Kriyoterapi

Kriyoterapi düşük dereceli lezyonların tedavisinde kullanılabilen yöntemlerden biridir. Dondurma-çözülme mekanizması ile hücresel destrüksiyon oluşturur.

Avantajları:

- Kolay uygulanabilir
- Ucuzdur
- Anestezi gereksinimi azdır

Dezavantajları:

- Histopatolojik örnek alınamaz
- Derin lezyonlarda yetersiz kalabilir
- Endoservikal uzanım değerlendirilemez

Bu nedenle günümüzde kullanım alanı sınırlanmıştır.

6.2.2. Lazer Ablasyon

Lazer ablasyon kontrollü doku destrüksiyonu sağlar.

Özellikle:

- küçük lezyonlarda,
- fertilité koruyucu yaklaşım gereken durumlarda

kullanılabilmektedir.

Ancak:

- maliyet yüksekliđi,
- özel ekipman gereksinimi,
- histolojik örnek alınamaması

nedeniyle eksizyonel yöntemlerin gerisinde kalmıştır.

6.3. Eksizyonel Tedaviler

Eksizyonel işlemler günümüzde HSIL tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Bu işlemlerin en önemli avantajı:

- histopatolojik inceleme sağlaması
- invaziv hastalığın dışlanabilmesi
- cerrahi sınır değerlendirmesine olanak vermesidir.

6.3.1. LEEP

Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP), düşük voltajlı elektrik akımı taşıyan ince tel loop aracılığıyla transformasyon zonunun eksizyonudur.

Avantajları:

- Poliklinik şartlarında uygulanabilmesi
- Kolay öğrenilebilir olması
- Düşük maliyet
- Minimal morbidite
- Histolojik değerlendirme sağlaması

olarak sıralanabilir.

LEEP günümüzde HSIL tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir.

Ancak:

- termal artefakt oluşturabilmesi,
- cerrahi sınır değerlendirmesini zorlaştırabilmesi,
- büyük lezyonlarda yetersiz kalabilmesi

dezavantajları arasında yer almaktadır.

6.3.2. Soğuk Konizasyon

Cold Knife Conization (CKC), bistüri ile servikal transformasyon zonunun koni şeklinde eksizyonudur.

Özellikle:

- AIS,
- glandüler lezyonlar,
- mikroinvazyon şüphesi,
- endoservikal uzanım,
- rekürren HSIL

olgularında tercih edilmektedir.

Avantajları:

- Daha temiz cerrahi sınırlar
- Daha az termal hasar
- Daha güvenilir histopatolojik değerlendirme

olarak kabul edilmektedir.

Dezavantajları:

- Operasyon gerektirmesi
- Daha fazla kanama riski
- Daha yüksek obstetrik komplikasyon oranı

şeklindedir.

6.3.3. Lazer Konizasyon

Lazer konizasyon günümüzde daha sınırlı merkezlerde uygulanmaktadır. Doku kaybını kontrollü şekilde sağlamasına rağmen:

- maliyet,
- teknik gereksinim,
- erişim zorluğu

nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

6.4. Histerektomi

Histerektomi servikal preinvaziv lezyonların primer tedavisi değildir. Ancak bazı seçilmiş olgularda düşünülebilir.

Başlıca endikasyonlar:

- Fertilité istemi olmayan hasta
- Rekürren HSIL
- Persistan margin pozitifliği
- AIS
- Eşlik eden uterin patolojiler
- Tekrarlayan eksizyon gereksinimi

olarak sıralanabilir.

Histerektomi öncesinde invaziv hastalığın dışlanması büyük önem taşımaktadır.

6.5. Fertilite Koruyucu Yaklaşımlar

Servikal preinvaziv lezyonlar çoğunlukla genç ve fertil çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Bu nedenle tedavi planlamasında fertilite korunması önemli yer tutmaktadır.

Eksizyonel işlemler sonrası:

- servikal yetmezlik,
- preterm doğum,
- ikinci trimester kayıpları

riskinde artış görülebilmektedir.

Özellikle:

- derin konizasyon,
- tekrarlayan eksizyon,
- geniş doku kaybı

obstetrik komplikasyon riskini artırmaktadır.

Bu nedenle:

- minimum gerekli eksizyon yapılmalı,
- gereksiz tekrar işlemlerden kaçınılmalı,
- risk bazlı yaklaşım uygulanmalıdır.

Genç hastalarda CIN 2 olgularında konservatif takip seçeneği bazı rehberlerde kabul edilmektedir. Özellikle:

- fertilité isteği olan,
- uyumlu takip edilebilen,
- invazyon şüphesi olmayan

olgularda gözlem düşünülebilir.

Servikal preinvaziv lezyonların tedavisinde günümüzde bireyselleştirilmiş yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Eksizyonel yöntemler özellikle HSIL tedavisinde temel seçenek olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte eksizyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği, HPV persistansı ve rezidüel hastalık riski klinik yönetimde önemli belirleyicilerdir. Bu nedenle eksizyonel tedavi sonrası takip stratejileri ve margin değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır.

7. LEEP VE SOĞUK KONİZASYON

Servikal preinvaziv lezyonların tedavisinde eksizyonel yöntemler günümüzde en yaygın kullanılan yaklaşımlardır. Özellikle yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlarda (HSIL/CIN 2-3), transformasyon

zonunun eksizyonu hem tanısal hem de terapötik avantaj sağlamaktadır. Eksizyonel işlemler sayesinde:

- invaziv hastalık dışlanabilmekte,
- lezyonun yaygınlığı değerlendirilebilmekte,
- cerrahi sınırlar incelenebilmekte
- ve rezidüel hastalık riski öngörülebilmektedir.

LEEP ve soğuk konizasyon en sık uygulanan eksizyonel yöntemlerdir. Her iki yöntemin avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup hasta bazlı yaklaşım gerektirmektedir.

7.1. LEEP Tekniği

Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP), ince tel loop aracılığıyla düşük voltajlı elektrik akımı kullanılarak transformasyon zonunun eksizyonudur. Günümüzde HSIL tedavisinde en sık uygulanan yöntemlerden biridir.

İşlem genellikle:

- poliklinik şartlarında,
- lokal anestezi altında,
- kısa sürede

uygulanabilmektedir.

LEEP sırasında:

- transformasyon zonu,
- lezyonun tamamı
- ve gerekli durumlarda endoservikal kanalın bir kısmı

eksizyon edilir.

Eksizyon derinliği:

- lezyonun yaygınlığı,
- transformasyon zonu tipi,
- endoservikal uzanım

dikkate alınarak belirlenmelidir.

