



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ

SERVİKS LEEP MATERYALLERİNDE, SERVİKAL
İNTRAEPİTELYAL LEZYON İZLENEN OLGULARDA
ENDOSERVİKAL GLANDÜLER TUTULUM İLE HUMAN
PAPİLLOMAVİRUS SUBTİPLERİNİN İLİşKİSİ

Dr. Ahmet Cahit ALIřKAN

ANTALYA
2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ

SERVİKS LEEP MATERYALLERİNDE, SERVİKAL
İNTRAEPİTELYAL LEZYON İZLENEN OLGULARDA
ENDOSERVİKAL GLANDÜLER TUTULUM İLE HUMAN
PAPİLLOMAVİRUS SUBTİPLERİNİN İLİşKİSİ

Dr. Ahmet Cahit ALIřKAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hlyla Tosun YILDIRIM

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana verdiği desteklerden ve tezimin hazırlanmasında büyük katkılarından dolayı tez hocam Doç. Dr. Hülya Tosun YILDIRIM'a;

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesini her zaman bizlere sunan eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Dinç SÜREN'e;

Eğitim sürecimde emeği geçen Prof. Dr. Betül ÇELİK ERDOĞAN'a ve Prof. Dr. Armağan GÜNAL'a, Doç. Dr. Arsenal Sezgin ALİKANOĞLU'na, Doç. Dr. Canan SADULLAOĞLU'na, Doç. Dr. Tangül PINARCI'ya ve Başasistan Uzm. Dr. Özlem ETLİ'ye;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım tüm sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma;

İlgi, şefkat, sabır ve destekleri için annem ve babam, Yüksel ve Nurettin ÇALIŞKAN'a

Bu süreçte sabırla her konuda bana destek olan, hayatımı güzelleştiren, sevgili meslektaşım, canım eşim Dr. Tuğba ÇALIŞKAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2 SERVİKS ANATOMİSİ	3
2.3 SERVİKS HİSTOLOJİSİ	3
2.4 SERVİKSİN PREKÜRSÖR LEZYONLARI	4
2.4.1 Terminoloji ve Tarihsel Bakış	4
2.4.2 Epidemiyoloji	5
2.4.3 Etyoloji	6
2.4.4 Risk Faktörleri	7
2.4.5 Patogenez	7
2.4.6 Histopatoloji	10
2.4.7 Prognoz	13
2.5 ENDOSERVİKAL GLANDÜLER TUTULUM	14
2.6 HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS	15
2.6.1 Human Papillomavirus'un Genomik Organizasyonu	18
2.6.2 Human Papillomavirus Yaşam Siklusu	20
2.6.3 Human Papillomavirus Tanı Yöntemleri	21
2.6.3.1 Sitoloji	21
2.6.3.2 Seroloji	21
2.6.3.3 Hücre Kültür	22
2.6.3.4 Moleküler Yöntemler	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 ETİK KURUL ONAYI.....	24
3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI	24
3.3 HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	24
3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	25
4. BULGULAR	26
4.1 KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERE AİT TANIMLAYICI BULGULAR	26
4.2 NEOPLAZİ DERECELERİNİN YAŞA BAĞLI İLİŞKİSİ	31
4.3 HPV BULUNMA DURUMU İLE YAŞ İLİŞKİSİ.....	31
4.4 HPV BULUNMA DURUMU İLE NEOPLAZİ DERECESİNİN İLİŞKİSİ	32
4.5 ENDOSERVİKAL GLANDÜLER TUTULUMUN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE İLİŞKİSİ.....	32
4.5.1 Endoservikal glandüler tutulumun HPV Subtipleri ile İlişkisi	34
4.6 CERRAHİ SINIR TUTULUMUNUN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE İLİŞKİSİ.....	35
4.6.1 Cerrahi Sınır Tutulumunun HPV Subtipleri ile İlişkisi	37
4.7 LEZYON BOYUTUNUN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE İLİŞKİSİ	38
4.7.1 Lezyon Boyutlarının HPV Subtipleri İle İlişkisi.....	38
4.7.2 Lezyon Boyutlarının HPV Bulunma Durumu İle İlişkisi	40
4.8 NEOPLAZİ DERECELERİNİN HPV SUBTİPLERİ İLE İLİŞKİSİ	40
4.9 NEOPLAZİ DERECELERİNİN HPV SUBTİP SAYISI İLE İLİŞKİSİ	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKÇA	53

KISALTMALAR

AMH	: Anti-Müllerian hormon
BPV	: Bovine Papillomavirus
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
CK7	: Cytokeratin 7
CYC	: Siklin
DBH	: Dot-blot Hibridizasyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGT	: Endoservikal glandüler tutulum
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HC I	: Hybrid capture I
HCII	: Hybrid capture II
HCIII	: Hybrid capture III
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HR-HPV	: Yüksek Riskli Human Papillomavirus
HSIL	: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ISH	: İn situ hibridizasyon
İHK	: İmmünohistokimya
LCR	: Uzun kontrol bölgesi
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedure
LIPA	: Line Prob Assay
LR-HPV	: Düşük Riskli Human Papillomavirus

LSIL	: Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
ORF	: Open Reading Frame
PolyA	: Polyadenylation
Rb1	: Retinoblastom protein
RNA	: Ribonükleik asit
SBH	: Southern-blot Hibridizasyon
SHK	: Skuamöz hücreli karsinom
SIL	: Servikal İntraepitelyal Lezyon
SS	: Standart Sapma
UVC	: Uterovaginal kanal

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Servikal kanser prekürsör lezyonları	5
Tablo 2. Yaşın sitolojik anormallikler üzerindeki etkisi	6
Tablo 3. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda servikal intraepitelyal lezyonlar ile ilişkilendirilen risk faktörleri	7
Tablo 4: Yaygın HPV tipleri ve sebep oldukları hastalıklar.....	16
Tablo 5. Anogenital Human papilloma virüsünün yaygın türlerinin onkogenik riski..	17
Tablo 6. LSIL'de anogenital HPV tiplerinin prevalansı	17
Tablo 7. HSIL'de anogenital HPV tiplerinin prevalansı	18
Tablo 8: Human papillomavirüs genlerinin temel özellikleri.....	19
Tablo 9: Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş özellikleri	26
Tablo 10: Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşa bağlı CIN oranları	26
Tablo 11: Çalışmaya dâhil edilen hastaların lezyon boyutu özellikleri.....	27
Tablo 12: Çalışmaya dâhil edilen hastaların neoplazi derecelerinin özellikleri	27
Tablo 13: Çalışmaya dâhil edilen hastaların neoplazi derecelerinin özellikleri	27
Tablo 14: Vakaların endoservikal glandüler tutulum özellikleri	27
Tablo 15: Çalışmaya dâhil edilen hastaların cerrahi sınır tutulum özellikleri.....	28
Tablo 16: Çalışmaya dahil edilen hastalarda HPV subtip prevalansı.....	28
Tablo 17: Çalışma popülasyonunda HPV enfeksiyonu bulunma özellikleri.....	29
Tablo 18: Çoklu HR-HPV bulunduran vakaların oranları.....	29
Tablo 19: LSIL olarak incelendiğinde HPV subtip oranları.....	30
Tablo 20: HSIL olarak incelendiğinde HPV subtip oranları	30
Tablo 21: Vakalarda tutulan kadran sayısı oranları	31
Tablo 22: Çalışmaya dâhil edilen hastaların neoplazi derecelerinin yaşa bağlı ilişkisi	31
Tablo 23: Çalışmaya dâhil edilen hastaların HPV bulunma durumları ile yaş ilişkisi.	32
Tablo 24: Bulunan HPV subtip sayısı ile neoplazi derecelerinin ilişkisi	32

Tablo 25: Endoservikal glandüler tutulumun klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi	33
Tablo 26: Endoservikal glandüler tutulumun HPV subtipleri ile ilişkisi.....	34
Tablo 27: Cerrahi sınır tutulumunun klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi	36
Tablo 28: Cerrahi sınır tutulumun HPV subtipleri ile ilişkisi.....	37
Tablo 29: Yaş ve kadran sayısının lezyon boyutu ile ilişkisi	38
Tablo 30: Lezyon boyutları(mm) ile HPV subtiplerinin ilişkisi	39
Tablo 31: Lezyon boyutlarının(mm) HPV bulunma durumu ile ilişkisi.....	40
Tablo 32: Servikal neoplazi dereceleri ile HPV tiplerinin karşılaştırılması	40
Tablo 33: Servikal neoplazi dereceleri ile bulunan HPV subtip sayısının karşılaştırılması.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serviks skuamokolumnar bileşke ve olağan endoservikal glandlar	4
Şekil 2. Human Papillomavirüs genlerinin temel özellikleri.....	9
Şekil 3. HSIL ’da p16 immünohistokimyası ile “blok tipinde” pozitiflik.....	9
Şekil 4. LSIL ’da koilositik değişiklikler	11
Şekil 5. HSIL (CIN 2) ve immünohistokimyasal Ki67 ile orta tabakalara varan pozitiflik	12
Şekil 6. HSIL (CIN 3) ve immünohistokimyasal p16 ile “blok tipinde” pozitiflik.....	12
Şekil 7. HSIL ’da endoservikal glandüler tutulum	14
Şekil 8: Papillomavirüslerin filogenetik sınıflandırması	16
Şekil 9. HPV'nin genomik organizasyonu	19
Şekil 10: Human Papillomavirüs yaşam siklusu	21

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tek bir kolposkopik değerlendirmeye katılan kadın popülasyonunda, servikal konizasyon materyallerinde diğer klinik risk faktörlerinin (yaş, cerrahi sınır tutulumu, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi, endoservikal glandüler tutulum ve yüksek riskli human papillomavirus enfeksiyonu) belirlenmesi ile birlikte endoservikal glandüler tutulumun human papillomavirus enfeksiyonu ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında servikal intraepitelyal neoplazi tanısı alan ve human papillomavirus pozitifliğine sahip 246 adet vakanın arşivimizde bulunan Hematoksilen&Eozin preparatları incelendi. Human papillomavirus sonuçları hastalardan daha önce alınan smear materyallerinden elde edildi. Histopatolojik taramada her bir vakanın servikal intraepitelyal neoplazi derecesi, lezyon boyutları, lezyonun bulunduğu kadranlar, endoservikal ve ektoservikal cerrahi sınır tutulumları, endoservikal glandüler tutulumu tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Endoservikal glandüler tutulum varlığı vakaların %55,4'ünde tespit edilmiş olup %44,6'sında bulunmamaktadır. Endoservikal glandüler tutulumun yüksek riskli human papillomavirus subtipleri ile ilişkisine bakıldığında Human papillomavirus 16 ile anlamlı olarak artış gösterdiği bulundu. Endoservikal glandüler tutulumun neoplazi derecesine göre anlamlı şekilde arttığı bulundu. Ayrıca endoservikal glandüler tutulum gösteren olgularda cerrahi sınır tutulumu da anlamlı şekilde artmaktadır. Lezyon boyutu ve tutulan kadran sayısı arttıkça endoservikal glandüler tutulum artış göstermektedir. Multipl human papillomavirus bulunma durumu ile endoservikal glandüler tutulum arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ve olgularda multipl human papillomavirus enfeksiyonu bulunma durumunun yaş artışı ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda endoservikal glandüler tutulum, human papillomavirus-16 subtipi pozitifliği ile anlamlı bir artış gösterdiği bulundu. Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon olgularında, endoservikal glandüler tutulumun cerrahi sınır pozitifliği için önemli bir öngörücü faktör olabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Servikal intraepitelyal neoplazi, Human papillomavirus subtipleri, Endoservikal glandüler tutulum

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to identify other clinical risk factors (age, surgical margin involvement, high-grade cervical intraepithelial neoplasia, endocervical glandular involvement, and high-risk human papillomavirus infection) in conjunction with endocervical glandular involvement in cervical conization specimens in a single population of women undergoing colposcopic evaluation, and to evaluate the association between endocervical glandular involvement and human papillomavirus infection.

Materials and Methods: Hematoxylin & Eosin preparations of 246 cases diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia and positive for human papillomavirus between January 2018 and December 2022 were examined from our archives. Human papillomavirus results were obtained from smear materials previously collected from patients. During histopathological review, the degree of cervical intraepithelial neoplasia, lesion sizes, quadrants of the lesion, endocervical and ectocervical surgical margin involvements, and endocervical glandular involvement of each case were re-evaluated.

Results: The presence of endocervical glandular involvement was detected in 55.4% of cases and was absent in 44.6% of cases. When examining the association of endocervical glandular involvement with high-risk human papillomavirus subtypes, it was found to significantly increase with Human papillomavirus 16. Endocervical glandular involvement was found to significantly increase with the degree of neoplasia. Additionally, surgical margin involvement was significantly increased in cases with endocervical glandular involvement. Endocervical glandular involvement increased significantly with increasing lesion size and number of involved quadrants. There was no significant relationship between the presence of multiple human papillomavirus infections and endocervical glandular involvement. It was observed that the presence of multiple human papillomavirus infections decreased significantly with increasing age in cases.

Conclusion: In our study, endocervical glandular involvement was found to significantly increase with human papillomavirus-16 subtype positivity. In cases of high-grade cervical intraepithelial lesions, it demonstrated that endocervical

glandular involvement could be an important predictive factor for surgical margin positivity.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia, Human papillomavirus subtypes, Endocervical glandular involvement



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon (HSIL), pre-kanseröz bir lezyondur ve vakaların %60 ila %80'i yüksek riskli human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu ile ilişkilidir (1,2). 40'tan fazla HPV tipinin serviksi enfekte ettiği bilinmektedir. Bunlardan 18'i yüksek riskli (HR) ve 6'sı düşük riskli (LR) olan HPV subtipleri enfeksiyonların çoğunu oluşturmaktadır (3). Klinik olarak geçerli yüksek riskli HPV testlerinin çoğu, en sık görülen 14-18 adet yüksek riskli HPV tipini tespit edebilmektedir. Yüksek riskli tiplerden HPV16 ve HPV18 ve düşük riskli tiplerden HPV6 ve HPV11, lezyonların önemli bir oranında görülmektedir (4).

Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar (LSIL) genellikle konservatif olarak tedavi edilirken, yüksek dereceli lezyonlar, progresyonun ve invaziv karsinoma dönüşmenin önlenmesi amacıyla profilaktik olarak eksize edilmektedir. Eksizyon materyallerinde endoservikal glandüler tutulum (EGT), yüksek dereceli lezyonlarda düşük dereceli lezyonlara göre daha sık görülmektedir (5). Literatürde EGT'nin artan tedavi başarısızlığı riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca EGT için risk faktörlerinin, HSIL olması, HPV 16 enfeksiyonu veya multipl yüksek riskli HPV enfeksiyonu varlığı ve kolposkopik muayenede büyük lezyon (serviksini > %50'sini tutan) bulunması olduğu bildirilmiştir ve endoservikal glandüler tutulumunun yüksek dereceli rezidüel hastalık ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (6). Literatürde bildirilen servikal intraepitelyal lezyonlarda (SIL) EGT oranları çoğunlukla servikal punch biyopsilerinde verilmektedir. Endoservikal kriptler serviksini yüzeyinden maksimum 5-8 mm derinliğe kadar uzanabileceğinden, punch biyopsiler endoservikal glandüler alan içermeyebilir ve bu nedenle doğru tanı olasılığını azaltmaktadır (7-9). Öte yandan, EGT'nin servikal lezyonların ciddiyeti ve tedavi sonrası nüksleri üzerindeki rolüne ilişkin önceki çalışmalarda, esas olarak koni örneklerinden ziyade punch biyopsi kullanımı ve HPV enfeksiyonları açısından değerlendirilmemesi nedeniyle yetersiz olduğu bildirilmiştir (10,11).

EGT ile ilişkili klinik ve prognostik değişkenler sitolojik ve histolojik serilerde defalarca değerlendirilmiş olsa da yüksek riskli HPV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran literatür verileri hala eksiktir. Bu çalışmanın amacı, tek bir kolposkopik değerlendirmeye katılan kadın popülasyonunda, servikal konizasyon

materyallerinde diğ er klinik risk faktörlerinin (yaş, cerrahi sınır tutulumu, HSIL, HR-HPV enfeksiyonu) belirlenmesi ile birlikte EGT'nin HPV enfeksiyonu ile ilişkisini değerlendirmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ

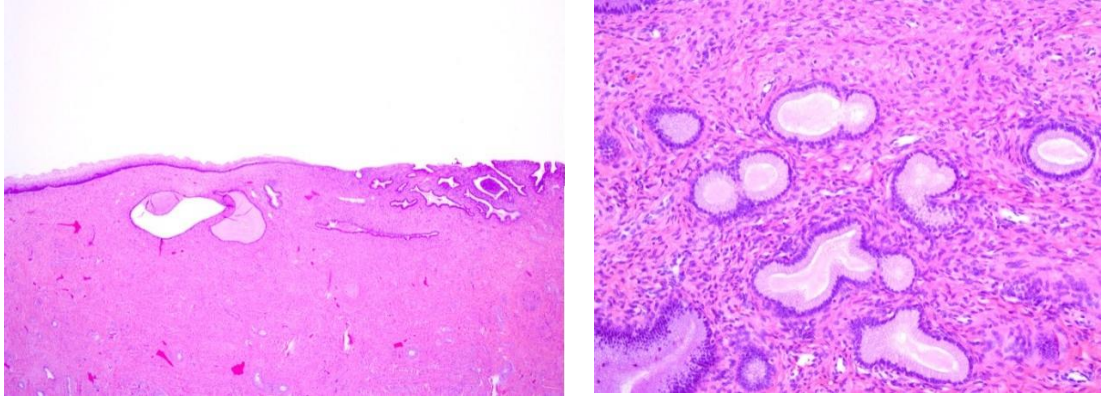
Serviksin gelişimi gestasyonel dönemin 6. Haftasında mesonefrik (Wolffian) ve paramesonefrik (Müllerian) kanalların birleşmesi ile başlar. Dişi fetusun gelişimi sırasında: anti-Müllerian hormon (AMH) ve testosteron üretiminin olmaması durumunda, Wolffian kanalları dejenere olur ve Müllerian kanalların gelişimi devam etmektedir. Müllerian kanalları uzar ve kanallanarak üç bölge halini alır: kranial (baş), horizontal (yatay) ve kaudal (kuyruk). Kaudal bölgeler, orta hatta birleşerek tek bir Y şeklinde tübüler yapı haline gelir ve buna "uterovaginal kanal (UVC)" denir. Uterovaginal kanal (UVC), kaudalde Müllerian tuberkülde (vajinal açıklığın bulunduğu himenal halkada) ürogenital sinüsün arka duvarıyla buluşur. Ürogenital sinüsten iki solid çıkıntı büyüyerek UVC'nin kaudal ucunu çevreler. İki müllerian kanalı ayıran bu septum daha sonra apoptoz yoluyla kaybolarak açık bir uterus boşluğu, serviks ve üst vajinayı oluşturur (12).