LEEP'in Avantajları

- Kolay uygulanabilir olması
- Poliklinik şartlarında yapılabilmesi
- Düşük maliyet
- Kısa işlem süresi
- Minimal morbidite
- Histopatolojik inceleme imkanı

başlıca avantajlarıdır.

LEEP'in Dezavantajları

- Termal artefakt oluşturabilmesi
- Cerrahi sınır değerlendirmesini zorlaştırması
- Derin endoservikal lezyonlarda yetersiz kalabilmesi
- Büyük lezyonlarda parça parça eksizyon gerektirebilmesi

önemli sınırlılıklarıdır.

Özellikle termal hasar nedeniyle cerrahi sınır değerlendirmesi bazı olgularda güçleşebilmektedir.

7.2. Soğuk Konizasyon Tekniği

Soğuk konizasyon (Cold Knife Conization, CKC), bistüri yardımıyla servikal dokunun koni şeklinde eksizyonudur. Geleneksel eksizyonel yöntemlerden biri olup özellikle belirli yüksek riskli olgularda tercih edilmektedir.

CKC genellikle:

- ameliyathane şartlarında,
- regional veya genel anestezi altında

uygulanmaktadır.

Eksizyon:

- ektoservikal yüzeyi,
- transformasyon zonunu
- ve endoservikal kanalı

içercek şekilde gerçekleştirilir.

CKC Endikasyonları

Özellikle aşağıdaki durumlarda tercih edilmektedir:

- Adenokarsinoma in situ
- Mikroinvazyon şüphesi
- Endoservikal uzanımı belirgin HSIL
- ECC pozitifliği
- Rekürren HSIL
- Kolposkopik değerlendirmenin yetersiz olması
- TZ Tip 3 lezyonlar

CKC'nin Avantajları

- Daha temiz cerrahi sınırlar
- Daha az termal artefakt
- Daha güvenilir histopatolojik inceleme
- Endoservikal uzanımın daha iyi değerlendirilmesi

başlıca üstünlükleridir.

CKC'nin Dezavantajları

- Daha invaziv olması
- Kanama riskinin yüksek olması
- Hastane yatışı gerektirebilmesi
- Obstetrik komplikasyon riskinin artması

önemli dezavantajları arasında yer almaktadır.

7.3. Patolojik Değerlendirme

Eksizyonel işlemler sonrası histopatolojik değerlendirme tedavi başarısının belirlenmesinde temel rol oynar.

Patolojik incelemede:

- lezyonun derecesi,
- invazyon varlığı,
- glandüler tutulum,
- cerrahi sınır durumu

ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir.

Specimenin uygun şekilde oryante edilmesi cerrahi sınırların doğru yorumlanabilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Cerrahi Sınırlar

Başlıca değerlendirilen sınırlar:

- Endoservikal sınır
- Ektoservikal sınır
- Derin stromal sınır

şeklindedir.

Özellikle endoservikal cerrahi sınır pozitifliği rezidüel hastalık açısından güçlü prediktif faktör kabul edilmektedir.

7.4. Cerrahi Sınır Kavramı

Cerrahi sınır pozitifliği, eksizyon materyalinin sınırlarında displastik epitel izlenmesi olarak tanımlanmaktadır.

Pozitif cerrahi sınır:

- rezidüel hastalık,
- HPV persistansı,
- rekürrens

riskini artırmaktadır.

Ancak her margin pozitifliği mutlaka rezidüel hastalık anlamına gelmemektedir. Özellikle:

- termal artefakt,
- doku kontraksiyonu,
- inflamasyon

yanlış pozitif yorumlara yol açabilmektedir.

Cerrahi sınır değerlendirmesinde:

- lezyonun tipi,
- marginin lokalizasyonu,
- hastanın yaşı,
- HPV durumu

birlikte değerlendirilmelidir.

7.5. Komplikasyonlar

Eksizyonel işlemler genel olarak güvenli olmakla birlikte bazı komplikasyonlar görülebilmektedir.

7.5.1. Kanama

En sık komplikasyonlardan biridir.

Kanama:

- intraoperatif
- veya postoperatif dönemde

ortaya çıkabilir.

LEEP sonrası genellikle hafif kanama görülürken CKC sonrası kanama riski daha yüksektir.

7.5.2. Enfeksiyon

Nadir görülmektedir ancak:

- pelvik enfeksiyon,
- servisit
- veya endometrit

gelişebilir.

7.5.3. Servikal Stenoz

Özellikle:

- derin eksizyon,
- menopozal hastalar,
- tekrarlayan konizasyon

sonrasında görülebilir.

Servikal stenoz:

- infertilite,
- hematometra,
- sitolojik takip zorluğu

oluşturabilir.

7.5.4. Obstetrik Sonuçlar

Eksizyonel işlemler sonrası:

- servikal yetmezlik,
- preterm doğum,
- ikinci trimester gebelik kayıpları

riskinde artış görülebilmektedir.

Risk özellikle:

- derin konizasyon,
- büyük doku eksizyonu,
- tekrar eden işlemler

sonrasında belirginleşmektedir.

7.6. LEEP ve CKC'nin Karşılaştırılması

LEEP ve CKC arasında seçim hasta bazlı yapılmalıdır.

LEEP'in Öne Çıktığı Durumlar

- Genç hasta
- Küçük lezyon
- Tam görülebilen transformasyon zonu
- Fertilite isteği
- Düşük invazyon şüphesi

CKC'nin Öne Çıktığı Durumlar

- AIS
- Endoservikal uzanım
- ECC pozitifliği
- Mikroinvazyon şüphesi
- Rekürren HSIL
- Yetersiz kolposkopi

Literatürde her iki yöntemin tedavi başarısı yüksek olmakla birlikte CKC'de:

- negatif cerrahi sınır oranı daha yüksek,
- termal artefakt daha düşük

bulunmuştur.

Buna karşın LEEP:

- daha az invaziv,
- daha ekonomik,
- daha düşük morbiditeli

bir yöntem olarak yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Eksizyonel tedavi sonrası en önemli klinik sorunlardan biri cerrahi sınır pozitifliğidir. Özellikle endoservikal margin pozitifliği bulunan hastalarda rezidüel HSIL ve rekürrens riski artmaktadır. Bu nedenle eksizyon sonrası cerrahi sınır değerlendirmesi ve uygun takip stratejileri klinik yönetimin temel basamağını oluşturmaktadır.

8. CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ VE REZİDÜEL HASTALIK

Eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır durumu, servikal preinvaziv lezyonların yönetiminde en önemli prognostik parametrelerden biridir. Özellikle yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL/CIN 2-3) nedeniyle uygulanan LEEP veya soğuk konizasyon sonrasında cerrahi sınır pozitifliği, rezidüel hastalık ve rekürrens açısından güçlü risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte cerrahi sınır pozitifliği bulunan tüm hastalarda rezidüel hastalık gelişmediği gibi, negatif cerrahi sınıra sahip bazı olgularda da rekürrens görülebilmektedir. Bu nedenle günümüzde yalnızca margin pozitifliğine dayalı değil, HPV persistansı ve bireysel risk faktörlerini içeren daha kapsamlı bir değerlendirme yaklaşımı benimsenmektedir.

8.1. Cerrahi Sınır Pozitifliği Kavramı

Cerrahi sınır pozitifliği, eksizyon materyalinin herhangi bir sınırında displastik epitel izlenmesi olarak tanımlanmaktadır.

Başlıca değerlendirilen sınırlar:

- Endoservikal sınır
- Ektoservikal sınır
- Derin stromal sınır

şeklindedir.

Cerrahi sınır pozitifliği:

- rezidüel CIN,
- HPV persistansı,
- rekürren HSIL,
- nadiren invaziv hastalık

riskini artırmaktadır.

Pozitif margin varlığında olası mekanizmalar:

- inkomplet eksizyon,
- multifokal hastalık,
- skip lezyonlar,
- endoservikal uzanım

olarak değerlendirilmektedir.

Özellikle glandüler lezyonlarda multifokalite ve endoservikal yayılım daha belirgin olduğundan margin pozitifliği klinik açıdan daha önemlidir.

8.2. Endoservikal Cerrahi Sınır Pozitifliği

Endoservikal margin pozitifliği, rezidüel hastalık açısından en güçlü prediktif faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Bu durum özellikle:

- TZ Tip 3 olgularında,
- menopozal hastalarda,
- endoservikal uzanımı belirgin HSIL varlığında

daha sık görülmektedir.

Endoservikal sınır pozitifliğinde:

- rezidüel HSIL oranı,
- rekürrens riski,
- yeniden eksizyon gereksinimi

belirgin şekilde artmaktadır.

Literatürde endoservikal margin pozitifliği olan olgularda rezidüel hastalık oranları yaklaşık %20-50 arasında bildirilmektedir.

Yüksek riskli HPV persistansı eşlik ettiğinde bu risk daha da artmaktadır.

Özellikle:

- HPV 16 pozitifliği,
- persistan HSIL sitolojisi,
- ECC pozitifliği

yüksek risk göstergeleri olarak kabul edilmektedir.

8.3. Ektoservikal Cerrahi Sınır Pozitifliği

Ektoservikal margin pozitifliği genellikle endoservikal sınır pozitifliğine göre daha düşük risk taşımaktadır.

Bunun başlıca nedenleri:

- lezyonun kolposkopik olarak daha iyi görülebilmesi,
- ektoservikal alanın takip edilebilir olması,
- rezidüel lezyonun daha kolay saptanabilmesidir.

İzole ektoservikal margin pozitifliği bulunan birçok olguda konservatif takip yeterli olabilmektedir.

Ancak:

- multifokal hastalık,
- geniş lezyon,
- HPV persistansı

varlığında dikkatli izlem gereklidir.

8.4. Rezidüel Hastalık Risk Faktörleri

Cerrahi sınır pozitifliği tek başına yeterli prognostik belirteç değildir. Rezidüel hastalık gelişiminde birçok klinik ve histopatolojik faktör rol oynamaktadır.

8.4.1. Yaş

İleri yaş:

- HPV temizlenmesinin azalması,
- transformasyon zonunun endoservikal yerleşimi,

- immün yanıtın zayıflaması

nedeniyle rezidüel hastalık riskini artırmaktadır.

Özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

8.4.2. Menopoz

Postmenopozal dönemde:

- transformasyon zonunun kanal içine çekilmesi,
- kolposkopik değerlendirmenin zorlaşması,
- endoservikal uzanımın artması

rezidüel hastalık riskini artırmaktadır.

Bu hasta grubunda:

- ECC pozitifliği,
- yetersiz kolposkopi,
- endoservikal margin pozitifliği

daha sık görülmektedir.

8.4.3. HPV Persistansı

Günümüzde rezidüel hastalık açısından en güçlü belirteçlerden biri persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonudur.

Özellikle:

- HPV 16 persistansı,
- eksizyon sonrası HPV pozitifliği

rekürrens riskini belirgin artırmaktadır.

Negatif marginli olgularda bile persistan HPV varlığında rekürrens görülebilmektedir.

Bu nedenle modern takip algoritmalarında HPV bazlı yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

8.4.4. HSIL Varlığı

Eksizyon materyalinde:

- yaygın HSIL,
- multifokal hastalık,
- glandüler tutulum

bulunması rezidüel hastalık riskini artırmaktadır.

Özellikle CIN 3 olgularında rekürrens riski CIN 2'ye göre daha yüksektir.

8.5. Literatürde Rezidüel Hastalık Oranları

Güncel meta-analizlerde cerrahi sınır pozitifliği ile rezidüel hastalık arasında güçlü ilişki gösterilmiştir.

Birçok çalışmada:

- negatif marginli olgularda rekürrens oranı %3-5,
- pozitif marginli olgularda ise %15-35

olarak bildirilmektedir.

Özellikle:

- endoservikal margin pozitifliği,
- HPV persistansı birlikteliği

yüksek riskli grup oluşturmaktadır.

Bazı çalışmalarda yalnızca margin pozitifliğinin değil, marginin uzunluğu ve derinliğinin de prognostik öneme sahip olduğu belirtilmiştir.

Bununla birlikte:

- pozitif marginli hastaların önemli kısmında rezidüel hastalık gelişmemesi,
- negatif marginli bazı olgularda rekürrens görülmesi

tek başına margin durumunun yeterli olmadığını göstermektedir.

8.6. Yazarın Klinik Deneyimi

Bu bölümde değerlendirilen hasta grubu, servikal preinvaziv lezyon nedeniyle LEEP veya soğuk konizasyon

uygulanan ve işlem sonrası cerrahi sınır durumu analiz edilen olgulardan oluşmaktadır.

Yazarın klinik deneyiminde özellikle:

- endoservikal cerrahi sınır pozitifliği,
- ileri yaş,
- persistan HSIL,
- HPV pozitifliği

rezidüel hastalık ile anlamlı ilişki göstermiştir.