2.2 SERVİKS ANATOMİSİ

Serviks uterus alt ucunda, vajen üzerinde yerleşen, yaklaşık 2-4 cm uzunluğunda, 3-4 cm çapında silindirik bir organdır. Şekil ve boyutları yaş, hormonal durum ve doğum sayısına bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Vajinaya eksternal os ile açılır, uterusun gövdesine ise internal os ile bağlanır. Eksternal os'un dışında kalan parlak bölüm ektoserviks iken, içerde kalan bölüm endoserviks olarak adlandırılır (13,14).

2.3 SERVİKS HİSTOLOJİSİ

Serviks yüzeyi, ektoservikste çok katlı skuamoz epitel ve endoservikal kanalda kolumnar epitel olmak üzere iki tip epitelin skuamokolumnar bileşkede birbiri ile birleşmesi ile oluşur (Şekil 1). Ektoserviksin büyük kısmı çok katlı, non-keratinize, glikojen içeriğine sahip skuamoz epitel ile kaplıdır. Tarif edilen skuamokolumnar birleşke kanser için önemli bir anatomik bölge olan transformasyon zonunu oluşturmaktadır. Prekanseroz lezyonların %90'ının skuamokolumnar birleşkeden oluştuğu bilinmektedir (13,14).



Şekil 1. Serviks skuamokolumnar bileşke ve olağan endoservikal glandlar

2.4 SERVİKSİN PREKÜRSÖR LEZYONLARI

2.4.1 Terminoloji ve Tarihsel Bakış

Bir hastalığın histopatolojik sınıflandırması hem patogenezinin güncel kavramlarını yansıtmalı hem de klinik davranışını göstermelidir. Son 50 yıl içinde, serviks kanseri öncülerinin patobiyoloji ve davranışı konusundaki anlayışımız önemli oranda gelişmiştir. Bu nedenle, serviks preinvaziv lezyonlarını sınıflandırmada kullanılan kavramlar sıkça değişmiştir. Kavram değişiklikleri ve buna bağlı birbirinden farklı kavram kullanımları hem jinekologlar hem de patologlar için problem olabilmektedir. Ancak, her bir kavram değişikliği belirli patolojik kategorilerin sayısının azalmasına ve klinik yönetim için daha açıklayıcı olmaktadır (15).

1960'ların sonlarındaki bir dizi çalışma, displazi ve karsinoma insitu hücresel değişikliklerinin niteliksel olarak benzer olduğunu ve histolojik spektrum boyunca sabit kaldığını öne sürdü. Hem displazi hem de karsinoma insitu lezyonlarında, anormal skuamöz epitel hücrelerinin anöplöid nükleer DNA içeriği ile monoklonal proliferasyonlar olduğu bulunmuştur (16). Bu açıklayıcı biyolojik çalışmaların temelinde, Richart, serviks skuamöz hücre karsinomu için tüm öncü lezyon türlerinin tek bir hastalık sürecini temsil ettiği kavramını ortaya koymuştur. Bu süreci "servikal intraepitelyal neoplazi" (CIN) olarak adlandırmıştır (Tablo 1) (17).

CIN terimi, 1970'ler ve 1980'lerde serviks kanseri öncüleri için en yaygın kullanılan histolojik kavram haline gelmiştir. Ancak, son 20 yılda serviks kanseri ve öncü lezyonlarının etiyolojisi hakkında büyük miktarda bilgi ortaya çıkmıştır. Şu

anda genel olarak serviksin invaziv skuamöz hücre karsinomları ve adenokarsinomları ile bunların ilgili öncü lezyonlara, özel tipteki HR-HPV enfeksiyonlarının neden olduğu bilinmektedir (15).

Tablo 1. Servikal kanser prekürsör lezyonları (15)

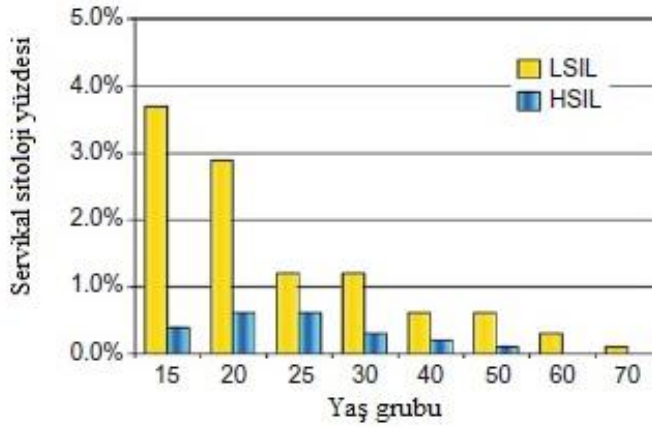
Eski sınıflama	WHO ^a sınıflaması	Bethesda sistem
Hafif displazi	CIN 1	Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
Orta displazi	CIN 2	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
Şiddetli displazi (Karsinoma in situ)	CIN 3	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)

^aWorld Health Organization, CIN, cervical intraepithelial lesion

2.4.2 Epidemiyoloji

Skuamöz intraepitelyal lezyonun epidemiyolojisi, HPV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ile bağlantılıdır; pik insidansı genç kadınlarda gösterir ve ardından geçen dekadlarda oran giderek azalır. 25-40 yaş arasındaki kadınlarda yaklaşık %1 civarındadır; 40 yaşın üzerindeki kadınlarda ise daha düşüktür (Tablo 2). Buna karşılık, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) oranı 25-29 yaşına kadar artar ve ardından azalır (15). Gelişmiş ülkelerde popülasyon taramalarında, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (LSIL) kesitsel yaygınlığı %5-10 arasında değişirken, HSIL'in yaygınlığı %0.5-1 arasındadır. HSIL tipik olarak LSIL'den daha ileri yaşta ortaya çıkar, ancak geniş örtüşme sergiler ve HSIL'nin adöloşanlarda HPV enfeksiyonundan sonraki bir veya iki yıl içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha da önemlisi, HSIL'da gerileme oranı adöloşanlarda ve genç kadınlarda yaşlı popülasyonlara göre daha yüksektir (18,19).

Tablo 2. Yaşın sitolojik anormallikler üzerindeki etkisi (15)



2.4.3 Etiyoloji

SIL, tanım gereği, bir HPV enfeksiyonuna bağlı olarak oluşurlar. Servikse bulaşabilen 40'tan fazla HPV tipinin bulunduğu bilinmektedir. Bunlardan 18'i yüksek riskli (HR) ve 6'sı düşük riskli (LR) olan HPV subtipleri enfeksiyonların çoğunu oluşturmaktadır (3). Klinik olarak geçerli yüksek riskli HPV testlerinin çoğu, en sık görülen 14-18 adet yüksek riskli HPV tipini tespit edebilmektedir (20). HR tiplerinden HPV16 ve HPV18 ile LR tiplerinden HPV6 ve HPV11, SIL'lerin önemli bir bölümünde tespit edilmiştir. Ancak, bu tiplere karşı aşının daha yaygın kullanılmasıyla bu enfeksiyonların sıklığının azalması ve dolayısıyla SIL insidansının azalması beklenmektedir (21). Düşük riskli HPV tipleri, hem kondiloma akuminatları, hem de flat LSIL'leri oluşturabilir; ancak flat LSIL'lerin çoğunluğu (%80-90), HR-HPV tiplerine bağlanabilir. Tüm HR-HPV ile ilişkilendirilen ve nadir LR-HPV ile ilişkilendirilen LSIL'lerde, HSIL ve maligniteye ilerleme riski bulunmaktadır (22); bu risk, HPV16/18 pozitif lezyonlarda daha yüksektir (23). Buna karşılık, HSIL, sadece HR-HPV enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkar. HSIL'lerin LSIL'lerden gelişip gelişmediği veya bağımsız bir şekilde evrimleşip evrimleşmediği tartışmalıdır ve bu soruyu açıklığa kavuşturma çabaları, yorum farklılıkları ve örnekleme sorunları nedeniyle karmaşık hale gelmiştir. Önemli bir nokta, HSIL'nin coğrafi olarak LSIL ile ilişkilendirilebileceğidir; ancak mikrodiseksiyon çalışmaları, çoğu durumda bunun LSIL'den HSIL'ye evrimleşme yerine farklı HPV tipleriyle aynı anda meydana gelen enfeksiyonları yansıttığını göstermiştir (24).

2.4.4 Risk Faktörleri

Cinsel yolla bulaşan bir hastalığın karakteristik risk faktörlerine sahiptir. Skuamöz intraepitelyal lezyonların farklı ülkelerde ve bir ülke içindeki farklı nüfuslarda yaygınlığı, popülasyondaki temel risk faktörlerine ve sitolojik taramanın kapsamına bağlı olarak geniş oranda değişmektedir (15). Serviks kanseri için temel risk faktörlerinin özellikle yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon ve serviks kanseri taramasının eksikliği olduğunu epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir (Tablo 3). Diğer risk faktörleri serviks kanseri riskinde çok daha az önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte olan kadınlarda, sigara içme, immüsupresyon ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı gibi diğer faktörler, HSIL ve invaziv kanser riskini iki katına çıkarabilir veya üçe katlayabilir (25). Yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon ve rahim ağzı kanseri taramasının eksikliği dışındaki risk faktörlerinin etki mekanizmaları henüz ortaya konulamamıştır.

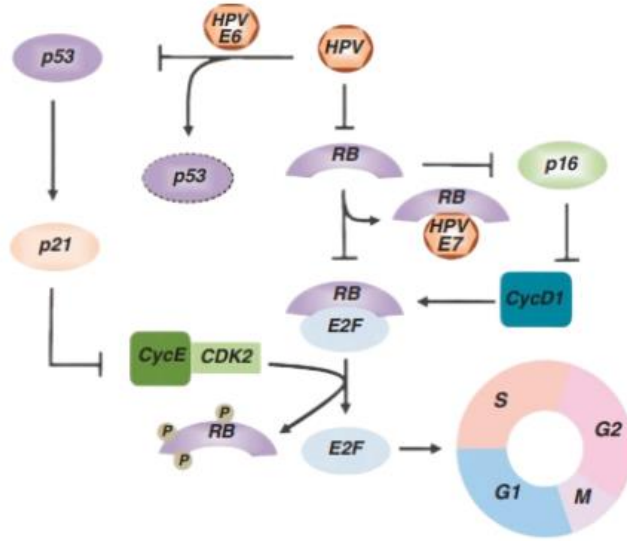
Tablo 3. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda servikal intraepitelyal lezyonlar ile ilişkilendirilen risk faktörleri

• Cinsel aktivite • Cinsel partner sayısı • Erken cinsel aktivite (özellikle 16 yaşından önce) • Cinsel yolla bulaşan hastalıklar • Human papillomavirüsü • Herpes simpleks virüs • Chlamydia trachomatis • İlk gebeliğin erken yaşta olması • Doğum sayısı	• Düşük sosyoekonomik sınıf • Sigara içme • İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) • Herhangi bir nedenden kaynaklanan bağışıklık sistemi baskılanması • Vitamin eksiklikleri • Son Pap smear testi yapılan tarih aralığı • Oral kontraseptif kullanımı
---	---

2.4.5 Patogenez

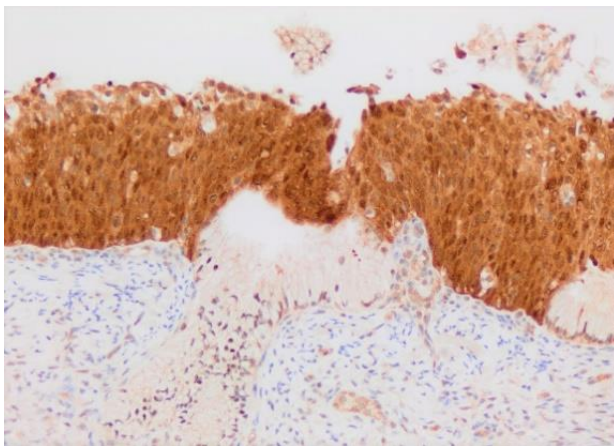
Skuamöz intraepitelyal lezyon gelişimi için, HPV DNA'nın varlığı gerekli ancak yeterli değildir, çünkü birçok HPV enfeksiyonunda lezyon morfolojik olarak tespit edilmez. LSIL, matürasyonunu başlatmış hücrelerde HPV enfeksiyonunun etkisi ile ortaya çıkar, HSIL ise, viral olarak yönlendirilen hücrelerin epitel boyunca

klonal proliferasyonu ile kaynaklanır. Viral gen ifadesi, LSIL'de skuamöz diferansiyasyon ile koordinelidir, ancak HSIL'de skuamöz diferansiyasyondan bağımsızdır. HSIL gelişimi ile ilişkilendirilen genetik ve diğer hücresel anormalliklerin başlangıcında HR- HPV tiplerinin viral E6 ve E7 proteinlerinin artmış ifadesi temel bir rol oynamaktadır (26). E6 ve E7 ekspresyonlarının tek başına kanser gelişiminde yeterli olmamaktadır ancak çok aşamalı karsinogenezisin her basamağında etkin olduğu bilinmektedir (27). E6 ve E7 proteinleri, özellikle sırasıyla p53 ve RB1 (pRb) hücre siklus kontrol proteinleri üzerinde esas etkilerini gösterir. E6, p53'e bağlanarak p53'ün ubiquitin bağımlı bir yol aracılığıyla hızlı proteolitik yol ile parçalanmasına neden olur ve apoptozu engeller. E7'nin pRb ile etkileşimi, HR-HPV'lerle enfekte lezyonlarda belirgin bir şekilde p16 protein ekspresyonunun artmasından sorumludur. CDKN2A gen ürünü olan p16INK4A retinoblastom proteinini fosforile eder ve CDK4 ve CDK6'yı inhibe etmektedir. p16INK4A ile pRb arasında karşılıklı olarak birbirlerinin sınırlandıracak bir ilişki göstermektedir. Normal hücrelerde, CDK4 ve CDK6 aktivitesini kontrol eden p16INK4A gibi pek çok regülatör protein vardır. p16INK4A proteini birçok kanser tipinde gen delesyon ve hipermetilasyonları ile ekspresyonları azalmış veya kaybolmuştur. Ve bu sayede CDK4 ve CDK6'nın aktivitesinde artışa yol açar ve pRb inaktive olur. HPV ile enfekte insan hücrelerinde ise HPV genomu integre olduktan sonra E6 ve E7 proteinlerinde artış olur. pRb proteini E7 indükleyici ubiquitin bağımlı protein degradasyonu ile azalmaktadır. pRb'nin düzeyinin düşmesi ile p16 üzerinde inhibitör etkisi azalmaktadır (27). E7 proteini, pRb tümör baskılayıcı proteine bağlanmak için E2F transkripsiyon faktörü ile rekabet etmektedir, böylece E2F'yi yerinden çıkarır. E2F, hücre döngüsünde G1'den S fazına ilerlemeden sorumlu genleri aktive eder; bunlar arasında siklin A, E ve DNA polimeraz yer alır. Bu durum, kontrol noktalarının ve düzenleyici yolların devre dışı bırakılmasına neden olur ve nihayetinde hücresel proliferasyonu ve dönüşümüne yol açar (Şekil 2) (28).



Şekil 2. Human Papillomavirüs genlerinin temel özellikleri (28)

LR-HPV subtiplerine ait E7 proteinleri p16 aşırı ifadesine yol açmamaktadır. Çünkü HR-HPV tipleri tarafından üretilen E6, E7 proteinleri, LR-HPV tipleri tarafından kodlananlara kıyasla daha yüksek affinite ile bağlanırlar. Bu da LR-HPV tipleri ile enfekte lezyonlarda blok tipi p16 pozitifliğinin olmamasını açıklar (Şekil 3) (29). HSIL'lerin, skuamokolumnar birleşkede bulunan hücre tipinden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür (30,31). Ancak, bunların metaplastik epitel kaynaklı olabileceği alternatif görüşünü de destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (32).