8.6.1. Hasta Özellikleri

Değerlendirilen olguların büyük kısmı:

- HSIL/CIN 2-3 tanılı,
- fertil çağıdaki kadınlardan oluşmaktadır.

Postmenopozal olgularda:

- TZ Tip 3,
- ECC pozitifliği
- ve endoservikal uzanım

daha sık izlenmiştir.

8.6.2. Cerrahi Sınır Sonuçları

Eksizyon sonrası:

- negatif cerrahi sınır,
- izole ektoservikal pozitiflik,
- endoservikal margin pozitifliği

ayrı gruplar halinde değerlendirilmiştir.

Endoservikal margin pozitifliği bulunan hastalarda rekürrens oranlarının belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir.

8.6.3. Rezidüel Hastalık Bulguları

Rezidüel hastalık saptanan olgularda:

- persistan HSIL,
- HPV pozitifliği,
- ileri yaş

daha sık görülmüştür.

Bazı olgularda rekonizasyon gerekli olmuş, seçilmiş postmenopozal hastalarda histerektomi uygulanmıştır.

8.6.4. Klinik Yorum

Klinik deneyim sonuçları güncel literatür ile uyumlu olup özellikle:

- endoservikal margin pozitifliği,
- persistan HPV enfeksiyonu

yüksek risk göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Bununla birlikte tüm margin pozitif olgularda agresif cerrahi yaklaşım gerekmektedir. Özellikle genç ve fertilitate isteği bulunan hastalarda HPV bazlı yakın takip güvenli seçenek olabilir.

Cerrahi sınır pozitifliği servikal preinvaziv lezyonların yönetiminde kritik öneme sahiptir. Ancak günümüzde yaklaşım yalnızca margin durumuna değil; HPV persistansı, hasta yaşı, menopoza durumu, sitolojik bulgular ve kolposkopik değerlendirmeyi içeren çok faktörlü risk analizine dayanmaktadır. Bu nedenle eksizyon sonrası takip stratejileri bireyselleştirilmiş şekilde planlanmalıdır.

9. CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNDE YÖNETİM VE TAKİP

Servikal preinvaziv lezyonlar nedeniyle uygulanan eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır pozitifliği saptanan hastaların yönetimi günümüzde halen tartışmalı konulardan biridir. Cerrahi sınır pozitifliği rezidüel hastalık açısından önemli risk faktörü olmakla birlikte, tüm margin pozitif olgularda yeniden cerrahi girişim gerekmemektedir. Bu nedenle güncel yaklaşım, yalnızca cerrahi sınır durumuna değil; HPV persistansı, sitolojik bulgular, hasta yaşı, fertilité isteği ve kolposkopik değerlendirmeyi içeren risk temelli yönetim stratejilerine dayanmaktadır.

Son yıllarda özellikle ASCCP 2019 rehberi ile birlikte kişiselleştirilmiş takip algoritmaları ön plana çıkmıştır. Günümüzde eksizyon sonrası takipte en önemli belirteçlerden biri yüksek riskli HPV persistansıdır.

9.1. İzlem Yaklaşımı

Eksizyonel tedavi sonrası takipte temel amaç:

- rezidüel hastalığı erken dönemde saptamak,
- rekürrensi önlemek,
- gereksiz tekrar cerrahilerden kaçınmaktır.

Takip stratejisi belirlenirken:

- margin lokalizasyonu,
- HPV sonucu,
- sitolojik bulgular,
- ECC sonucu,
- transformasyon zonu tipi,
- hastanın fertilitate isteği

birlikte değerlendirilmelidir.

Negatif cerrahi sınıra sahip ve HPV negatifleşen hastalarda rekürrens riski oldukça düşüktür. Buna karşın:

- endoservikal margin pozitifliği,
- persistan HPV enfeksiyonu,
- HSIL sitolojisi

yüksek risk göstergesi kabul edilmektedir.

9.2. HPV Bazlı Takip

Günümüzde eksizyon sonrası takipte en değerli yöntem yüksek riskli HPV testidir.

HPV negatifleşmesi:

- başarılı tedavi göstergesi
- düşük rekürrens riski

ile ilişkilidir.

Buna karşılık persistan HPV pozitifliği özellikle:

- HPV 16,
- HPV 18

varlığında rezidüel HSIL açısından önemli risk oluşturmaktadır.

HPV testinin avantajları:

- yüksek sensitivite,
- yüksek negatif prediktif değer,
- erken rekürrens öngörüsü

sağlamasıdır.

Modern rehberlerde:

- eksizyon sonrası 6-12 ay içerisinde HPV testi önerilmektedir.

HPV negatif hastalarda takip aralıkları uzatılabilirken, persistan HPV pozitifliği bulunan hastalarda yakın takip gereklidir.

9.3. Sitolojik Takip

Sitolojik inceleme eksizyon sonrası takipte halen önemli yer tutmaktadır.

Takipte:

- ASC-US,
- LSIL,
- HSIL

gibi sitolojik anormallikler rezidüel hastalık açısından değerlendirilmelidir.

Özellikle:

- persistan HSIL sitolojisi,
- tekrarlayan ASC-H,
- glandüler anormallikler

yüksek risk göstergesidir.

Tek başına sitolojinin sensitivitesi HPV testine göre daha düşük olmakla birlikte kombine kullanım tanısal doğruluğu artırmaktadır.

9.4. Kolposkopik İzlem

Kolposkopi özellikle:

- persistan sitolojik anormallik,
- HPV pozitifliği,
- margin pozitifliği

olan olgularda önemli takip yöntemidir.

Kolposkopik değerlendirme sırasında:

- yeni asetobeyaz alanlar,
- mozaik yapı,
- punktuasyon,
- atipik damar yapıları

dikkatle değerlendirilmelidir.

Ancak eksizyon sonrası:

- skar dokusu,
- anatomik değişiklikler,
- stenoz gelişimi

kolposkopik değerlendirmeyi zorlaştırabilir.

Özellikle postmenopozal kadınlarda ve TZ Tip 3 olgularda endoservikal değerlendirme güçleşmektedir.

9.5. Rekonizasyon Endikasyonları

Rekonizasyon tüm margin pozitif hastalarda gerekli değildir. Ancak bazı yüksek riskli durumlarda yeniden eksizyon önerilmektedir.

Başlıca rekonizasyon endikasyonları:

- Persistan HSIL
- Endoservikal margin pozitifliği
- ECC pozitifliği
- AIS
- Mikroinvazyon şüphesi
- Persistan HPV 16/18 pozitifliği
- Yetersiz kolposkopi

olarak sıralanabilir.