Şekil 3. HSIL'da p16 immünohistokimyası ile "blok tipinde" pozitiflik

2.4.6 Histopatoloji

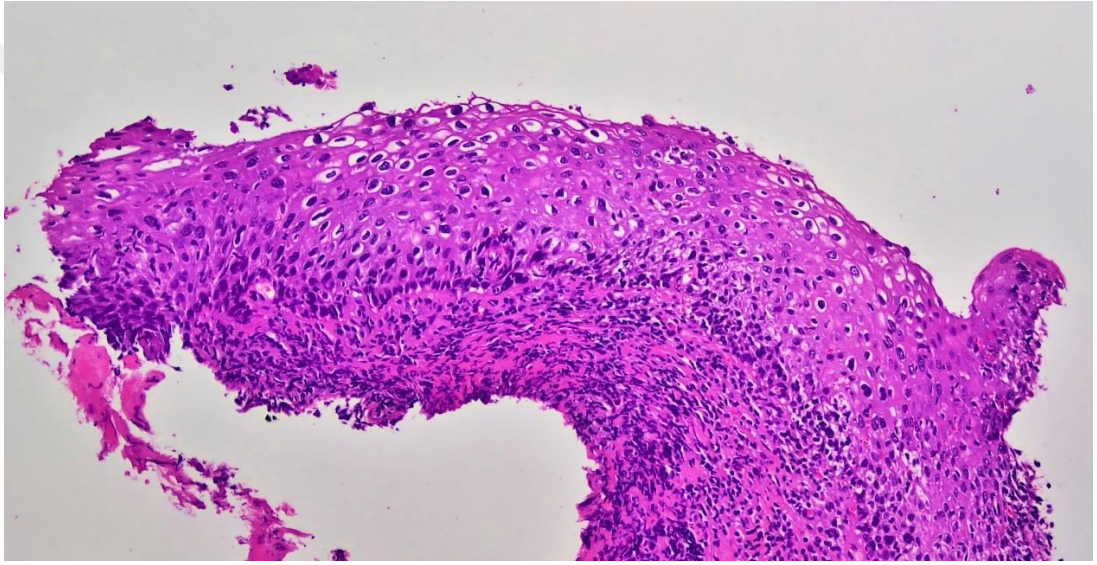
"LSIL" ve "HSIL" serviksten alınan hem doku hem de sitoloji örneklerinde kullanımı tercih edilen terimlerdir. Ve bir önceki üç aşamalı sistemle karşılaştırıldığında, iki aşamalı sistemin tercih edilmesinin nedeni hem tekrarlanabilirliğinin yüksek olması hem de HSIL grubunda CIN 2 ve CIN 3 lezyonlar için prognoz ve tedavide değişiklik olmaması nedeniyledir.

-LSIL: Epitel alt üçte birinin, genellikle atipik mitozlar olmaksızın mitotik aktivite gösterebilen bazal/parabazal benzeri hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Aynı zamanda matürasyonun belirgin özelliklerini koruyarak koilositik atipi de sergiler. Epitel üst 2/3 kısımdaki hücreler, parabazal/bazal morfolojinin kaybı gösterirken, artmış sitoplazma ve nükleer irileşme devam eder ve böylece nükleus/sitoplazma oranı yüksektir. Çekirdeklerde hiperkromazi, nükleer membran düzensizlikleri izlenir ve binükleasyon veya multinükleasyon gösterebilirler. Özellikle bu nükleuslar belirgin bir şekilde atipik olabilir ve LSIL'da epitelin en üst tabakalarına kadar ulaşabilir, ancak bu bulgu, hala önemli miktarda sitoplazma mevcut olduğu sürece HSIL tanısı koydurmaz. Atipik hücreler, nükleuslar etrafında koilosit benzeri bir boşluğa sahiptir. Bunlar genellikle düzensiz, iyi sınırlı, yoğun bir sınıra sahiptir ve bu özellik glikojen açısından zengin olan reaktif psödo-koilositten ayırt etmeye yardımcı olur (33). Koilositozis genellikle en belirgin olarak epitelin üst üçte bir kısmında olsa da daha alt tabakalarında görülebilir (Şekil 4).

LSIL, morfolojik olarak benzer durumlardan ayırt edilmelidir. İlk olarak, reaktif veya inflamatuvar özellikler sergileyen olağan skuamöz epitel, LSIL'yi taklit edebilir. Bu durumda LSIL tanısı bilinen bir problem oluşturmaktadır. LSIL olarak tanı konulan biyopsilerin %50'sinden fazlasında HPV RNA gösterilememekte ve daha sonra benign/reactive olarak yeniden sınıflandırılabilir (34,35). p16 immünohistokimyası, çoğu LSIL'da negatif olmasından dolayı normal skuamöz epitelden ayırımında bir işlevi yoktur; ancak doğrudan HPV testi (HPV RNA in situ hibridizasyonu) gerekli durumlarda bilgi sağlayabilir (34).

İkinci olarak, özellikle HSIL (CIN 2) ile LSIL (CIN 1) ayrımı güçtür uzman patologlar arasında anlaşmazlık bulunabilir (35). LSIL (CIN 1) ile karşılaştırıldığında, HSIL (CIN 2), bazal/parabazal morfolojinin ve mitotik aktivitenin epitel alt üçte birinden yukarı uzandığını gösterir. Ancak ayırım tanjansiyel kesitlerde veya kısmi epitel dökülmesine sahip vakalarda zor olabilir.

HSIL'lar neredeyse her zaman “blok tipi” p16 boyamasını gösterir, aynı zamanda LSIL'ların bir kısmı da bu boyamayı gösterebilir. Ancak LSIL’da sıklıkla p16 ile negatiflik veya yamasal pozitiflik izlenmektedir. HSIL olasılığı “blok tipi” p16 boyanmasının olmadığı durumlarda oldukça düşüktür. Belirsiz morfolojik durumlarda HSIL şüphesi varlığında, özellikle genç kadınlarda “blok tipi” p16 boyanmasının olmaması durumunda HSIL ekarte edilebilir (36). Ayırıcı tanıda kullanılan bir diğer İHK’sal marker olan Ki67 ile bazal tabakada artmış ancak orta tabakaya ulaşmayan pozitiflik görülmesi LSIL tanısını desteklemektedir. Ancak orta ve üst tabakalara ulaşan Ki67 pozitif hücre görülmesi halinde HSIL tanısını destekler (Şekil 5).



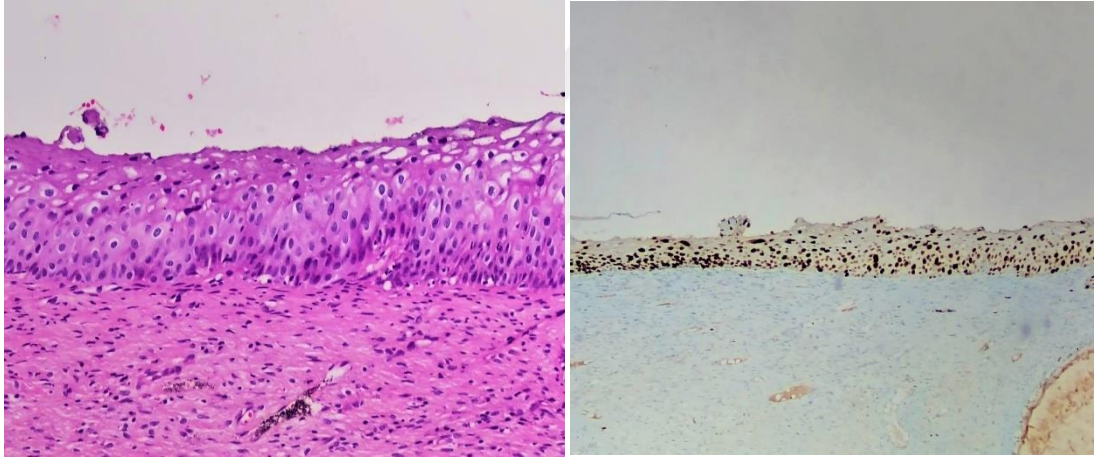
Şekil 4. LSIL’da koilositik değişiklikler

-HSIL: HSIL (CIN 2), tam kat nükleer atipi (hiperkromazi, kaba kromatin, düzensiz kontur), artmış nükleus/sitoplazmik oran ve mitotik aktivitede artış gösterir; ancak en üstteki hücre tabakasında nükleus/sitoplazmik oran korunmaktadır. Bu durumda epitelin alt üçte ikisine ait bulgular sergiler (Şekil 5). HSIL (CIN 3), en üst ve en alt epitel tabakaları arasında matürasyonda belirgin bir fark söz konusu olmaksızın tam kat bazal/parabazal tip atipi izlenmektedir (Şekil 6). Hem HSIL (CIN 2) hem de HSIL (CIN 3), epitelin tümünde veya yüzeyden daha derin bölgelerde, dağınık yerleşen atipik mitotik figürler bulundurulur.

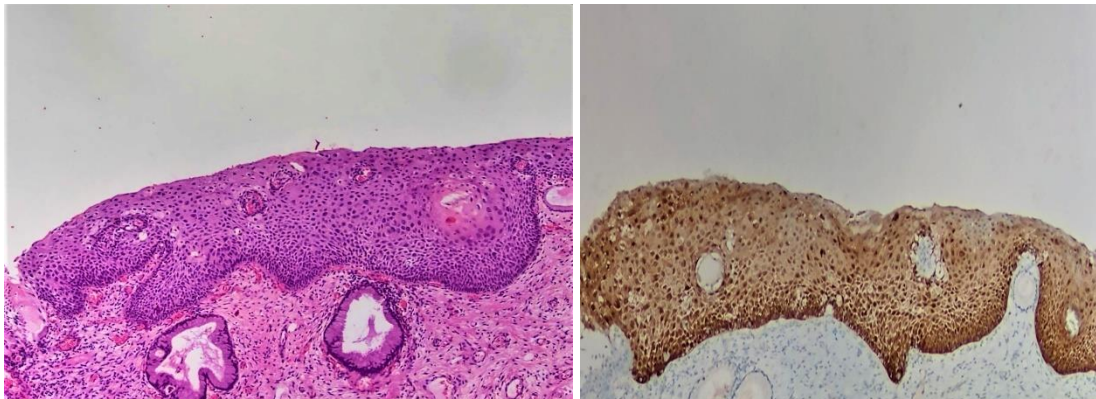
HSIL’ın bilinen paternleri arasında flat HSIL (37), keratinize HSIL, pleomorfik HSIL (38) ve papiller HSIL bulunmaktadır. Genellikle flat HSIL 10 hücre kalınlığından daha incedir. Keratinize HSIL, tipik bazaloid HSIL’den farklı

olarak, belirgin keratinizasyon göstererek ve LSIL'ın koilositozisi olmaksızın daha yüzeyel diferansiyasyon gösterir.

HSIL (CIN 2) ve HSIL (CIN 3) arasındaki ayrımı yapmak güç olmakla birlikte birçok CIN 2 vakası da yeniden incelemede CIN 1 olarak sınıflandırılabilir (35,39). LSIL (CIN 1) / HSIL (CIN 2) ayırıcı tanısında gerçekleşen hatalar daha fazla klinik öneme sahiptir. Ancak fertilitiyi korumak amacıyla CIN 2'yi daha az agresif bir şekilde tedavi etmeyi düşünen bazı klinik uzmanlar da bulunmaktadır. Klinik olarak bir diğer tanı zorluğu, atrofi ve/veya immatür metaplazi özelliklerini sergileyen durumlarda ortaya çıkar. Bu benign değişiklikler, HSIL'ı taklit ederler. HSIL için düşünülebilecek en önemli ayırıcı tanı skuamöz hücreli karsinomdur. Ekspansif gland tutulumu olan, nekroz/keratinizasyon olup olmamasına bakılmaksızın, karsinom açısından dışlanmalıdır (40).



Şekil 5. HSIL (CIN 2) ve immünohistokimyasal Ki67 ile orta tabakalara varan pozitiflik



Şekil 6. HSIL (CIN 3) ve immünohistokimyasal p16 ile “blok tipinde” pozitiflik

2.4.7 Prognoz

LSIL'lerin büyük çoğunluğu (~%90), biyopsi sonrasında genellikle bir yıl içinde, ek müdahale gerekmeden gerileme eğilimindedir. Ayrıca, LSIL'lerin yaklaşık %10'u (genellikle HPV16 enfeksiyonu içeren vakalar) sonraki HSIL gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu vakalar lezyonların muhtemelen ilerleme gösteren bir öncü lezyon ile biyopsi sırasında HSIL'ın örneklenmediği durumlarda görülmektedir. İmmünsüpresyon ve sigara kullanımı LSIL ilerlemesinde risk faktörüdür. Şu ana kadar LSIL'ın ilerlemesini öngören belirteç bulma çabaları başarısız olmuştur. Ayrıca, vakaların yüzde 25 ila yüzde 30'unda alınan biyopsinin, lezyonun tamamının çıkarılmasına sebep olması veya lezyonun gerilemesi nedeniyle klinik kullanım için böyle bir belirtecin bulunması zordur. Çalışmalar, tanı değeri olmasına rağmen, p16'nın, LSIL'dan HSIL'a ilerleyecek vakaları belirlemede tekrarlanabilir öngörü değerine sahip olmadığını göstermiştir (41,42). CK7 immünohistokimyasal belirtecinin pozitifliği ile ilişkilendirilen risk artışının nispeten düşük olması ve tüm ilerleme gösteren vakaları tespit edememesi nedeniyle klinik kullanımı önerilmemektedir (43,44).

HSIL'ın regresyonu veya LSIL'a gerileme olasılığının az olduğu belirlenmiştir; hasta yaşına, lezyon büyüklüğüne ve HPV tipine bağlı olarak tahmini regresyon oranları %30 ila %50 arasında değişmektedir, ancak bunları biyopsinin potansiyel terapötik etkisi nedeniyle tespit etmek zordur.

HSIL (CIN 2) lezyonlarının, özellikle genç kadınlarda, regresyon oranları önemli ölçüde daha yüksektir (45). Tedavi edilmemiş HSIL'ın maligniteye ilerleme riski yılda tahmini %0.5-1 olup, 30 yıllık bir süre içinde HSIL (CIN 3) için malignite ilerleme oranı yaklaşık %30'dur (46). Bu da malignite gelişiminde uzun bir sürecin olduğunu düşündürmektedir. Sınırlı veriler, etik dışı bir klinik çalışma olan temel olarak Yeni Zelanda Ulusal Kadın Hastanesi'nde 1965 ve 1974 yılları arasında, tedavi edilmemiş HSIL (CIN 3) vakalarının yaklaşık üçte birinin 30 yıl içinde karsinoma ilerleyeceğini gösteren çalışmadan elde edilmektedir (46).

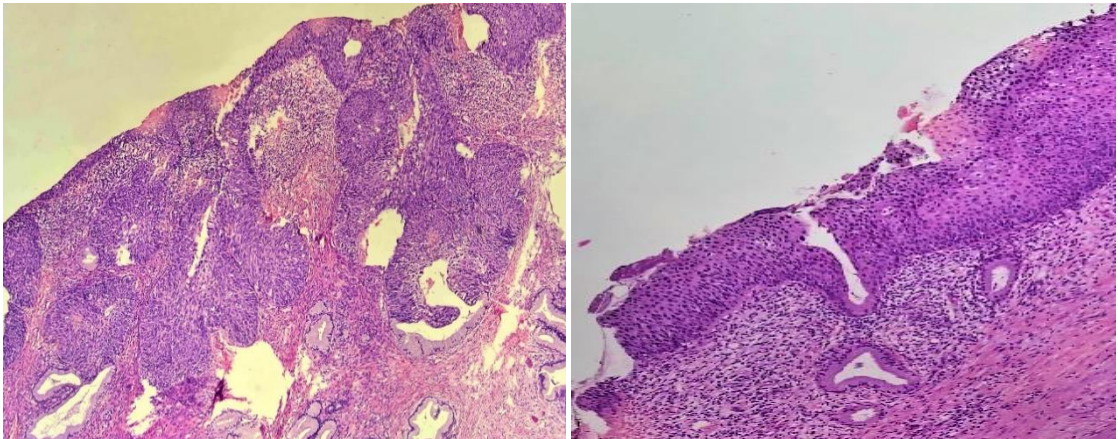
SIL içeren çoğu olgu, kriyoterapi, lazer ablasyon, LEEP veya cerrahi konizasyon gibi yeterli tedavi yöntemleri ile iyileşebilmektedir (47). Lezyonun boyutu (eksizyon/ablasyonun tamamlanma düzeyi ile korele olan) ve HSIL'ın cerrahi sınırlara ulaşıp ulaşmamasına bağlı olarak nüks oranları değişmektedir (48). Tedavi

6-12 ay sonrası ve hatta intraoperatif olarak HPV DNA testi, nüks veya rezidü hastalığın en iyi öngörücüsüdür (49,50).