Rekonizasyon özellikle:

- genç,
- fertilitate isteği bulunan,
- uterus koruyucu yaklaşım gereken

hastalarda önemli seçenektir.

Bununla birlikte tekrar eksizyon:

- servikal yetmezlik,
- stenoz,
- obstetrik komplikasyon

riskini artırabilmektedir.

Bu nedenle hasta bazlı karar verilmelidir.

9.6. Histerektomi Endikasyonları

Histerektomi seçilmiş yüksek riskli olgularda düşünülebilir.

Başlıca endikasyonlar:

- Fertilité isteminin olmaması
- Rekürren HSIL
- Persistan margin pozitifliği
- AIS
- Rekonizasyona rağmen persistan hastalık
- Eşlik eden uterin patolojiler

olarak kabul edilmektedir.

Özellikle:

- postmenopozal hastalarda,
- endoservikal uzanımı belirgin lezyonlarda,
- takip uyumu zayıf olgularda

histerektomi uygun seçenek olabilir.

Ancak histerektomi öncesinde invaziv hastalık mutlaka dışlanmalıdır.

9.7. Fertilite İsteyen Hastada Yönetim

Fertil çağıdaki kadınlarda konservatif yaklaşım önem taşımaktadır.

Bu hasta grubunda:

- HPV bazlı yakın takip,
- kolposkopik değerlendirme,
- minimal eksizyon stratejileri

ön plana çıkmaktadır.

Özellikle:

- genç yaş,
- negatif ECC,
- düşük hacimli lezyon,

- HPV negatifleşmesi

varlığında konservatif takip güvenli olabilir.

Tekrarlayan eksizyonlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

9.8. Postmenopozal Hastada Yönetim

Postmenopozal kadınlarda:

- transformasyon zonu endoservikal yerleşimli,
- kolposkopi yetersiz,
- ECC pozitifliği daha sık

olmaktadır.

Bu hasta grubunda:

- rekürrens riski daha yüksek,
- HPV temizlenmesi daha yavaş

olabilmektedir.

Özellikle:

- persistan HPV pozitifliği,
- endoservikal margin pozitifliği

varlığında daha agresif yaklaşım gerekebilir.

Seçilmiş olgularda histerektomi uygun tedavi seçeneği olabilir.

9.9. ASCCP 2019 Rehberi

ASCCP 2019 rehberi eksizyon sonrası takipte risk bazlı yaklaşımı ön plana çıkarmıştır.

Temel prensip:

- hastanın gelecekteki CIN 3+ riskinin hesaplanmasıdır.

Rehberde:

- HPV temelli takip,
- risk hesaplaması,
- bireyselleştirilmiş yaklaşım

önerilmektedir.

Eksizyon sonrası:

- ilk kontrol genellikle 6-12 ay içerisinde yapılmaktadır.
- HPV negatifliği düşük risk göstergesidir.

Persistan HPV pozitifliği bulunan olgularda:

- kolposkopi,
- ECC,

- gerekirse yeniden eksizyon

önerilmektedir.

9.10. ESGO ve ACOG Önerileri

Avrupa ve Amerikan rehberleri büyük ölçüde benzer yaklaşım benimsemektedir.

Ortak noktalar:

- HPV bazlı takip
- Endoservikal marginin önemi
- Fertilitate koruyucu yaklaşım
- Gereksiz histerektomiden kaçınma

şeklindedir.

AIS ve glandüler lezyonlarda ise daha agresif yaklaşım önerilmektedir.

9.11. Klinik Yönetim Algoritması

Eksizyon sonrası yönetimde temel yaklaşım şu şekilde özetlenebilir:

Düşük Riskli Grup

- Negatif margin
- HPV negatif

- Normal sitoloji

→ rutin takip

Orta Riskli Grup

- İzole ektoservikal margin pozitifliği
- HPV negatifleşmesi

→ yakın izlem

Yüksek Riskli Grup

- Endoservikal margin pozitifliği
- Persistan HPV 16/18
- HSIL sitolojisi
- ECC pozitifliği

→ kolposkopi ± rekonizasyon

Çok Yüksek Riskli Grup

- AIS
- Mikroinvazyon şüphesi
- Rekürren HSIL
- Persistan hastalık

→ histerektomi düşünülebilir

Eksizyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastaların yönetimi bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesine dayanmalıdır. Günümüzde HPV persistansı, özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin devamlılığı, rezidüel hastalık açısından en güçlü prediktif faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Modern yaklaşımın temel amacı gereksiz cerrahilerden kaçınırken yüksek riskli hastaları doğru şekilde belirlemek ve invaziv kansere progresyonu önlemektir.

10. ÖZEL DURUMLAR

Servikal preinvaziv lezyonların yönetiminde bazı klinik durumlar standart algoritmalardan farklı yaklaşım gerektirmektedir. Özellikle adenokarsinoma in situ (AIS), mikroinvaziv servikal kanser, immünsüprese hastalar ve gebelik gibi durumlarda rezidüel hastalık riski, multifokalite ve rekürrens olasılığı daha yüksek olabilmektedir. Bu nedenle hasta bazlı ve dikkatli değerlendirme gereklidir.

10.1. Adenokarsinoma in situ

Adenokarsinoma in situ (AIS), endoservikal glandüler epitelin preinvaziv neoplastik lezyonudur. Son yıllarda

özellikle HPV 18 ilişkili glandüler lezyonlarda artış dikkati çekmektedir.

AIS'in yönetimi skuamöz lezyonlardan farklıdır çünkü:

- multifokal olabilir,
- skip lezyonlar içerebilir,
- endoservikal kanal boyunca yayılım gösterebilir.

Bu özellikler nedeniyle eksizyon sonrası negatif cerrahi sınır elde edilmesi büyük önem taşımaktadır.

AIS tanısı alan hastalarda:

- eksizyonel işlem mutlaka tek parça halinde yapılmalı,
- cerrahi sınırlar dikkatle değerlendirilmeli,
- endoservikal uzanım araştırılmalıdır.

LEEP bazı olgularda uygulanabilmekle birlikte:

- termal artefakt,
- parça parça eksizyon,
- glandüler yayılımın değerlendirilmesindeki zorluklar

nedeniyle birçok merkezde soğuk konizasyon tercih edilmektedir.

AIS'te Yönetim

Fertilite İstemeyen Hastalar

Standart yaklaşım genellikle histerektomidir.

Fertilite Koruyucu Yaklaşım

Seçilmiş genç hastalarda:

- negatif marginli konizasyon,
- yakın HPV bazlı takip,
- ECC kontrolü

uygulanabilir.

Ancak bu hasta grubunda rekürrens riski tamamen ortadan kalkmamaktadır.