2.5 ENDOSERVİKAL GLANDÜLER TUTULUM

Endoservikal glandlar, olağan skuamöz epitel altındaki servikal stroma içerisinde bulunmaktadır. Neoplastik lezyonlar bu glandları tutabilir (Şekil 7). Yüksek dereceli SIL'lar bu glandları tutması sonucu invaziv hastalığa benzeyebilir ve invaziv serviks karsinomu olarak yanlış teşhis konulabilir (15). Ayrıca, endoservikal gland tutulumunun prognostik önemi mevcut literatürde belirsizdir. Erkılınç ve ark. (51) endoservikal gland tutulumunun önemli bir prognostik belirteç olmadığını savunsa da Spinillo ve ark. endoservikal gland tutulumunun rezidüel ve rekürren hastalık için değerli bir prognostik faktör olduğunu belirtmektedir (52).

Düşük dereceli serviks lezyonlarında klinik yönetim açısından gerilemesi beklendiği için EGT'nin önemi düşüktür. Endoservikal gland tutulumunun çoğunlukla HSIL ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (5). Ayrıca, endoservikal gland tutulumu hastalığın etkisini arttırmakta ve bu da servikal konizasyon sonrasında cerrahi sınırdaki lezyonun devamına yol açmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada, yüksek dereceli serviks neoplazilerinde konizasyon yapılan hastalarda HPV subtipleri ile endoservikal gland tutulumunun arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.



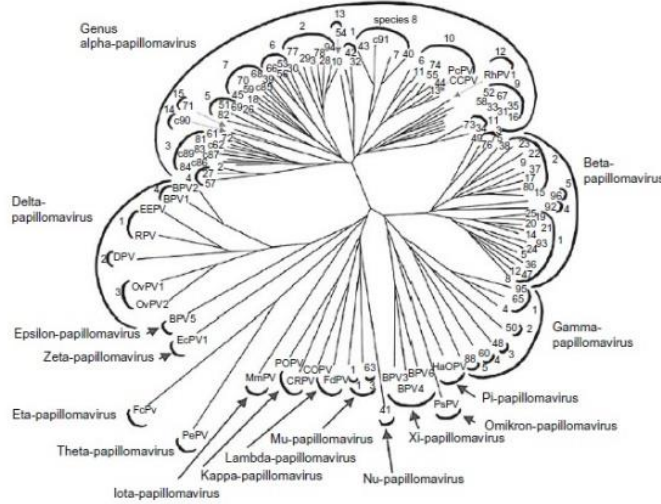
Şekil 7. HSIL'da endoservikal glandüler tutulum

2.6 HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS

1970 yılında, Dr. Harald zur Hausen, HPV ve serviks kanseri arasında bir ilişki olabileceğini öne sürdü. Tıp alanındaki Nobel Ödülü'nü 2018 yılında bu başarı nedeniyle aldı (53,54). Ardından birçok epidemiyolojik, klinik-patolojik ve moleküler çalışma, belirli HPV tiplerinin anogenital kanserlerin ve bu kanserlere öncülük eden lezyonların gelişimi ile ilişkisini buldu ve şu anda yüksek riskli HPV'lerin, çoğu rahim ağzı kanserinin ve bunların öncül lezyonlarının patogeneğinde kritik bir rol oynadığı kabul edilmektedir (55).

Papillomavirüsler, Papillomaviridae ailesi sınıfında yer almaktadır (55). Çift sarmal DNA genomuna sahip olup yaklaşık 8,000 baz çiftinden oluşan onkojenik virüslerdir. 45 ila 55 nm arasında değişen çapta, zarfı bulunmayan, bir viryonu ve 72 kapsomerden oluşan ikosahedral bir kapsidi bulunmaktadır. Papillomavirüsler doğada geniş bir şekilde dağılmıştır ve köpek, sığır, tavşan, kuş, geyik gibi çeşitli türleri enfekte ederler. Yüksek düzeyde tür özgüllüğe sahip olan bu virüsler yalnızca bir türü enfekte ederler. Ancak belirli bir tür içinde birçok papillomavirüs tipi ve alt tipi bulunabilir. Diğer birçok virüsün spesifik viral izolatlarında kapsid proteinlerinin farklı antijenik yapıları olabilirken, papillomavirüslerin kapsid proteinleri yüksek oranda birbirine benzerdir. Örneğin, Bovine Papillomavirus (BPV) kapsid proteinlerine yönlendirilen antikorlar çapraz olarak Human papillomavirüsleri kapsid proteinlerine de tepki verebilir (56).

Papillomavirüslerin tüm viral genomik dizisine göre veya belirli subgenomik segmentlerini karşılaştıran filogenetik algoritmalar temelinde sınıflandırması yapılmaktadır. Şu ana kadar filogenetik sınıflandırmalarda 118 farklı tip papillomavirüs bulunmaktadır (Şekil 8) (57). Alfa-papillomavirus cinsine dahil olan Human papillomavirüsleri, "türler" veya "kladlar" olarak adlandırılan bir dizi yakından ilişkili gruplamayı içerir. Bu gruplamalar arasında en önemlileri, HPV 16'nın prototip virüs olarak bulunduğu A9 kladı ve HPV 18 ve 45'in bulunduğu A7 kladıdır.



Şekil 8: Papillomavirüslerin filogenetik sınıflandırması (15)

Papillomavirüsler, kökenlerine göre, bulunan türde genetik ilişkisine göre, doku tutulumlarına ve oluşturdukları lezyonlara göre sınıflandırılmaktadırlar (58). Oluşturdukları lezyonlara göre HPV'ler dört gruba ayrılırlar (Tablo 4):

- 1- Mukokutanöz grup (oral mukoza ve deri tutulumu olanlar)
- 2- Epidermodisplazi grup (nadir görülür, hücrel immün sistemin genetik bir bozukluğuna bağlı, HPV ile birliktelik gösteren güneş ışınlarıyla skuamöz hücreli karsinoma dönüşebilen epidermodisplazi verrüsiformis)
- 3- Anogenital grup (40'tan fazla HPV tipi bulunur. Bunlardan 20 tanesi kanser oluşumuna sebep olmaktadır)
- 4- Ungula ile ilişkili grup

Tablo 4: Yaygın HPV tipleri ve sebep oldukları hastalıklar

HPV tipleri	Lezyon
Mukokutanöz grup	
1	Verruca plantaris
2,4	Verruca vulgaris, verruca plantaris
3,10,28	Verruca plana
7	Butcher's warts (kasap siğili)
13,32	Fokal epitelyal hiperplazi (oral)
26,27	Verruca vulgaris (immünsupresyon)
29,38	Verruca vulgaris
36	Aktinik keratoz
37	Keratoakantoma
41	Skuamöz hücreli karsinom (SHK)
Epidermodisplazia verrüsiformis	

5,8,9,12,14,15,17,19,20,36, 47,49	Macular warts
Genital lezyonlar	
6,11	Condyloma accuminata, respiratuar papilloma
16,31,33,34,35	Servikal intraepitelyal lezyon (SIL), SHK
18	SIL, SHK, adenokarsinom
39,45,56,58,59,61,66,68,72	SIL, nadiren SHK
40,51,52,53,54,70	SIL
42,43,44	Penil lezyon, LSIL (low grade SIL)
	LSIL, genellikle HSIL (high grade SIL)

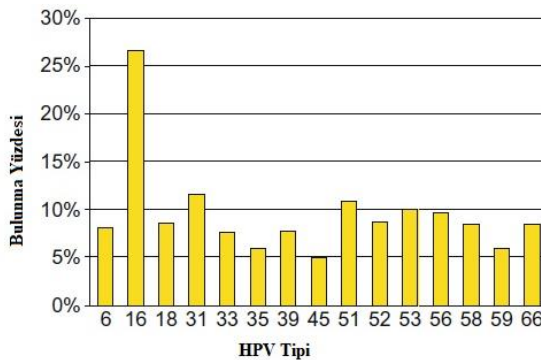
HPV'nin anogenital bölgeyi enfekte edebilen 40'tan fazla tipi bulunmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından, serviks ve anogenital kanserlerle ilişkilerine dayanarak, 13 anogenital HPV tipi, onkojenik olarak sınıflandırılmıştır. Bunlar, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 66'dır (55) (Tablo 5).

Tablo 5. Anogenital Human papilloma virüsünün yaygın türlerinin onkogenik riski (15)

Düşük onkojenik risk	6, 11, 42, 43, 44, 53
Yüksek onkojenik risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66
Belirsiz onkojenik risk	26, 68, 73, 82

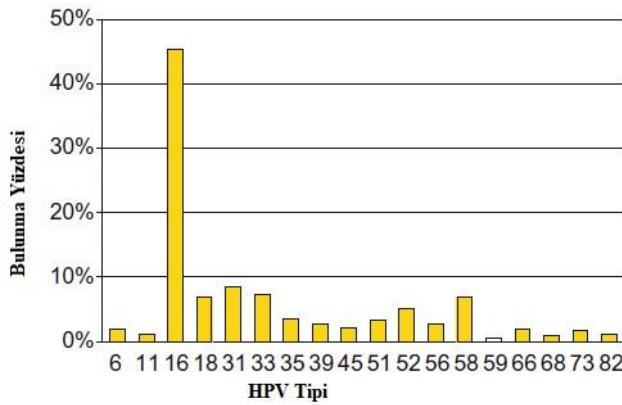
HPV pozitif vakaların %26'sında bulunan HPV 16 en yaygın genotiptir (Tablo 6). HPV tiplerinden sırasıyla 31, 51 ve 53 ise lezyonların yaklaşık %10-12'sinde bulunan diğer yaygın tiplerdir. HPV 16, Afrika'dan görülen lezyonlarda daha az bulunuyorken, HPV 18, Avrupa veya Latin Amerika'da görülen lezyonlara kıyasla Kuzey Amerika'da daha sık bulunmaktadır.

Tablo 6. LSIL'de anogenital HPV tiplerinin prevalansı (15)



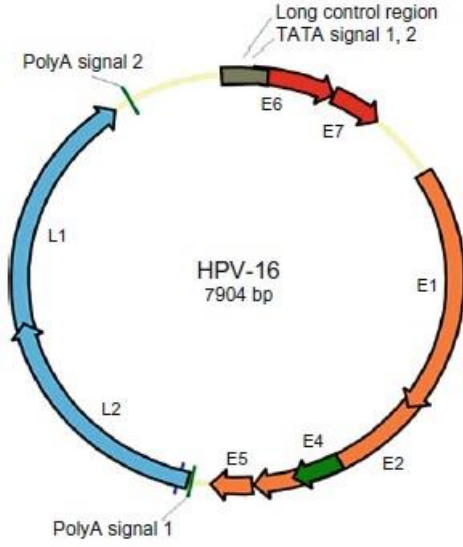
Birçok çalışmada, LSIL'in aksine, HSIL olgularının neredeyse yarısında HPV 16 ile ilişkisi bulunmuştur. Farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda sitolojik ve histolojik olarak tanı konmuş HSIL'deki HPV 16'nın yaygınlığının %30 ila %70 arasında değiştiği gösterilmiştir (59,60). Son dönemde yapılan HPV'nin HSIL'deki dağılımıyla ilgili bir meta-analiz, lezyonların %45.3'ünde HPV 16'nın, %6.9'unda HPV 18'in ve %8.6'sında HPV 31'in bulunduğunu belirtmiştir (Tablo 7). HPV 16 ve 18, HSIL lezyonlarının %52'sinde bulunmuştur. HPV tiplerinden 31, 33, 58 ve 52, HSIL'de bulunan diğer yaygın tiplerdir. LSIL'e kıyasla, HSIL'de daha az sıklıkla birden çok HPV tipi bulunmaktadır (60).

Tablo 7. HSIL 'de anogenital HPV tiplerinin prevalansı (15)



2.6.1 Human Papillomavirus'un Genomik Organizasyonu

Farklı HPV tiplerinin genomik organizasyonu birbirine benzemektedir. Viral genom uzun kontrol bölgesi, erken bölge ve geç bölge olarak üç bölgeye ayrılabilir (Şekil 9). Uzun kontrol bölgesi, konak hücre nükleusunda gerçekleşen viral replikasyonu düzenlemede ve erken bölgedeki gen ekspresyonunda önemli olan viral genomun kodlanmayan bir bölgesidir. Erken bölge, viral yaşam döngüsünün erken aşamalarında transkribe edilen ve özellikle viral replikasyonda önemli olan proteinleri kodlar. Öte yandan, geç bölge, viral yaşam döngüsünün sonraki aşamalarında üretilen viral yapısal proteinleri kodlar. Skuamöz displazi gelişen hastalarda terapötik olarak HPV aşılarının kullanılmasına hakkında yapılan çalışmalarda E5, E6 ve E7 proteinleri hedef alınmıştır (Tablo 8).



Şekil 9. HPV'nin genomik organizasyonu (15)

E6, p53'e bağlanabilir ve p53'ün ubiquitin bağımlı bir yol aracılığıyla hızlı proteolitik parçalanmasına neden olarak apoptozu engeller. E7, retinoblastoma (Rb) gen ürünü ile birlikte diğer "Rb benzeri proteinlere" bağlanır. E7'nin Rb'ye bağlanması, bu endojen tümör baskılayıcıların hücre çoğalma inhibe edici işlevini engeller. Hücreler içinde E6 ve E7'nin aşırı ifadesinin sonucu olarak, sınırsız hücre çoğalması ve apoptozun engellenmesi oluşmaktadır.

Tablo 8: Human papillomavirüs genlerinin temel özellikleri

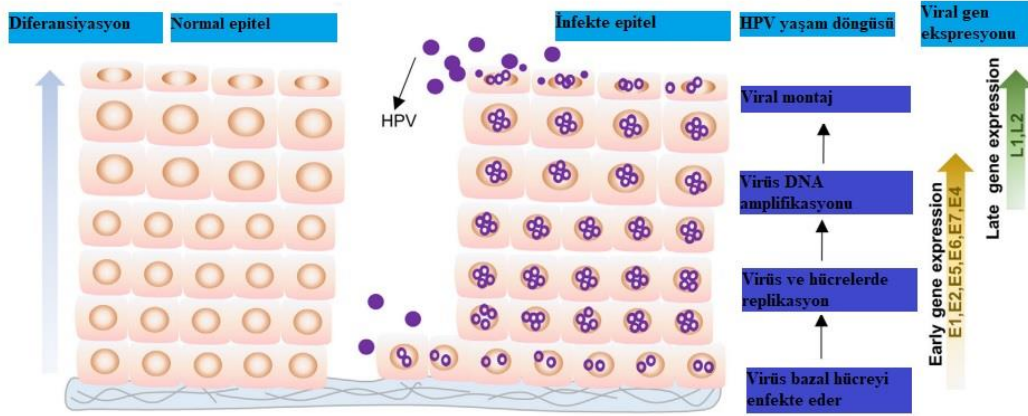
HPV genleri	Fonksiyonları
E1 ve E2	DNA replikasyonu ve HPV'nin transkripsiyonu
E3	P53 geni stabilitesini teşvik eden E6-AP regülasyonuna dahil olan ubiquitin ligazı transkribe eder.
E4	Matürasyonu ve viral partikül serbest salınımını sağlar.
E5	Kısa transmembran proteini kodlar, PDGF ve EGF gibi sellüler proteinlerin aktivitesini modüle eder.
E6 ve E7 (LCR)	Direkt olarak hücre proliferasyonu, transformasyon ve immortalizasyon ile ilgili iki viral onkoproteini kodlar.
L1 ve L2 (Geç bölge)	Viral DNA'nın virion içinde birleştirilmesine katkıda bulunur.

2.6.2 Human Papillomavirus Yaşam Siklusu

HPV yaşam döngüsü tam olarak karakterize edilmemiş olmasına rağmen, sürecin genel hatları bilinmektedir. HPV enfeksiyonunun başlangıç noktasının, muhtemelen epitel defektleri aracılığıyla ulaşan HPV'nin bazal hücreler veya immatür skuamöz epitelin 'bazal benzeri' hücreleri olduğu düşünülmektedir. Bazal tabakadaki lokalizasyon, bazal hücrelerde HPV için özel reseptörlerin bulunmasından kaynaklanabilir.

HPV bazal hücrelere girdikten sonra, iki farklı biyolojik durumda hücreler içinde var olabilir. Birincisi, HPV DNA'sının bazal hücrelerde bulunmaya devam ettiği ancak bulaşıcı virionların üretilmediği latent bir enfeksiyon olarak adlandırılabilir. Genellikle latent enfeksiyonlarda, HPV genomunun küçük bir kopya sayısı nükleusta serbest bir dairesel formda, bir episom olarak adlandırılan bir şekilde kalır. Epizomal DNA'nın latent enfeksiyonlarda replikasyonu, epitel hücrelerinin replikasyonu ile sıkı bir ilişki içindedir ve sadece konak hücrenin kromozomal DNA'sının replikasyonu ile birlikte harekete geçer. Latent enfeksiyonlarda tam viral partiküllerin üretildiği varsayılmadığından, bir HPV enfeksiyonunun karakteristik hücresel etkileri mevcut değildir ve HPV yalnızca moleküler yöntemler kullanılarak tanımlanabilir. Latent olarak enfekte epitel, morfolojik anormallik göstermez.