Persistan margin pozitifliği veya HPV pozitifliği durumunda yeniden eksizyon veya histerektomi düşünülmelidir.

10.2. Mikroinvaziv Servikal Kanser

Mikroinvaziv servikal kanser, stromal invazyonun minimal olduğu erken evre servikal kanserdir. Genellikle eksizyon materyalinde tesadüfen saptanmaktadır.

Mikroinvaziv hastalık şüphesi:

- düzensiz stromal invazyon,
- lenfovasküler invazyon,
- derin glandüler tutulum

varlığında akla gelmelidir.

Bu olgularda:

- cerrahi sınır değerlendirmesi,
- invazyon derinliği,
- horizontal yayılım

dikkatle incelenmelidir.

Yönetim

Tedavi:

- fertilité isteği,
- invazyon derinliği,
- LVSI varlığı

göz önünde bulundurularak planlanır.

Seçilmiş erken olgularda fertilité koruyucu yaklaşım mümkün olabilmektedir.

Ancak:

- pozitif margin,
- persistan HSIL,
- LVSI varlığı

daha agresif tedavi gerektirebilir.

10.3. HIV Pozitif Hastalar

HIV enfeksiyonu servikal neoplazi açısından önemli risk faktörlerinden biridir.

HIV pozitif kadınlarda:

- HPV enfeksiyonu daha sık,
- yüksek riskli HPV persistansı daha uzun,
- HSIL gelişim oranı daha yüksek,
- rekürrens daha sık

izlenmektedir.

İmmüsupresyon derecesi arttıkça servikal neoplazi riski de artmaktadır.

Klinik Özellikler

Bu hasta grubunda:

- multifokal hastalık,
- hızlı progresyon,
- tedavi sonrası rekürrens

daha sık görülmektedir.

Yönetim

Tedavi prensipleri genel olarak benzer olmakla birlikte:

- daha yakın takip,
- sık HPV değerlendirmesi,
- erken kolposkopik kontrol

önerilmektedir.

Cerrahi sınır negatif olsa bile rekürrens riski devam edebilmektedir.

10.4. Rekürren CIN Olguları

Eksizyon sonrası rekürrens önemli klinik problemlerden biridir.

Rekürrens açısından başlıca risk faktörleri:

- endoservikal margin pozitifliği,
- HPV persistansı,

- ileri yaş,
- immünsüpresyon,
- AIS varlığı

olarak kabul edilmektedir.

Rekürrens Yönetimi

Tekrarlayan HSIL olgularında:

- yeniden eksizyon,
- rekonizasyon,
- seçilmiş olgularda histerektomi

gündeme gelebilir.

Özellikle:

- tekrarlayan margin pozitifliği,
- persistan HPV 16/18,
- ECC pozitifliği

agresif yaklaşım gerektirebilir.

Ancak tekrarlayan eksizyon işlemleri:

- servikal stenoz,
- obstetrik komplikasyon,
- servikal yetmezlik

riskini artırmaktadır.

Bu nedenle genç hastalarda konservatif yaklaşım dikkatle planlanmalıdır.

10.5. Gebelikte Yönetim

Gebelik sırasında servikal sitolojik anormalliklerle karşılaşılabilir. Ancak gebelikte servikal intraepitelyal lezyonların büyük kısmı stabil seyretmektedir.

Gebelikte temel amaç:

- invaziv kanseri dışlamak,
- gereksiz girişimlerden kaçınmaktır.

Kolposkopi

Gebelikte güvenle uygulanabilir. Ancak:

- servikal vaskülarizasyon artışı,
- desidual değişiklikler

kolposkopik değerlendirmeyi zorlaştırabilir.

Biyopsi

Şüpheli alanlardan biyopsi alınabilir. Ancak ECC gebelikte kontrendikedir.

Tedavi

HSIL olgularında genellikle:

- yakın takip,
- postpartum değerlendirme

önerilmektedir.

Eksizyonel işlem:

- invazyon şüphesi,
- mikroinvaziv hastalık olasılığı

varlığında düşünülmelidir.

Gebelikte yapılan eksizyonel işlemler:

- kanama,
- gebelik kaybı,
- preterm doğum

riskini artırabilmektedir.

Bu nedenle mümkün olduğunca postpartum döneme ertelenmesi tercih edilmektedir.

Özel klinik durumlarda servikal preinvaziv lezyonların yönetimi daha kompleks hale gelmektedir. Özellikle AIS, mikroinvaziv hastalık, immünsüprese hasta grupları ve rekürren CIN olgularında bireyselleştirilmiş yaklaşım

büyük önem taşımaktadır. Bu hasta gruplarında cerrahi sınır değerlendirmesi, HPV persistansı ve yakın takip stratejileri klinik başarının temel belirleyicileridir.

11. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Servikal preinvaziv lezyonların tanı, tedavi ve takip süreçlerinde son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmıştır. HPV enfeksiyonunun biyolojisinin daha iyi anlaşılması, moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi ve risk temelli klinik yaklaşımların yaygınlaşması sayesinde servikal kanserin önlenmesinde önemli başarılar elde edilmiştir. Bununla birlikte özellikle rezidüel hastalık riskinin öngörülmesi, gereksiz cerrahilerin azaltılması ve kişiselleştirilmiş yönetim stratejilerinin geliştirilmesi halen araştırmaların odak noktasını oluşturmaktadır.

Gelecekte servikal preinvaziv lezyonların yönetiminde moleküler biyobelirteçler, yapay zekâ destekli sistemler ve bireyselleştirilmiş risk analizlerinin daha belirgin rol oynaması beklenmektedir.

11.1. Moleküler Risk Sınıflaması

Geleneksel yaklaşım büyük ölçüde:

- histopatolojik sınıflama,
- cerrahi sınır durumu,
- sitolojik değerlendirme

üzerine kuruludur.

Ancak günümüzde yalnızca morfolojik değerlendirme yeterli görülmemektedir. Özellikle:

- HPV genotipleme,
- viral yük,
- DNA metilasyon belirteçleri,
- p16/Ki-67 ekspresyonu

gibi moleküler parametrelerin klinik karar süreçlerinde giderek daha fazla yer alacağı öngörülmektedir.

Özellikle:

- persistan HPV 16/18 enfeksiyonu,
- yüksek viral yük,
- pozitif metilasyon belirteçleri

yüksek rekürrens riski ile ilişkilendirilmektedir.

Bu biyobelirteçler sayesinde:

- yüksek riskli hastalar daha doğru belirlenebilecek,
- gereksiz tekrar eksizyonlar azaltılabilecek,
- kişiselleştirilmiş takip algoritmaları geliştirilebilecektir.