Diğer HPV enfeksiyon biçimi, prodüktif viral enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlarda, viral DNA replikasyonu konak kromozomal DNA sentezinden bağımsız olarak gerçekleşir. Bu bağımsız viral DNA replikasyonu büyük miktarda viral DNA üretir ve bulaşıcı virionlara neden olur. Viral DNA replikasyonu, stratifiye skuamöz epitelin başlıca orta ve üst tabakalarında başlıca gerçekleşir. Virüsle enfekte epitel hücreleri olgunlaştıkça ve epitel yüzeyine doğru hareket ettikçe, epitel tarafından üretilen hücre kaynaklı, diferansiyasyon spesifik transkripsiyon faktörleri, viral kapsid proteinlerinin üretimini uyarır (Şekil 10). Bu, büyük miktarda sağlam virionların oluşmasını sağlar ve hem sitolojik hem de histolojik olarak tespit edilebilen HPV'nin karakteristik viral ilişkili etkilerini üretir (15).



Şekil 10: Human Papillomavirüs yaşam siklusu

2.6.3 Human Papillomavirus Tanı Yöntemleri

HPV enfeksiyonlarının tanısı multidisipliner bir çalışma ile konulabilir. Makroskopik görünür lezyonlarda, sitolojik ve moleküler yollarla saptanabilen hücresel değişiklikler ve HPV'nin varlığını göstermek önemlidir. HPV enfeksiyonları sıklıkla klinik belirti vermeden, latent veya subklinik enfeksiyon şeklinde seyreder. Bu nedenle en çok virolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Sitolojik değerlendirme ise rutinde en sık kullanılan tanı yöntemidir.

HPV tanısında direk hibridizasyon yöntemleri (Southern blot, dot blot, in situ hybridization), sinyal amplifikasyon testi (HCII) ve nükleik asit amplifikasyon (PCR) testleri olmak üzere 3 ana yöntem bulunmaktadır. HPV DNA'yı göstermek için PCR en iyi ve en sensitif tanı yöntemidir.

2.6.3.1 Sitoloji

HPV enfeksiyonlarının tanısında günümüzde de halen kullanılan histolojik incelemede Papanicolau boyası ile hazırlanan servikovajinal smear preparatlarında viral sitopatik etkiye bağlı koilositoz varlığının gösterilmesi esasına dayanmaktadır. Pap smear olarak bilinen bu yöntemin duyarlılığı düşüktür (61).

2.6.3.2 Seroloji

HPV kapsid antijenlerinin doku kesitleri veya sürüntü örneklerinde bütün HPV tipleri arasında reaksiyon veren cinse özgü antiserumların kullanılması ve

saptanması ile gerçekleşmektedir. Serolojik testler HPV tip spesifik IgG antikorunun pozitifliğinin yıllarca saptanması nedeniyle akut veya geçirilmiş enfeksiyonların saptanmasında uygun değildir (62). Serolojik testler bölgeye spesifik değildir. Oral kavite dışındaki herhangi bir bölgenin HPV enfeksiyonunda yüksek düzeyde bulunabilmektedir. Bu durum tekniğin spesifitesini negatif yönde etkiler (63).

2.6.3.3 Hücre Kültür

Hücre kültüründe HPV üretilmez.

2.6.3.4 Moleküler Yöntemler

Viral nükleik asitin saptanması işlemidir.

2.6.3.4.1 İn situ Hibridizasyon

HPV antijenleri veya nükleik asitlerinin (DNA veya mRNA (Messenger Ribonükleik asit)) parafinize doku örnekleri ve smear preparatlarında spesifik problemler ile birleşmesi yöntemidir. HPV DNA, Southern blot (SBH), Dot-blot (DBH) ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile de tespit edilebilmektedir (64). İntranükleer HPV varlığının saptanabilmesi ISH'nin en önemli avantajıdır. Bu yöntemin spesifitesi %100'dür. Ancak sensitivitesi (%86) düşüktür.

Ayrıca önemli sınırlayıcı teknik etkenleri, nükleik asit kaybının görülebmesidir. ISH'nin immünohistokimyasal yöntemle üstünlüğü ise latent enfeksiyonların da saptanması ve immünohistokimyasal yöntemle oranla daha hassas olmasıdır (64). Bununla birlikte ISH'da integre DNA'nın varlığını gösteren nükleer punktat sinyali, HPV ile malign transformasyon ilişkisini göstermede kullanışlı bir biomarker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (65,66).

2.6.3.4.2 Sinyal Amplifikasyon Testi

Hybrid capture I ve II (HC I ve HC II) olmak üzere iki tipi vardır. Ancak günümüzde onay almış olan HC II testi en sık kullanılır. HC II testi, HC I testine göre daha yüksek sentivite göstermekte olup ve spesifitesi de yükselmiştir.

HC II testi solüsyon bazlı hibridizasyona dayanan sinyal amplifikasyon testidir. Bu testte HPV'nin 13 adet yüksek riskli (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) ve 5 adet düşük riskli (6, 11, 42, 43, 44) DNA'sı genomik sırasına komplementer iki ayrı RNA probları kullanılmaktadır. İki ayrı RNA probları deneyde ayrı ayrı kullanılmaktadır. Bu DNA-RNA hibridleri monoklonal antikorlarla yakalanıp antihibrid antikorları ile saptanırlar.

HC II yöntemi örnekteki HPV DNA'nın yüksek veya düşük risk grubunda yer aldığını göstermektedir ve özel HPV tipi hakkında bilgi vermez. Bu yöntemin kullanımının kolay olması ve laboratuvarlar arası uyumu nedeniyle avantajlıdır. Ayrıca PCR gibi hedef amplifikasyon yöntemine dayanmadığından çapraz kontaminasyon riski düşüktür(64,67–69). Yeni bir prototip olarak HC II testine benzeyen ve HPV DNA ile hibride olan aynı RNA probların kullanıldığı Hybrid Capture III (Digene) testi geliştirilmiştir. HC II'ye göre sensitivitesi yüksek olarak bulunmuştur (64,68).

2.6.3.4.3 Nükleik asit amplifikasyon testi

Hedef amplifikasyon testlerinden en sık kullanılan ve en sensitif olan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)'dur. HPV DNA'nın küçük parçalarını dahi amplifiye edebildiğinden daha az doku ve hücre örneklerinden ya da daha az viral kopya sayısı ile test yapılabilir. 1 saat içinde hedef DNA dizisi yaklaşık milyonlarca kez çoğaltılabilir.

PCR'ın 2 ana tipi olan tip spesifik ve konsensus testler bulunmaktadır. Tip spesifik testte tek bir HPV genotipinin amplifikasyonu gerçekleştirilmektedir (70).

HPV tiplerinin büyük bir kısmını tanımlamada ise konsensus testler kullanılır. Konsensus primerler farklı tiplerin belirli bölgelerini hedef alır. HPV'nin korunmuş bölgesi olan L1 geninin bir bölgesini hedef alan primer testler bunun için daha çok kullanılmaktadır. Neredeyse tüm HPV tipleri bu yöntemle tek bir PCR yöntemi ile saptanabilmektedir. Bu nedenle HPV tiplerinin tanısı için PCR amplifikasyonundan sonra mikropakta hibridizasyon (PCR-ELISA) ve Line Prob Assay (LIPA) gibi alternatif sistemler kullanılmaktadır (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Etik kurul onayı 14.12.2023 tarihinde ve 2023-307 sayılı kurul toplantısında, 17/12 karar no ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verildi.

3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında LEEP işlemi uygulanmış olup servikal intraepitelyal lezyon (SIL) tanısı alan ve human papillomavirus pozitifliğine sahip 246 adet vaka arşivimizde tarandı.

Olgulara ait yaş, konizasyon materyali boyutları, materyal bütünlüğü gibi bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Human papillomavirus sonuçları hastane sisteminde bulunan hastalara ait servikal smear örneklerine yapılan test sonuçlarından elde edildi. Kliniğimiz arşivinde bulunan H&E (Hematoksilen-eozin) preparatları incelendi. H&E preparatları bulunamayan 1 adet vaka, tespit ve takip artefaktı içeren 20 adet vaka, oryante olunamayan ve kadran bilgisi verilmeyen 39 vaka çalışmadan çıkarıldı.

Servikal intraepitelyal lezyonu bulunmayan, HPV pozitifliği bulunmayan, dış merkezden gelen konsültasyon vakaları, servikal biyopsi yapılan olgular, skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olgular ve LEEP işlemi uygulanmamış olgular dahil edilmemiştir.

3.3 HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışma grubunu oluşturan 246 olgunun servikal LEEP materyaline ait H&E boyalı preparatları, kliniğimizin lam arşivinden çıkartılarak retrospektif olarak tek bir patolog (A.C.Ç.) tarafından mikroskop başında yeniden incelendi.

Histopatolojik taramada her bir vakanın servikal intraepitelyal neoplazi derecesi, lezyon boyutları, lezyonun bulunduğu kadranlar, endoservikal ve ektoservikal cerrahi sınır tutulumu, endoservikal glandüler tutulum tekrar değerlendirildi.

3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Betimleyici istatistikler; sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-maks değerler) olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun arasında normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem T testi (Independent sample t test), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplardaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişki analizleri için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişki analizleri için Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri $<0,05$ belirlenmiştir.

4. BULGULAR

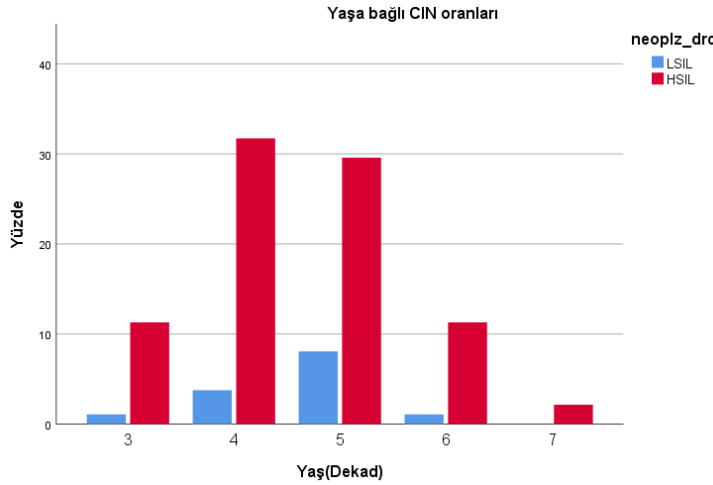
Bu çalışmaya dahil edilen servikal intraepitelyal neoplaziye sahip 186 olgunun tamamı kadın olmakla birlikte yaş ortalama±standart sapma (SD) 40,96±9,11'dir (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş özellikleri

	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS
Yaş	41(22-67)	40,96±9,11

Olgularımızda yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon'un en sık görüldüğü yaş 4. dekad, ikinci sık görüldüğü yaş ise 5. dekad olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşa bağlı CIN oranları



4.1 KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERE AİT TANIMLAYICI BULGULAR

Hastaların ortalama lezyon boyutu 3,89±3,45 mm, ortanca değeri ise 3(0,5-26) olarak saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmaya dâhil edilen hastaların lezyon boyutu özellikleri

	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS
Lezyon boyutu(mm)	3(0,5-26)	3,89±3,45

Lezyonlar incelendiğinde %86'sında yüksek dereceli skumöz intraepitelyal lezyon izlendi (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışmaya dâhil edilen hastaların neoplazi derecelerinin özellikleri

	n	Yüzde(%)
LSIL (CIN 1), n (%)	26	14,0%
HSIL (CIN 2-3), n (%)	160	86,0%

HSIL grubu ikiye ayrıldığında ise %36'sının CIN 2, %50'sinin CIN 3 olduğu belirlendir (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışmaya dâhil edilen hastaların neoplazi derecelerinin özellikleri

	n	Yüzde(%)
CIN 1, n (%)	26	14,0%
CIN 2, n (%)	67	36,0%
CIN 3, n (%)	93	50%

Endoservikal glandüler tutulum vakaların %55,4'ünde olup %44,6'sında yoktur (Tablo 14).

Tablo 14: Vakaların endoservikal glandüler tutulum özellikleri

	n	Yüzde(%)
Endoservikal glandüler tutulum, n (%)		
Var	103	55,4%
Yok	83	44,6%

Lezyonlara ait cerrahi sınır tutulumu incelendiğinde vakaların %54,3'ünde cerrahi sınır tutulumu olmadığı, %45,7'sinde tutulumun olduğu görüldü. Cerrahi sınır tutulumunun en sık %31,2 ile endoservikal taraf cerrahi sınırdaki ve 2. sıklıkla her iki taraf cerrahi sınırdaki olduğu saptanmıştır. En az ektoservikal taraf cerrahi sınırın tek başına tutulumu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışmaya dâhil edilen hastaların cerrahi sınır tutulum özellikleri

	n	Yüzde(%)
Cerrahi sınır tutulumu, n (%)		
Yok	101	54,3%
Var	85	45,7%
Endoservikal	58	31,2%
Ektoservikal	12	6,5%
Her ikisi	15	8,1%

Hastalara ait human papillomavirus enfeksiyon prevalansında en sık görülen ilk 3 HPV tipi sırasıyla 16, 31, 18 olarak bulundu (Tablo 16).

Tablo 16: Çalışmaya dahil edilen hastalarda HPV subtip prevalansı

HPV Tipi	Bulunma Sayısı(n)	Yüzde(%)
HPV 16, n (%)	108	58,1%
HPV 18, n (%)	39	21%
HPV 31, n (%)	52	28%
HPV 33, n (%)	7	3,8%
HPV 35, n (%)	22	11,8%
HPV 39, n (%)	27	14,5%
HPV 45, n (%)	10	5,4%
HPV 51, n (%)	31	16,7%

HPV 52, n (%)	29	15,6%
HPV 55, n (%)	1	0,5%
HPV 56, n (%)	25	13,4%
HPV 57, n (%)	1	0,5%
HPV 58, n (%)	17	9,1%
HPV 59, n (%)	20	10,8%
HPV 66, n (%)	17	9,1%
HPV 68, n (%)	19	10,2%

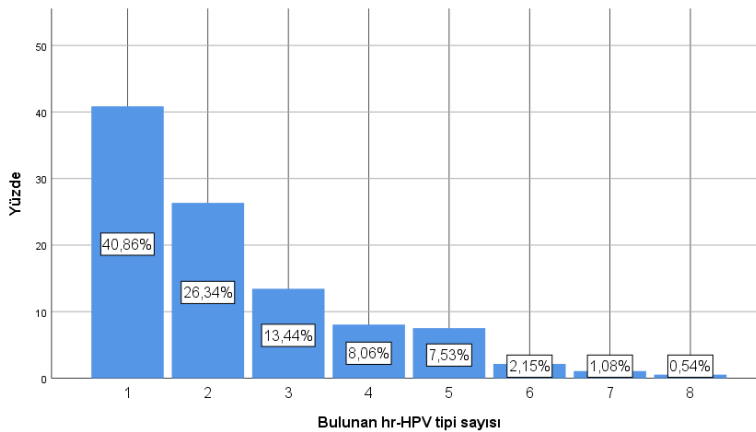
HPV enfeksiyonu subtipleri bulunma durumlarına göre tek ve multipl olarak ikiye ayrıldığında; tek başına bir HPV subtipi bulunma oranı %40,3 iken birden fazla HPV subtipi bulundurma oranı %59,7 olarak bulundu (Tablo 17).

Tablo 17: Çalışma popülasyonunda HPV enfeksiyonu bulunma özellikleri

HPV bulunma durumu	n	Yüzde(%)
Tek	75	40,3%
Multipl	111	59,7%

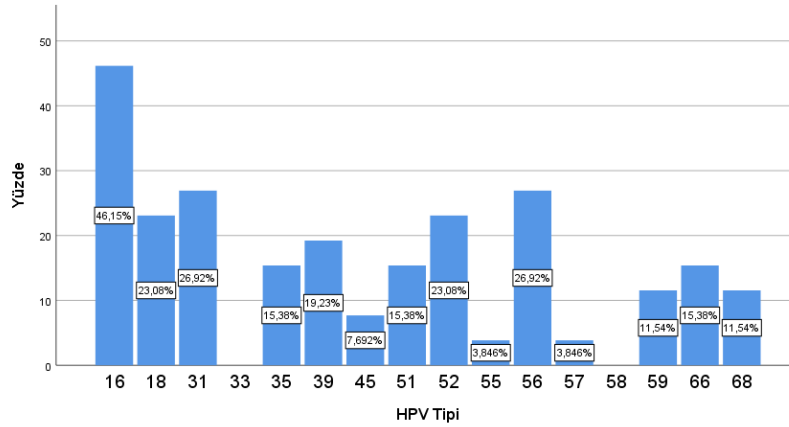
Olgularda HR- HPV tiplerinden sadece tek tip olarak bulunma oranı %40,86 olup, çoğunlukla birden fazla HPV tipi bulunmaktadır (Tablo 18).

Tablo 18: Çoklu HR-HPV bulunduran vakaların oranları



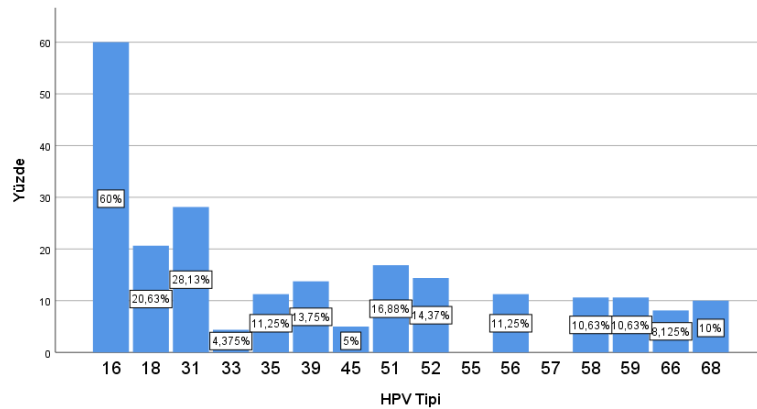
LSIL olan vakalar tek başına ele alındığında HPV tiplerinden en sık görülen tip 16 olup ikinci en sık görülen tipler HPV 31 ve 56 eşit oranda, üçüncü en sık bulunan tipler HPV 18 ve 52 yine eşit oranda bulundu. Tip 33 ve 58 olgulardan hiçbirinde görülmedi (Tablo 19).