11.2. Yapay Zekâ Destekli Kolposkopi

Yapay zekâ (AI) tabanlı görüntü analiz sistemleri son yıllarda servikal tarama ve kolposkopiye dikkat çekici gelişmeler göstermiştir.

AI destekli sistemler:

- asetobeyaz alanları,
- vasküler paternleri,
- yüksek dereceli lezyonları

otomatik analiz ederek tanısal doğruluğu artırabilmektedir.

Özellikle:

- deneyimsiz kolposkopistlerde standardizasyon sağlanması,
- düşük kaynaklı bölgelerde tarama etkinliğinin artırılması,

- gözlemci farklılıklarının azaltılması

önemli avantajlar sunmaktadır.

Gelecekte AI tabanlı sistemlerin:

- primer tarama,
- kolposkopik yönlendirme,
- biyopsi alanı seçimi,
- rekürrens risk tahmini

alanlarında daha yaygın kullanılacağı düşünülmektedir.

11.3. Terapötik HPV Aşıları

Mevcut HPV aşıları profilaktik amaçlıdır ve mevcut enfeksiyonu tedavi etmemektedir. Bu nedenle terapötik HPV aşıları üzerine yoğun çalışmalar yürütülmektedir.

Terapötik aşıların temel amacı:

- HPV enfekte hücrelere karşı hücrel immün yanıt oluşturmak,
- E6/E7 onkoproteinlerini hedeflemek,
- HSIL regresyonunu sağlamak

olarak özetlenebilir.

Özellikle:

- persistan HPV enfeksiyonu,
- rekürren HSIL,
- immünsüprese hastalar

gelecekte bu tedavilerden fayda görebilecek hasta grupları arasında değerlendirilmektedir.

Henüz rutin klinik kullanıma girmemiş olmakla birlikte umut verici sonuçlar bildirilmektedir.

11.4. Kişiselleştirilmiş Servikal Kanser Yönetimi

Modern jinekolojik onkolojide “tek tip yaklaşım” anlayışı giderek yerini bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine bırakmaktadır.

Gelecekte:

- yaş,
- fertilité isteği,
- HPV genotipi,
- moleküler biyobelirteçler,
- immün yanıt profili,
- cerrahi sınır özellikleri

birlikte değerlendirilerek kişiye özel yönetim planları oluşturulacaktır.

Özellikle eksizyon sonrası:

- rekürrens riski düşük hastalarda gereksiz cerrahilerden kaçınılması,
- yüksek riskli hastalarda erken müdahale yapılması

temel hedef olacaktır.

Risk temelli takip algoritmaları sayesinde:

- maliyet etkinlik artacak,
- hasta morbiditesi azalacak,
- yaşam kalitesi korunacaktır.

Servikal preinvaziv lezyonların gelecekteki yönetimi büyük ölçüde moleküler biyoloji, yapay zekâ teknolojileri ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına dayanacaktır. Özellikle HPV persistansının moleküler düzeyde değerlendirilmesi ve risk sınıflamasının daha hassas yapılabilmesi, rezidüel hastalık ve rekürrens yönetiminde yeni dönemin temelini oluşturacaktır.

12. SONUÇ

Servikal preinvaziv lezyonlar, uygun tarama programları ve etkin tedavi yöntemleri sayesinde invaziv serviks kanserinin önlenebildiği önemli jinekolojik patolojiler arasında yer almaktadır. Human Papilloma Virüsü'nün servikal karsinogenezdeki merkezi rolünün ortaya konulmasıyla birlikte servikal tarama, tanı ve tedavi algoritmalarında önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin persistan enfeksiyonu, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların ve invaziv servikal kanserin gelişiminde temel belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonların yönetiminde eksizyonel tedaviler temel yaklaşımı oluşturmaktadır. LEEP ve soğuk konizasyon, hem tanısal hem terapötik avantaj sağlamaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler sayesinde:

- invaziv hastalık dışlanabilmekte,
- histopatolojik değerlendirme yapılabilen,
- cerrahi sınırlar incelenebilmekte
- ve rezidüel hastalık riski öngörülebilmektedir.

Eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır pozitifliği, özellikle endoservikal margin pozitifliği, rezidüel hastalık ve rekürrens açısından önemli prognostik faktörlerden biridir. Bununla birlikte yalnızca cerrahi sınır durumuna dayalı yaklaşım yeterli değildir. Günümüzde:

- yüksek riskli HPV persistansı,
- sitolojik bulgular,
- ECC sonucu,
- yaş,
- menopoz durumu,
- fertilité isteği

gibi parametrelerin birlikte değerlendirildiği risk temelli yönetim modelleri ön plana çıkmaktadır.

Özellikle HPV bazlı takip stratejileri modern yönetimin temelini oluşturmaktadır. Eksizyon sonrası HPV negatifleşmesi düşük rekürrens riski ile ilişkili iken, persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu rezidüel hastalık açısından güçlü belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle güncel ASCCP, ESGO ve ACOG rehberleri bireyselleştirilmiş takip algoritmalarını önermektedir.

Cerrahi sınır pozitifliği bulunan tüm hastalarda agresif cerrahi yaklaşım gerekli değildir. Özellikle genç ve fertilitte isteği bulunan kadınlarda konservatif yaklaşım, yakın HPV bazlı takip ve kolposkopik değerlendirme güvenli seçenekler olabilmektedir. Buna karşın:

- AIS,
- mikroinvaziv hastalık,
- persistan HSIL,
- rekürren lezyonlar,
- postmenopozal olgular

daha dikkatli ve zaman zaman daha agresif yönetim gerektirmektedir.

Bu bölümde sunulan klinik deneyim ve güncel literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, servikal preinvaziv lezyonların yönetiminde en önemli hedefin:

- invaziv kanseri önlemek,
- gereksiz cerrahilerden kaçınmak,
- fertilitteyi korumak,
- yaşam kalitesini sürdürmek

olduğu görülmektedir.

Gelecekte:

- moleküler biyobelirteçlerin,
- HPV genotiplemesinin,
- yapay zekâ destekli tanı sistemlerinin,
- kişiselleştirilmiş risk analizlerinin

klirik uygulamada daha fazla yer alması beklenmektedir. Bu gelişmeler sayesinde rezidüel hastalık riski daha doğru öngörülebilecek ve hasta bazlı yönetim stratejileri daha etkin şekilde uygulanabilecektir.