Tablo 19: LSIL olarak incelendiğinde HPV subtip oranları



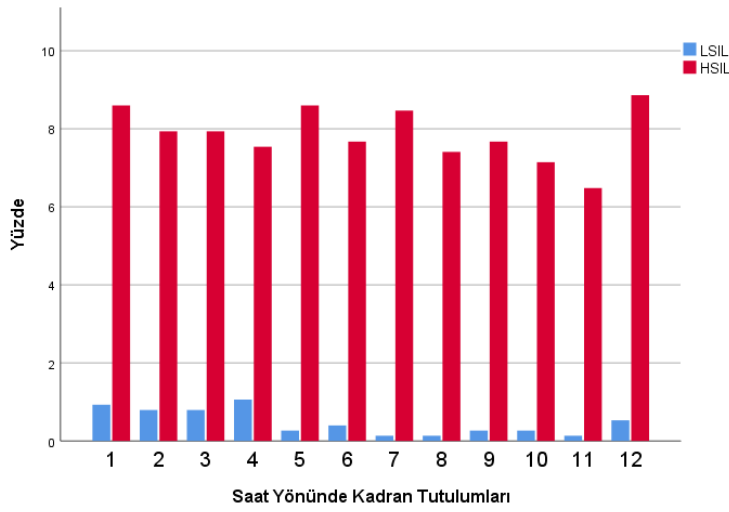
HSIL'lar tek başına ele alındığında ise en sık görülen üç tip benzer şekilde 16, 31 ve 18'dir. Tip 55 ve 57 olgulardan hiçbirinde bulunmamaktadır (Tablo 20).

Tablo 20: HSIL olarak incelendiğinde HPV subtip oranları



Vakalarda kadranlar saat yönüne göre tutulumlarına bakıldığında birbirlerine yakın oranlarda tutulum olduğu bulundu. Kadranların tamamının tutulduğu vaka sayısı ise 9 adettir (Tablo 21).

Tablo 21: Vakalarda tutulan kadran sayısı oranları



4.2 NEOPLAZİ DERECELERİNİN YAŞA BAĞLI İLİŞKİSİ

Servikal intraepitelyal lezyon derecesi ile yaşa bağlı herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22: Çalışmaya dâhil edilen hastaların neoplazi derecelerinin yaşa bağlı ilişkisi

	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	p
CIN 1	41,42±7,54	42(22-55)	0,638*
CIN 2	40,11±9,44	39(22-64)	
CIN 3	41,45±9,32	41(26-67)	

*ANOVA testi

4.3 HPV BULUNMA DURUMU İLE YAŞ İLİŞKİSİ

Yaşa bağlı olarak HPV enfeksiyonlarının tek veya çoklu olma durumlarına bakıldığında anlamlı şekilde 40 yaşın altında daha sık olarak HPV enfeksiyonlarının multipl şekilde görüldüğü belirlendi (**p=0,015**) (Tablo 23).

Tablo 23: Çalışmaya dâhil edilen hastaların HPV bulunma durumları ile yaş ilişkisi

	<40 yaş	≥40 yaş	p
Tek, n (%)	27(31)	48(48,5)	0,015*
Multipl, n (%)	60(69)	51(51,5)	

*Ki-kare testi

4.4 HPV BULUNMA DURUMU İLE NEOPLAZİ DERECEŚİNİN İLİŐKİSİ

Bulunan HPV subtip sayısı ile servikal intraepitelyal neoplazi derecelerinin ilişkisine baktığımızda anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24: Bulunan HPV subtip sayısı ile neoplazi derecelerinin ilişkisi

	1 subtip	2 subtip	≥3 subtip	p
CIN 1, n (%)	11(42,3)	6(23,1)	9(34,6)	0,853*
CIN 2, n (%)	27(40,3)	16(23,9)	24(35,8)	
CIN 3, n (%)	38(40,9)	28(30,1)	27(29)	

*Ki-kare testi

4.5 ENDOSERVİKAL GLANDÜLER TUTULUMUN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE İLİŞKİSİ

Çalışmaya dâhil edilen vakalar endoservikal glandüler tutulumuna göre iki gruba ayrılarak klinikopatolojik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre endoservikal glandüler tutulumuna sahip olan ve sahip olmayan iki grupta yaş ($p=0,173$), Leep materyali en büyük çapı ($p=0,710$), Leep materyali derinliği ($p=0,366$) ve HPV bulunma durumu ($p=0,458$) açısından anlamlı farklılık göstermediği belirlendi (Tablo 25).

Endoservikal glandüler tutulumun neoplazi derecesindeki artışa bağlı olarak anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca endoservikal glandüler tutulum gösteren olgularda cerrahi sınır tutulum da anlamlı şekilde artmaktadır ($p<0,001$). Lezyon boyutu ve tutulan kadran sayısı da arttıkça endoservikal glandüler tutulum artış gösterdi ($p<0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25: Endoservikal glandüler tutulumun klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi

Endoservikal glandüler tutulum			
	Yok (n:83)	Var (n:103)	p
Yaş			
Ortalama±ss	39,95±8,63	41,78±9,45	0,173***
Ortanca (min-maks)	41(22-63)	41(26-67)	
Neoplazi derecesi, n (%)			
CIN-1	26(100)	0(0)	
CIN-2	39(58,2)	28(41,8)	<0,001*
CIN-3	18(19,4)	75(80,6)	
Cerrahi sınırlarda tutulum, n (%)			
Yok	59(58,4)	42(41,6)	<0,001*
Var	24(28,2)	61(71,8)	
Leep materyali en büyük çapı(mm)			
Ortalama±ss	22,97±6,11	22,66±5,07	0,710***
Ortanca (min-maks)	20(10-40)	22(12-35)	
Leep materyali derinliği(mm)			
Ortalama±ss	8,80±3,41	8,38±2,88	0,366***
Ortanca (min-maks)	8(4-20)	8(4-15)	
Lezyon boyutu(mm)			
Ortalama±ss	2,39±1,63	5,10±4,02	<0,001**
Ortanca (min-maks)	2(0,5-9)	4,(0,5-26)	
Kadran sayısı			
Ortalama±ss	2,19±1,60	5,56±3,31	<0,001**
Ortanca (min-maks)	2(1-12)	5(1-12)	

HPV bulunma durumu, n (%)			
Tek	31(41,3)	44(58,7)	0,458*
Multipl	52(46,8)	59(53,2)	

*Ki-kare testi **Mann Whitney U testi ***Tablo 26).

4.5.1 Endoservikal glandüler tutulumun HPV Subtipleri ile İlişkisi

Endoservikal glandüler tutulumun HR-HPV subtipleri ile ilişkisine bakıldığında HPV 16 enfeksiyonunda anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü. HPV 56 ile de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü (Tablo 26).

Tablo 26: Endoservikal glandüler tutulumun HPV subtipleri ile ilişkisi

		Endoservikal glandüler tutulum		p
		Yok (n:83)	Var (n:103)	
HPV-16, n (%)	Negatif	43(55,1)	35(44,9)	0,014*
	Pozitif	40(37,0)	68(63,0)	
HPV-18, n (%)	Negatif	61(41,5)	86(58,5)	0,096*
	Pozitif	22(56,4)	17(43,6)	
HPV-31, n (%)	Negatif	57(42,5)	77(57,5)	0,358*
	Pozitif	26(50)	26(50)	
HPV-33, n (%)	Negatif	81(46,9)	98(53,1)	0,464**
	Pozitif	2(28,6)	5(71,4)	
HPV-35, n (%)	Negatif	72(43,9)	92(56,1)	0,589*
	Pozitif	11(50)	11(50)	
HPV-39, n (%)	Negatif	69(43,4)	90(56,6)	0,414*
	Pozitif	14(51,9)	13(48,1)	
HPV-45, n (%)	Negatif	81(46)	95(54)	0,189**
	Pozitif	2(20)	8(80)	
HPV-51, n (%)	Negatif	67(43,2)	88(56,8)	0,391*
	Pozitif	16(51,6)	15(48,4)	

HPV-52, n (%)	Negatif	68(43,3)	89(56,7)	0,402*
	Pozitif	15(51,7)	14(48,3)	
HPV-55, n (%)	Negatif	82(44,3)	103(55,7)	0,446**
	Pozitif	1(100)	0(0)	
HPV-56, n (%)	Negatif	66(41)	95(59)	0,011*
	Pozitif	17(68)	8(32)	
HPV-57, n (%)	Negatif	82(44,3)	103(55,7)	0,446**
	Pozitif	1(100)	0(0)	
HPV-58, n (%)	Negatif	76(45)	93(55)	0,764*
	Pozitif	7(41,2)	10(58,8)	
HPV-59, n (%)	Negatif	73(44)	93(56)	0,609*
	Pozitif	10(50)	10(50)	
HPV-66, n (%)	Negatif	75(44,4)	94(55,6)	0,832*
	Pozitif	8(47,1)	9(52,9)	
HPV-68, n (%)	Negatif	73(43,7)	94(56,3)	0,459*
	Pozitif	10(52,6)	9(47,4)	

*Ki-kare testi **Fisher's Exact Test

4.6 CERRAHİ SINIR TUTULUMUNUN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE İLİŞKİSİ

Çalışmaya dâhil edilen vakalar cerrahi sınır tutulumlarına göre iki gruba ayrılarak klinikopatolojik özellikler açısından karşılaştırıldı. Buna göre cerrahi sınır tutulumuna sahip olan ve sahip olmayan iki grupta yaş ($p=0,539$), Leep materyali en büyük çapı ($p=0,450$), Leep materyali derinliği ($p=0,083$) ve HPV bulunma durumu ($p=0,702$) açısından anlamlı farklılık göstermediği belirlendi (Tablo 27).

Cerrahi sınır tutulumunun neoplazi derecesindeki artışa bağlı olarak anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca cerrahi sınır tutulumu gösteren olgularda da endoservikal glandüler tutulum da anlamlı şekilde artmaktadır ($p<0,001$). Lezyon boyutu ve tutulan kadran sayısı da arttıkça cerrahi sınır tutulumu artış göstermektedir ($p<0,001$) (Tablo 27).

Tablo 27: Cerrahi sınır tutulumunun klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi

		Cerrahi sınır tutulumu		
		Yok (n:101)	Var (n:85)	p
Yaş				
	Ortalama±ss	40,59±9,65	41,41±8,47	0,539***
	Ortanca (min-maks)	38(22-64)	42(22-67)	
Neoplazi derecesi, n (%)				
	CIN-1	22(84,6)	4(15,4)	
	CIN-2	45(67,2)	22(32,8)	0,001*
	CIN-3	34(36,6)	59(63,4)	
Endoservikal glandüler tutulum, n (%)				
	Yok	59(71,1)	24(28,9)	<0,001*
	Var	42(40,8)	61(59,2)	
Leep en büyük çapı(mm)				
	Ortalama±ss	23,08±5,80	22,47±5,24	0,450***
	Ortanca (min-maks)	22(10-40)	22(12-35)	
Leep derinliği(mm)				
	Ortalama±ss	8,94±3,46	8,14±2,65	0,083***
	Ortanca (min-maks)	8(4-20)	8(4-15)	
Lezyon boyutu(mm)				
	Ortalama±ss	2,73±1,89	5,26±4,30	<0,001***
	Ortanca (min-maks)	2(0,5-10)	4,5(1-26)	
Kadran sayısı				
	Ortalama±ss	2,64±1,95	5,83±3,63	<0,001**
	Ortanca (min-maks)	2(1-10)	5(1-12)	
HPV bulunma durumu, n (%)				
	Tek	42(56)	33(44)	0,702*
	Multipl	59(53,2)	52(46,8)	

*Ki-kare testi **Mann Whitney U testi ***Independent sample t test

4.6.1 Cerrahi Sınır Tutulumunun HPV Subtipleri ile İlişkisi

Cerrahi sınır tutulumunun HR- HPV subtipleri ile ilişkisine bakıldığında HPV 16 enfeksiyonunda anlamlı şekilde cerrahi sınır tutulumunun artmış olduğu görüldü. Ancak diğer HPV subtipleri ile enfekte olgularda cerrahi sınır tutulumunda anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 28).

Tablo 28: Cerrahi sınır tutulumun HPV subtipleri ile ilişkisi

		Cerrahi sınır tutulumu		
		Yok (n:101)	Var (n:85)	p
HPV-16, n (%)	Negatif	52(66,7)	26((33,3)	0,004*
	Pozitif	49(45,4)	59(54,6)	
HPV-18, n (%)	Negatif	81(55,1)	66(44,9)	0,670*
	Pozitif	20(51,3)	19(48,7)	
HPV-31, n (%)	Negatif	71(53)	63(47)	0,563*
	Pozitif	30(57,7)	22(42,3)	
HPV-33, n (%)	Negatif	98(54,7)	81(45,3)	0,704*
	Pozitif	3(42,9)	4(57,1)	
HPV-35, n (%)	Negatif	90(54,9)	74(45,1)	0,666*
	Pozitif	11(50)	11(50)	
HPV-39, n (%)	Negatif	85(53,5)	74(46,5)	0,576*
	Pozitif	1(59,3)	11(40,7)	
HPV-45, n (%)	Negatif	96(54,5)	80(45,5)	1,000*
	Pozitif	5(50)	5(50)	
HPV-51, n (%)	Negatif	84(54,2)	71(45,8)	0,948*
	Pozitif	17(54,8)	14(45,2)	
HPV-52, n (%)	Negatif	82(52,2)	75(47,8)	0,187*
	Pozitif	19(65,5)	10(34,5)	
HPV-55, n (%)	Negatif	100(54,1)	85(45,9)	1,000*
	Pozitif	1(100)	0(0)	
HPV-56, n (%)	Negatif	84(52,2)	77(47,8)	0,139*
	Pozitif	17(68)	8(32)	

HPV-57, n (%)	Negatif	100(54,1)	85(45,9)	1,000*
	Pozitif	1(100)	0(0)	
HPV-58, n (%)	Negatif	94(55,6)	75(44,4)	0,254*
	Pozitif	7(41,2)	10(58,8)	
HPV-59, n (%)	Negatif	91 (54,8)	75(45,2)	0,683*
	Pozitif	10(50)	10(50)	
HPV-66, n (%)	Negatif	91(53,8)	78(46,2)	0,695*
	Pozitif	10(58,8)	7(41,2)	
HPV-68, n (%)	Negatif	90(53,9)	77(46,1)	0,740*
	Pozitif	11(52,6)	8(47,4)	

*Ki-kare testi, Fisher's Exact Test

4.7 LEZYON BOYUTUNUN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE İLİŞKİSİ

Vakaların yaş ve kadran sayısı ile lezyon boyutu arasındaki ilişkiye bakıldığında yaş ile anlamlı bir ilişki görülmedi ancak kadran sayısı ile anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 29).

Tablo 29: Yaş ve kadran sayısının lezyon boyutu ile ilişkisi

	Yaş	Kadran Sayısı
	r(p)	r(p)
Lezyon boyutu(mm)	-0,054(0,467) *	0,567(<0,001) *

*Pearson korelasyon testi

4.7.1 Lezyon Boyutlarının HPV Subtipleri İle İlişkisi

Vakalarda lezyona ait lezyon en büyük boyutu ile HPV subtiplerinin arasındaki ilişkiye bakıldığında HPV 16 pozitif vakalarda lezyon boyutunun anlamlı şekilde artış gösterdiği belirlendi. Diğer HPV subtipleri ile benzer bir anlamlı artış saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30: Lezyon boyutları(mm) ile HPV subtiplerinin ilişkisi

HPV Tipi	Lezyon boyutu		p
	Ortalama±ss		
	Ortanca (min-maks)		
	Negatif	Pozitif	
HPV 16	3,21±2,38 2(0,5-10)	4,37±4,00 3(0,5-26)	0,023**
HPV 18	4,07±3,74 3(0,5-26)	3,20±1,87 3(0,5-8)	0,562**
HPV 31	4,05±3,72 3(0,5-26)	3,48±2,63 2,3(0,5-12)	0,450**
HPV 33	3,85±3,49 2,5(0,5-26)	4,87±2,32 4(2-9)	0,103**
HPV 35	3,88±3,47 3(0,5-26)	3,94±3,41 2,1(0,5-12)	0,822**
HPV 39	3,93±3,60 3(0,5-26)	3,64±2,46 3,1(1-12)	0,772**
HPV 45	3,83±3,49 2,5(0,5-26)	4,95±2,68 4,5(1,5-9)	0,115**
HPV 51	3,99±3,61 3(0,5-26)	3,35±2,48 2,2(1-9)	0,492**
HPV 52	4,05±3,64 3(0,5-26)	3,02±2,00 2(0,5-10)	0,222**
HPV 55	3,90±3,45 3(0,5-26)	-	-
HPV 56	4,09±3,59 3(0,5-26)	2,61±1,94 2(0,5-9)	0,014**
HPV 57	3,90±3,46 3(0,5-26)	-	-
HPV 58	3,87±3,55 2,5(0,5-26)	4,10±2,35 4,5(0,5-10)	0,296**
HPV 59	3,91±3,50 3(0,5-26)	3,73±3,14 2(0,6-12)	0,743**

HPV 66	3,95±3,52 3(0,5-26)	3,21±2,72 2(0,5-10)	0,301**
HPV 68	3,82±3,35 2,5(0,5-26)	4,50±4,33 4(1-20)	0,412**

*Ki-kare testi, Fisher's Exact Test **Mann Whitney U testi ***Independent sample t test

4.7.2 Lezyon Boyutlarının HPV Bulunma Durumu İle İlişkisi

Multipl HR-HPV enfeksiyonu bulunan olgular ile tek HR-HPV enfeksiyonu bulunduran olgular lezyon boyutlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 31).