Sonuç olarak servikal preinvaziv lezyonlarda eksizyonel tedavi sonrası cerrahi sınır yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektiren dinamik bir süreçtir. Başarılı klinik yönetim için:

- doğru hasta seçimi,
- uygun eksizyonel teknik,
- dikkatli histopatolojik değerlendirme,
- HPV temelli takip
- ve bireyselleştirilmiş yaklaşım

temel prensipler olarak kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. 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. The Lancet Oncology systematic review on cervical precancer excision
2. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. ASCCP 2019 Risk-Based Management Consensus Guidelines
3. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. Global Cancer Statistics
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. HPV and cervical cancer review

6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. HPV causal relationship study
7. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. HPV necessary cause study
8. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. Consensus guidelines for abnormal cervical screening
9. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for management of abnormal cervical cancer screening tests. Updated consensus guidelines
10. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive disease. Obstetric outcomes after cervical treatment
11. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure. Risk of treatment failure after incomplete excision

12. Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting residual disease after cervical conization. Residual disease after conization study
13. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, et al. Regardless of skill, performing more biopsies increases detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. Cervical biopsy detection study
14. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. HPV biology review
15. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. HPV and cervical cancer overview
16. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Bethesda System terminology
17. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions. LAST Project recommendations

18. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, et al. Performance of carcinogenic HPV testing and cervical cytology. HPV testing performance study
19. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020. Cervical cancer incidence and mortality estimates
20. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening. Primary HPV screening guideline
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Cervical Cancer Screening and Prevention. American College of Obstetricians and Gynecologists
22. ESGO Guidelines Committee. Management of cervical intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma in situ. European Society of Gynaecological Oncology
23. WHO Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. World Health Organization
24. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Fertility outcomes after CIN treatment

25. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization. Meta-analysis of CIN treatment modalities
26. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Surgical treatment for CIN review
27. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment. Risk of recurrent CIN after treatment
28. Loopik DL, Bekkers RLM, Massuger LFAG, et al. The value of HPV testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. HPV testing after CIN treatment
29. Wentzensen N, Clarke MA, Perkins RB. Impact of risk-based cervical cancer screening and management. Risk-based screening review
30. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett T, et al. Recent advances in cervical cancer screening and management guidelines. Recent advances in cervical screening.

EKLER

EK 1. BETHESDA SİSTEMİ (2014)

Servikal Sitoloji Raporlama Sistemi

Sitolojik Bulgular	Açıklama
NILM	Negatif intraepitelyal lezyon veya malignite
ASC-US	Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre
ASC-H	HSIL dışlanamayan atipik skuamöz hücre
LSIL	Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
HSIL	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
SCC	Skuamöz hücreli karsinom
AGC	Atipik glandüler hücre
AIS	Adenokarsinoma in situ
Adenokarsinom	İnvaziv glandüler malignite

EK 2. HPV GENOTİPLERİ

Düşük Riskli HPV Tipleri

HPV Tipi Klinik İlişki

HPV 6	Genital siğil
HPV 11	Kondilom
HPV 42	Düşük riskli lezyon
HPV 43	LSIL
HPV 44	Düşük riskli enfeksiyon

Yüksek Riskli HPV Tipleri

HPV Tipi Klinik Önemi

HPV 16	En yüksek onkojenik risk
HPV 18	Adenokarsinom ilişkisi
HPV 31	HSIL ilişkili
HPV 33	Yüksek risk
HPV 45	Glandüler lezyon
HPV 52	Persistan enfeksiyon
HPV 58	Yüksek riskli CIN

EK 3. ASCCP 2019 TAKİP ALGORİTMASI (ÖZET)

Eksizyon Sonrası Yönetim

Düşük Risk

- Negatif margin
- HPV negatif

→ 1 yıl sonra HPV bazlı kontrol

Orta Risk

- İzole ektoservikal margin pozitifliği

→ HPV + sitoloji + kolposkopi

Yüksek Risk

- Endoservikal margin pozitifliği
- Persistan HPV 16/18

→ ECC ± rekonizasyon

Çok Yüksek Risk

- AIS
- Mikroinvazyon şüphesi
- Rekürren HSIL

→ Histerektomi düşünülebilir

EK 4. LEEP VE CKC KARŞILAŞTIRMASI

Özellik	LEEP	Soğuk Konizasyon
Uygulama yeri	Poliklinik	Ameliyathane
Anestezi	Lokal	Genel/Spinal
İşlem süresi	Kısa	Daha uzun
Termal artefakt	Var	Minimal
Histolojik değerlendirme	Orta	Daha iyi
Kanama riski	Düşük	Daha yüksek
Obstetrik risk	Daha düşük	Daha yüksek
AIS için uygunluk	Sınırlı	Daha uygun
Maliyet	Düşük	Daha yüksek

EK 5. REZİDÜEL HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ

Risk Faktörü	Klinik Önemi
Endoservikal margin pozitifliği	Yüksek rekürrens riski
HPV 16 persistansı	Güçlü prediktör
ECC pozitifliği	Endoservikal hastalık göstergesi
Postmenopoz	Gizli rezidüel hastalık riski
HSIL sitolojisi	Persistan hastalık
AIS	Multifokal yayılım riski
HIV pozitifliği	Rekürrens artışı

EK 6. KOLPOSKOPİK MAJÖR BULGULAR

Bulgular	Klinik Anlam
Yoğun asetobeyaz alan	HSIL lehine
Kaba mozaik	Yüksek dereceli lezyon
Kaba puntuasyon	CIN 2-3 ilişkili
Atipik damar yapısı	İnvazyon şüphesi
Keskin sınırlı lezyon	HSIL olasılığı

EK 7. TAKİP ŞEMASI

Eksizyon Sonrası İlk 24 Ay

6. Ay

- HPV testi
- Sitoloji
- Gerekirse kolposkopi

12. Ay

- HPV bazlı yeniden değerlendirme

Persistan HPV Pozitifliği

- ECC
- Kolposkopi
- Rekonizasyon değerlendirmesi

Negatif HPV + Normal Sitoloji

- Rutin uzun dönem takip
-

EK 8. KISALTMALAR

Kısaltma Açılım

HPV	Human Papilloma Virüsü
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
AIS	Adenocarcinoma in situ
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
CKC	Cold Knife Conization
ECC	Endocervical Curettage
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H	Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL
AGC	Atypical Glandular Cells
WHO	World Health Organization
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology

SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLARDA EKSİZYONEL TEDAVİ SONRASI CERRAHİ SINIR YÖNETİMİ

Güncel Literatür Eşliğinde Klinik Yaklaşım

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-8996-38-8



9 786258 996388