Tablo 31: Lezyon boyutlarının(mm) HPV bulunma durumu ile ilişkisi

	Lezyon boyutu(mm)		
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	p
Tek	4,19±4,08	3(0,6-26)	0,716*
Multipl	3,68±2,96	2,8(0,5-20)	

*Mann Whitney U testi

4.8 NEOPLAZİ DERECELERİNİN HPV SUBTİPLERİ İLE İLİŞKİSİ

Servikal neoplazi dereceleri ile HPV tiplerinin karşılaştırılmasına bakıldığında herhangi bir HR-HPV tipi ile anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 32).

Tablo 32: Servikal neoplazi dereceleri ile HPV tiplerinin karşılaştırılması

		Neoplazi Derecesi		p
		CIN 1(n:26)	CIN 2/3 (n:160)	
HPV-16, n (%)	Negatif	14(53,8)	64(40)	0,185*
	Pozitif	12(46,2)	96(60)	
HPV-18, n (%)	Negatif	20(76,9)	127(79,4)	0,776*
	Pozitif	6(23,1)	33(20,6)	

HPV-31, n (%)	Negatif	19(73,1)	115(71,9)	0,899*
	Pozitif	7(26,9)	45(28,1)	
HPV-33, n (%)	Negatif	26(100)	153(95,6)	0,596**
	Pozitif	0(0)	7(4,4)	
HPV-35, n (%)	Negatif	22(84,6)	142(88,8)	0,519**
	Pozitif	4(15,4)	18(11,3)	
HPV-39, n (%)	Negatif	21(80,8)	138(86,3)	0,546**
	Pozitif	5(19,2)	22(13,8)	
HPV-45, n (%)	Negatif	24(92,3)	152(95)	0,633**
	Pozitif	2(7,7)	8(5)	
HPV-51, n (%)	Negatif	22(84,6)	133(83,1)	1,000**
	Pozitif	4(15,4)	27(16,9)	
HPV-52, n (%)	Negatif	20(76,9)	137(85,6)	0,253**
	Pozitif	6(23,1)	23(14,4)	
HPV-55, n (%)	Negatif	25(96,2)	160(100)	0,140**
	Pozitif	1(3,8)	0(0)	
HPV-56, n (%)	Negatif	19(73,1)	142(88,8)	0,056**
	Pozitif	7(26,9)	18(11,2)	
HPV-57, n (%)	Negatif	25(96,2)	160(100)	0,140**
	Pozitif	1(3,8)	0(0)	
HPV-58, n (%)	Negatif	26(100)	143(89,4)	0,136**
	Pozitif	0(0)	17(10,6)	
HPV-59, n (%)	Negatif	23(88,5)	143(89,4)	1,000**
	Pozitif	3(11,5)	17(10,6)	
HPV-66, n (%)	Negatif	22(84,6)	147 (91,9)	0,266**
	Pozitif	4(15,4)	13(8,1)	
HPV-68, n (%)	Negatif	23(88,5)	144(90)	0,733**
	Pozitif	3(11,5)	16(10)	

*Ki-kare testi **Fisher's Exact Test

4.9 NEOPLAZİ DERECELERİNİN HPV SUBTİP SAYISI İLE İLİŞKİSİ

SIL dereceleri ile bulunan HPV subtip sayısının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 33).

Tablo 33: Servikal neoplazi dereceleri ile bulunan HPV subtip sayısının karşılaştırılması

		Neoplazi Derecesi		p
		CIN 1(n:26)	CIN 2/3 (n:160)	
HPV Sayısı	Ortalama±ss	2,50±1,83	2,25±1,45	0,514*
	Ortanca (min-maks)	2(1-8)	2(1-7)	

*Independent sample t test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında servikal intraepitelyal lezyon (SIL) tanısı alan ve human papillomavirus pozitifliğine sahip 186 adet vaka dahil edildi. Olgularda EGT oranları incelenerek HR-HPV subtipleri ve çeşitli klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Bu çalışmaya dahil edilen HR-HPV pozitif ve SIL'a sahip hastaların yaş ortalaması $40,96 \pm 9,11$ 'dir. HSIL olgusu 4. dekada, LSIL olgusu ise 5. dekada daha yüksek oranda bulunmuştur. İlerleyen yaşlarda her iki grupta da hasta sayısı azalmaktadır. SIL prevalansı için yaş dağılımı literatürde ülkelere göre farklılık göstermektedir. Genellikle 20-29 yaş grubunda SIL yüzdesi daha düşük bir prevalans oranına sahiptir. Ayrıca, cinsel olarak aktif olan orta yaş kadınlarda (30-49 yaş) servikal lezyon yüzdesi diğer yaş gruplarından belirgin olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (71). Qiao ve ark. CIN 2 yaygınlığını yaşla neredeyse sabit kaldığını ve 30-34 ve 50-59 yaş arasındaki kadınlarda %8,1 ile %9,6 arasında değiştiğini bulmuştur. HR-HPV pozitif kadınlarda CIN 3 yaygınlığının ise yaşla birlikte arttığını ve 45-49 yaş arasındaki kadınlarda %12,8'e kadar çıkmış, ardından hafifçe azaldığını tespit etmiştir (72). Endonezya'da, Vet ve ark., 22.040 kadını taramış ve servikal biyopsi yapılan 287 hastada (%1,3) CIN 1, 147 (%0,7) hastada CIN 2, 105 (%0,5) hastada CIN 3 tespit etmiş ve 42 (%0,2) hastada adenokarsinoma in situ, adenokarsinoma veya skuamöz hücreli karsinom bulmuştur. En çok pozitif sonuç, 30-39 yaş grubunda görülmüş, onu 40-49 yaş grubu izlemiştir. Bu gruplar toplam histolojik pozitif vakaların %73'ünü oluşturmuştur (73). Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumluluk göstermekte olup HSIL görülme yaşı 30-39 yaş grubunda daha yüksek oranda saptanmış ve 40-49 yaş grubu ikinci sırada gelmektedir. Toplam SIL olgusuna bakıldığında ise 30-49 yaş grubunu diğer çalışmalarla uyumlu olarak daha yüksek oranda bulduk. İzlenen yaş dağılımı, kadının cinsel olarak aktif hale geldikten bir süre sonra ilk HPV enfeksiyonunun edinilmesiyle SIL gelişiminin zamanla oluştuğunu düşündürmüştür.

Öztürk ve ark. yaptığı çalışmada servikal biyopsi yapılan 249 hastada servikal intraepitelyal lezyon bulmuş. Ve bu 249 hastanın 173'ünde (%69.5) LSIL ve 76'sında (%30.5) HSIL saptamışlar (74). Diğer bir çalışmada ise servikal punch biyopsi ile tanı

konulan 533'ü persistan CIN1, 768'i CIN2+ ve 20'si mikroinvaziv servikal kanser olan 1301 olgu incelenmiş ve konizasyon prosedürü sonrasında ise 496 olguda LSIL, 805 olguda HSIL izlenmiştir (52). Bu çalışmada persistan CIN 1 olgularına konizasyon yapılması nedeniyle CIN 1 oranının daha yüksek düzeyde görülmüş olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızda olguların 26'sı LSIL (%14,0), 160'ı (%86,0) HSIL idi. Çalışmamız servikal biyopsi olgularını içermeyip sadece LEEP yapılan hastaları içerdiği için önceki çalışmalardan farklı olarak beklenildiği üzere HSIL olguları daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Çalışmamızın bir diğer amacı da HPV subtiplerinin SIL'larda bulunma yüzdelerini tespit etmektir. HPV'nin dünyadaki ortalama prevalansı %11.7 olarak belirtilmiştir (75). HPV testi, sitolojiden daha duyarlı bir tarama yöntemidir. Şu anda birçok yüksek gelirli ülkede uygulanmakta olup, düşük ve orta gelirli ülkelerde de etkili bir şekilde uygulanmasına yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Özellikle HR-HPV ile enfekte bireylerde enfeksiyonun gerilememesi durumunda servikal kansere kadar ilerleyen displaziler görülebilmektedir. Serviks kanseri DSÖ'nün Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın 2020 verilerine göre, Afrika ve Güneydoğu Asya'da birçok ülkede kanserden ölümlerin hala en yaygın nedenidir. Bu bölgelerdeki insidans ve ölüm oranları, Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda ve Batı Asya'dakinin yaklaşık 10 katıdır (76). Servikal lezyonlarda HPV tiplerinin dağılımının kesitsel karşılaştırılmalarından elde edilen kanıtlar bir kadının HSIL veya serviks kanseri gelişme riskinin HPV tipine göre önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir. Asato ve ark.'nın yaptığı çalışma dışındaki tüm çalışmalarda, HPV 16 ya ilk ya da ikinci sırada yer almakta ve hiçbir başka HPV tipi sürekli olarak baskın halde bulunmamıştır. HPV pozitif kadınlar arasında, HPV 16'ya sahip olanların yüzdesi %8 ile %66 arasında değişmektedir. HPV tiplerinden 6, 11, 59, 68, 73 ve 82, tüm çalışmalarda sürekli olarak nadir görülen tiplerdendir (77). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde HPV 16 ilk sırada görülen subtip oldu. HPV 55 ve HPV 57 pozitifliği birer hastada görülmekte olup en az görülen tiplerdir. Literatürdeki çeşitli çalışmalara bakıldığında, en yaygın 7 HR- HPV tipinin sırasıyla HPV 16, 31, 51, 52, 18, 56, 58 olduğu bildirilmiştir (78). Bizim çalışmamızda ise en yaygın 7 HR-HPV tipini sırasıyla HPV 16, 31, 18, 51, 52, 39, 56 olarak bulduk. HPV tipleri coğrafi konuma göre değişebilir. Ve bu durum ülkelere bağlı olarak HPV aşılarının etkinliğinde farklılıklara sebep olabilir. HPV tabanlı serviks kanseri tarama

testleri ile SIL’larda sık görülen HPV tiplerinin belirlenmesi ile tedavide ve HPV aşılarının uygulanmasında yol gösterici olacağını düşündük.

HPV 16 enfeksiyonu, serviks kanser gelişiminde en sık görülen ana tetikleyici olarak kabul edilirken, multipl HR-HPV enfeksiyonu, SIL ile ilişkili lezyonların yayılma ve şiddetinde artışa yol açmakta ve tedavi sonrası SIL nüks oranlarında artış ile ilişkili bulunmuştur (79–81). Çalışmalar, multipl HR-HPV genotip enfeksiyonlarına sıklıkla rastlandığını ve servikal enfeksiyonlara her zaman tek bir HPV genotipinin neden olmadığını göstermiştir (82,83). Bizim çalışmamızda multipl HR-HPV görülme oranı daha sıktır (%59,7). Ve olgularda yaş ile birlikte multipl HR-HPV bulunma durumunun anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Ancak multipl HR-HPV görülmesi ile cerrahi sınır tutulumu ve EGT arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde ise birbirine yakın şekilde %35 ve %36 oranında HPV’nin multipl görülme oranları saptanmıştır (52,84). Bizim çalışmamızda yüksek oranda multipl HPV bulunma sebebi olarak ülkemizde aşılama oranlarının az ve tarama sıklığının fazla olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Smith ve ark. tarafından hazırlanan HPV’nin HSIL’daki dağılımıyla ilgili meta-analizde, lezyonların %45.3’ünde HPV 16’nın, %6.9’unda HPV 18’in ve %8.6’sında HPV 31’in bulunduğunu bildirmiştir (60). HPV 16 ve HPV 18, HSIL’ların %52’sinde bulundu. HPV tipleri 31, 33, 58 ve 52, HSIL’da bulunan diğer yaygın tiplerdir. LSIL’a kıyasla, HSIL’da daha az sıklıkta birden çok HPV tipi bulunmaktadır. Literatüre baktığımızda HPV 16’nın HSIL bulunan olgularda %40 oranlarında tespit edildiği görüldü (84). Türkiye’de Erkilinç ve ark. yaptığı çalışmada tüm servikal lezyon içeren olgularda HPV 16 bulunma oranının %70 düzeyinde olduğu ve HSIL olan olgularda ise %59 düzeyinde görüldüğü tespit edilmiştir (51). Bizim çalışmamızda da tüm olgular dahil edildiğinde HPV 16 pozitif olgu %58,1 oranında bulunmaktadır. Sadece HSIL grubuna bakıldığında ise %60 oranında HPV 16 pozitif olgu bulunmaktadır. Türkiye’de yapılan diğer çalışma gibi bizim çalışmamızda da HSIL grubunda HPV 16 sıklığının literatüre göre daha fazla oranda olması, bize servikal kansere dönüşebilecek kadınlar arasında HPV dağılımının ortaya konulmasının önemini ortaya koymuştur. Genel nüfusta etkili tarama, farkındalık ve HPV aşısı programlarının geliştirilmesi, servikal kanserin daha iyi yönetilmesi için gereklidir. Carozzi ve ark. en yaygın tip, tüm sınıflarda HPV16 olduğunu ve HSIL’da HPV16’yı HPV31, HPV18, HPV58 ve HPV33’ün izlediğini

bildirmiştir (85). Öztürk ve ark. HPV 16'yı hem HSIL hem de LSIL'da en sık görülen genotip olarak bulmuştur. HSIL olgularında ikinci ve üçüncü en sık görülenler HPV 31 ve HPV 18 olarak tespit etmiştir. LSIL için ise HPV 51 ikinci en yaygın olandır (%28.9) ve sıklığı HSIL olgularına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulmuştur (%6.6) (74). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde HSIL olguları için en sık görülen tipleri HPV 16, HPV 31 ve HPV 18 olarak bulduk. Ancak LSIL olguları için farklı olarak ikinci en sık bulunan tip HPV 31 ve 56'yı, üçüncü en sık bulunan tip HPV 18 ve 52'yi eşit oranda olarak bulduk.

Öztürk ve ark. CIN 1 ve CIN 2/3 olgularında yaş için ortalama $\pm$ ss değerlerini sırasıyla 39.3 ± 6.6 ve 39.2 ± 6.5 olarak bulmuş ve aralarında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (74). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya yakın şekilde CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 gruplarında yaş için ortalama $\pm$ ss değerlerini sırasıyla $41,42 \pm 7,54$; $40,11 \pm 9,44$ ve $41,45 \pm 9,32$ olarak bulduk ve aralarında anlamlı bir ilişki yoktu.

Alacam ve ark. olguları yaşlarına göre üç gruba ayırmış (17-34, 35-44 ve ≥ 45). Ve yaşa göre HPV enfeksiyonunun en yüksek prevalansı, %44.1 ile 17-34 yaş grubunda tespit etmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada multipl HPV subtipi bulundurma oranlarının bu yaş gruplarındaki artışa göre anlamlı şekilde azalma olduğunu göstermiştir (%47.7, 34.5, 36.5) (86). Bazı çalışmalar, cinsel olarak aktif kadınların (daha fazla cinsel partneri olan ve cinsel ilişki sıklığı daha yüksek olan kadınlar da dahil olmak üzere) multipl enfeksiyonlar açısından en yüksek riske sahip olduğunu göstermiştir (87,88). Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda da buna benzer şekilde multipl HPV bulunma durumunun 4. dekatta zirveye ulaştığı ve 40 yaş üzerinde anlamlı şekilde azalma gösterdiğini bulduk. Gözlenen yaş dağılımı, kadının cinsel olarak aktif hale geldikten kısa bir süre sonra ilk HPV enfeksiyonunun edinildiğini ve zamanla enfeksiyona karşı bağışıklık süreci, cinsel aktivitedeki değişiklikler sonucu ileri yaşta multipl HPV bulunma durumunun azalabileceğini akla getirmiştir.

Literatürde ASCUS ve LSIL (CIN I) lezyonları olan kadınlarda multipl HPV enfeksiyonlarının daha yüksek oranda olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (87–90). Multipl HPV tiplerine sahip olma olasılığı, bazı risk faktörleriyle birlikte artabilir; bunlar arasında cinsel partner sayısı, oral kontraseptif kullanımı ve klamidy enfeksiyonu yer alır (89,91). Multipl HPV enfeksiyonlarının kanser gelişimi üzerindeki etkisi henüz kesin değildir, ancak servikal lezyonların ilerlemesi

için önemli bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Gerçekten de multipl HR-HPV tipleriyle enfekte olmanın, orta/şiddetli displazi veya kanser gelişme riskini artırabileceği bulunmuştur (90). Ancak multipl HR-HPV enfeksiyonları, HR-HPV pozitif kadınlarda risk belirleme için kullanılamaz (92). Bizim çalışmamızda ise multipl HR-HPV bulunma oranının LSIL grubunda diğer çalışmalardan farklı olarak daha yüksek olmadığı saptanmıştır. Bu durumun, çalışma grubumuzun sadece SIL bulunan ve konizasyon yapılan olguları içermesi, sitoloji ve biyopsi alınan olguları içermemesi nedeniyle daha dar bir grubu temsil etmesi sonucunda olduğunu düşündük. Ve ayrıca Chaturvedi ve ark. yaptığı çalışmada 25 adet HPV tipine bakılırken bizim çalışmamızda daha az HPV tipine (16 adet) bakıldığı için bu durumun oluşabileceğini düşündük.

Literatürde bildirilen servikal intraepitelyal lezyonlarda (SIL) EGT oranları çoğunlukla servikal punch biyopsilerinde verilmektedir. Endoservikal glandlar serviksin yüzeyinden maksimum 5-8 mm derinliğe kadar uzanabileceğinden, punch biyopsiler endoservikal glandüler alan içermeyebilir ve bu nedenle doğru tanı olasılığını azaltmaktadır (7-9). Öte yandan, EGT'nin servikal lezyonların ciddiyeti ve tedavi sonrası nüksleri üzerindeki rolüne ilişkin önceki çalışmalarda, esas olarak koni örneklerinden ziyade punch biyopsi kullanımı ve HPV enfeksiyonları açısından değerlendirilmemesi nedeniyle yetersiz olduğu bildirilmiştir (10,11). Literatürde yer alan çalışmalarda EGT oranlarına baktığımızda Spinillo ve ark. hem servikal biyopsi sonucu hem de post-konizasyon patoloji sonucu HSIL olan vakalara bakıldığında %65 oranında tutulum görülmüş (6). An ve ark. ise post-konizasyon patoloji sonucu HSIL olan 497 hastanın 433'ünde yani %87 oranında EGT olduğu görülmüştür (84). Bizim çalışmamızda sadece HSIL olgularında EGT oranının diğer çalışmalara benzer olarak %65 oranında olduğunu bulduk.

Spinillo ve ark. EGT'nin gençlerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (6). Erkinç ve ark. yaptığı çalışmada ise EGT olan ve olmayan gruplarda ortalama yaşı 41 olarak bulmuş olup bizim çalışmamızda da benzer şekilde aynı ortalama yaşı bulduk (51). Ancak bizim çalışmamızda yaş ile EGT arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Ayrıca çalışmamızda EGT ile HPV-16 enfeksiyonu anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiş olup daha önceki literatür çalışmaları ile benzer bir sonuç saptanmıştır (51,52). Spinillo ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada multipl HPV subtipine sahip

olgularda EGT oranının daha sık görüldüğünü bulmuştur. Ancak bizim çalışmamızda bu yönde bir bulgu mevcut değildir. Kim ve ark. ise LEEP uygulanan HSIL hastalarında EGT negatif ve pozitif gruplar arasında rezidü hastalık ve nüks açısından fark olmadığını tespit etmiştir. Ve bu hastalarda EGT olmasının, cerrahi sınır pozitifliğinden bağımsız olarak ek cerrahi tedavilere daha sık başvurmaya neden olabildiğini belirtilmiştir. Bu yüzden aşırı tedavi, olumsuz obstetrik sonuçlar ve cerrahi morbidite gibi cerrahi komplikasyonları önlemek için, yalnızca glandüler tutulum pozitif hastalar için tekrar ameliyat edilme kararı üzerine düşünülmesi gerekmektedir. Uygun konizasyon derinliği ve takip yönetimi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir (93). Diğer HR-HPV subtiplerinde HPV 56 enfeksiyonu dışında anlamlı bir sonuç bulunmamaktadır. HPV 56 ile daha düşük oranlarda EGT izlenmesi gibi anlamlı bir sonuç ortaya çıksa da bunun sebebinin HPV 56 enfeksiyonlarının daha sıklıkla LSIL olan vakalarda olması ve bunlarda EGT görülmemesinden kaynaklı olduğunu bulduk.

Servikal konizasyon, HSIL için bilinen bir tedavi yaklaşımıdır. Konizasyon işleminde negatif cerrahi sınırın elde edilmesi, rezidü ve relaps hastalıklar için büyük önem taşıırken, pozitif cerrahi sınır daha ileri bir müdahale gerektirmektedir (94). Cerrahi sınır tutulumu oranlarına baktığımızda daha önceki çalışmalarda pozitif olma durumu sırasıyla %24, %31 ve %43 olarak görülmüştür (51,84,95). Bizim çalışmamızda cerrahi sınır tutulumu pozitifliği %45 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızda en çok tutulan cerrahi sınırın endoservikal taraf olduğu görüldü (%31). Peng ve ark. yaptığı çalışmada ise ektoservikal cerrahi sınırın daha çok tutulduğu belirtilmiştir. Ve aynı çalışmada soğuk bıçak konizasyonu ile tedavi edilen hastaların, transformasyon zonunu, LEEP ile tedavi edilenlerden daha düşük oranda pozitif endoservikal cerrahi sınır oranlarına sahip olduğunu belirtmiştir (95). Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliğinin diğer çalışmalara göre hafif yüksek bulunmasında, diğer çalışmalarda bahsedilen konulardan biri olan soğuk bıçak konizasyon olgularının da çalışmalara dahil edilmesinin veya hastanemizde yapılan LEEP olgularında yetersiz endoservikal kanal içermesi ve transformasyon zonunun bulunmamasından kaynaklı lezyonun tamamının çıkarılmamış olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Servikal konizasyon, HSIL için bir tedavi yöntemidir. Negatif cerrahi sınır elde etmek, kalıcı ve tekrarlayan hastalık açısından büyük önem arz etmektedir, pozitif

cerrahi sınır daha fazla müdahale gerektirir. Önceki araştırmalarda ayrıca hastanın yaş, doğum sayısı, hastalığın yaygınlığı, fırçalama sayısı ve koni hacmi gibi faktörlerin kalıcı hastalığı tahmin etmedeki önemi üzerine çalışmışlardır. Yüksek dereceli CIN için servikal konizasyon geçiren hastalarda rezidü hastalıkta en önemli risk faktörlerini ortaya koymuşlardır. Literatürde daha önce Cong ve ark. çalışmasında servikal konizasyon uzunluğunun cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkisine baktığında anlamlı bir ilişki tespit etmemiştir (96). Aynı çalışmada yaş ile cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise Kawano ve ark. ortalama konizasyon materyali uzunluğunu 17.8 ± 4.5 mm saptadı. Tüm olgularda, preoperatif sitolojisi skuamöz hücreli karsinom olan ve daha kısa koni uzunluğuna sahip olguların pozitif cerrahi sınır oranını önemli ölçüde artırdığını saptamıştır (97). Ancak bizim çalışmamızda cerrahi sınır tutulumunun yaş ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Ve LEEP materyalinin en büyük boyutu ve derinliği ile de bir ilişki bulunmamıştır. Beklenildiği üzere lezyon boyutunun artışı ile beraber cerrahi sınır tutulumunun da arttığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz cerrahi sınır tutulumu ile HPV 16 enfeksiyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda EGT ile HPV16 arasındaki ilişkiye benzer şekilde anlamlılık olduğu görülmüştür. Diğer HR-HPV tiplerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cerrahi sınır tutulumu ve EGT arasındaki ilişki de daha önceki çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanmış olup bizim çalışmamızda da her iki grup arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (51,84). Servikal lezyonlarla endoservikal glandların ilişkilendirilmesi, neoplazinin yayılma kapasitesinin bir işareti olarak düşünülebilir ve çevre dokunun etkilenme ihtimali daha yüksektir. Bu bakış açısına göre, cerrahi sınır pozitifliği riskinin, EGT pozitif hastalarda daha yüksek olması anlaşılabilmektedir.

Hastaların ortalama lezyon boyutu $3,89 \pm 3,45$ mm, ortanca değeri ise 3(0,5-26) mm olarak saptanmıştır. Literatürde daha önce histolojik kesitler üzerinde lezyon boyutu ölçümlerine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Spinillo ve ark. kolposkopik muayenede tespit edilen lezyon büyüklüklerini çeşitli klinikopatolojik verilerle ve HR-HPV bulunma durumları ile karşılaştırmıştır. LEEP veya soğuk bıçak konizasyonu ile tanı konmuş CIN lezyonlarında, multipl HPV enfeksiyonu pozitifliğinin, kolposkopik olarak daha büyük servikal lezyonlar ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (98). Ayrıca bu çalışmada tutulan kadran sayıları ve kolposkopik lezyon

boyutlarının, neoplazi derecesi ile anlamlı olarak artmış olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da lezyon boyutu ve tutulan kadran sayısı ile neoplazi derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Aynı zamanda HPV 16 ile enfekte olgularda lezyon boyutunun anlamlı olarak artmış olduğu görüldü.

Çalışmamızda, tek değişkenli analizle CIN şiddetinin, lezyonların büyüklüğünün ve tutulan kadran sayısının da sıkı bir şekilde birbirine bağlı ve EGT ile korele olduğu görüldü. Lezyon boyutlarının yaş ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı.

Literatürde daha büyük boyutlu ve HPV 16 ile ilişkili CIN 3 lezyonlarda, daha hızlı progresyon ve invaziv kansere ilerleme olduğu bildirilmiştir (99). Öte yandan, etkili bir lokal bağışıklık yanıtı ve re-infeksiyonu önlemek için prezervatif kullanımının olduğu daha küçük boyutlu CIN 2 ve CIN 3 lezyonlarının muhtemelen kendiliğinden regrese olma olasılığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (100). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da lezyon boyutu ile HR-HPV subtiplerini karşılaştırdığımızda HPV 16 pozitif olgularda lezyon boyutunun daha büyük olduğu görülmüştür.

Spinillo ve ark. yaptığı çalışmada tek HR-HPV enfeksiyonlarına kıyasla multipl HR-HPV enfeksiyonları, LEEP/konizasyon ile tanı konulan SIL lezyonlarında hem genel olarak hem de CIN 3 olgularında kolposkopik olarak daha büyük lezyonlarla ilişkilendirilmiş olup yalnızca biyopsi ile tanı konulanlarda bu ilişki bulunmamıştır (101). Bizim çalışmamızda LEEP materyallerinden alınan örneklerde elde edilen histolojik kesitlerde milimetre cinsinden ölçülen lezyon boyutları ile HR-HPV bulunma durumu karşılaştırıldığında hem genel olarak hem de CIN 3 lezyonlarda böyle bir anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Öztürk ve ark. CIN 1 için HPV 51'i ikinci en yaygın tip olarak bulmuştur (%28.9) ve sıklığı CIN 2/3 hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptamıştır (%6.6) (74). Ve bu istatistiksel anlamlı farklılığı HPV 51 genotipinin, servikal intraepitelyal lezyonun ilerleyişi esnasında bağışıklık sistemi tarafından yok edilebileceği ve dolayısıyla prekanseröz lezyonlar için önemli bir tehdit olmadığı şeklinde bir yorumda bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda CIN 1 olguları için bu çalışmadan farklı olarak ikinci en sık bulunan tipler HPV 31 ve 56 eşit oranda, üçüncü en sık bulunan tipler HPV 18 ve 52 olarak bulduk. Ve herhangi bir HR-HPV tipi için neoplazi dereceleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Türkiye için yakın

gelecekte yeni ve daha geniş spektrumlu aşılar geliştirilirken, bu oranların dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Bu kesitsel çalışmada, birden fazla eş zamanlı HPV enfeksiyonları ile prekanseröz servikal lezyonlar arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. Öztürk ve ark. yaptığı çalışmada, HSIL hastalarında HR-HPV genotiplerinin sayısı, LSIL hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu saptamıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dolayısıyla, daha yüksek sayıda HR-HPV tipi, daha düşük HSIL riski ile orantılı değildir. Bu çalışmada ayrıca, her farklı HPV genotipi kombinasyonu için ek bir HPV 16 varlığının daha yüksek HSIL riski ile ilişkilendirildiğini öne sürülmüştür (74). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HR-HPV sayısı ile neoplazi dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Bu çalışma nüfus yoğunluğu olarak Türkiye'nin dördüncü ili olan Antalya'da yapılmıştır ve Türkiye'nin diğer bölgelerindeki servikal intraepitelyal neoplazi içeren olgulardaki HPV prevalans tahminlerini yansıtmamaktadır. Verilerimiz çoğunlukla servikal sürüntü örneklerinde DNA'nın saptanmasına dayanmaktadır ve servikal biyopsilerde HPV varlığı ve tiplendirme moleküler yöntemlerle değerlendirilmemiştir. Servikal sürüntülerden elde edilen HPV varlığı hastane sistemi taramasından elde edilmiştir. Çalışmamız retrospektif ve laboratuvar temelli bir araştırma olduğundan HPV enfeksiyonunun risk faktörleri değerlendirilememiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerinden olan SIL bulunma gerekliliği, hastanemizdeki HR-HPV enfeksiyon prevalansının genel popülasyona göre durum tespitini kıyaslanmasını kısıtlamaktadır. Ayrıca, hastaların takip verilerine ulaşmadaki zorluklardan dolayı rezidü ve relaps sıklığının, EGT oranları ile karşılaştırma yapılamaması ve dahası lezyonların kadran tutulumlarının total servikal hacme göre çıkarılan doku miktarına göre oranını içeren potansiyel risk faktörlerini değerlendirememek bu çalışmamızın zayıf yönünü oluşturmaktadır.

EGT'nin servikal lezyonların ciddiyeti ve tedavi sonrası nüksleri üzerindeki rolüne dair araştırmalar mevcuttur. Ve HSIL olgularında cerrahi sınır pozitifliği için önemli bir öngörücü faktör olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda SIL izlenen olgularda HPV 16 enfeksiyonunun en sık görülen tip olduğunu ve EGT izlenen grupta daha yüksek oranda görüldüğünü bulduk. Hastalara ait takip verilerine ulaşılması halinde, rekürrens durumlarının belirlenmesi ile beraber EGT ile ilişkisine

bakılması amacıyla gelecekte yapabileceğimiz çalışmalara temel oluşturacağını düşündük. Aynı zamanda bu çalışma, Antalya ilinde en yaygın yedi HR-HPV tiplerini sırasıyla HPV 16, 31, 18, 51, 52, 39, 56 olarak gösterdi. Bulgular, gelecekteki HPV tabanlı serviks kanseri tarama testleri, HPV enfeksiyonunun tedavisi ve HPV aşılarının Türkiye’de uygulanması için bir referans sağlayabilir.



6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza dahil edilen HSIL'a sahip olgular en sık 4. dekada görülmektedir.
- Çalışmamız Antalya ilinde en yaygın yedi HR-HPV tipini sırasıyla HPV 16, 31, 18, 51, 52, 39, 56 olarak gösterdi. Bulgular, gelecekteki HPV tabanlı serviks kanseri tarama testleri, HPV enfeksiyonunun tedavisi ve HPV aşılarının Türkiye'de uygulanması için bir referans sağlayabilir.
- HR-HPV tiplerinden sadece HPV 16 ile EGT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.
- EGT'nin HSIL olgularında cerrahi sınır pozitifliği için önemli bir öngörücü faktör olabileceğini gösterdi. Sonuçlarımıza dayanarak, HSIL olgularının tedavisinde EGT'nin prognostik bir bulgu olarak kullanılabileceğini düşündük.
- Çalışmamıza ait olgularda multipl HR-HPV enfeksiyonu bulunma durumunun 40 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü.
- Tutulan kadran sayısı ve lezyon boyutu ile EGT ve cerrahi sınır tutulum durumlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.
- Lezyon boyutu ile HPV 16 enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.
- Çalışmamızın, hastalara ait takip verilerine ulaşılması halinde, rekürrens durumlarının belirlenmesi ile beraber EGT ile ilişkisine bakılması amacıyla gelecekte yapabileceğimiz çalışmalara temel oluşturacağını düşündük.

7. KAYNAKÇA

1. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. Clin Obstet Gynecol [Internet]. Haziran 2000 [a.yer 22 Kasım 2023];43(2):352-62. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863633/>
2. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. Temmuz 2004;191(1):105-13.
3. Mills AM, Dirks DC, Poulter MD, Mills SE, Stoler MH. HR-HPV E6/E7 mRNA In Situ Hybridization: Validation Against PCR, DNA In Situ Hybridization, and p16 Immunohistochemistry in 102 Samples of Cervical, Vulvar, Anal, and Head and Neck Neoplasia. Am J Surg Pathol. Mayıs 2017;41(5):607-15.
4. Dovey de la Cour C, Guleria S, Nygård M, Trygvadóttir L, Sigurdsson K, Liaw KL, vd. Human papillomavirus types in cervical high-grade lesions or cancer among Nordic women-Potential for prevention. Cancer Med. Şubat 2019;8(2):839-49.
5. Nagi CS, Schlosshauer PW. Endocervical glandular involvement is associated with high-grade SIL. Gynecol Oncol. Ağustos 2006;102(2):240-3.
6. Spinillo A, Dominoni M, Boschi AC, Cesari S, Fiandrino G, Gardella B. The relationship of human papillomavirus infection with endocervical glandular involvement on cone specimens in women with cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol. Aralık 2020;159(3):630-5.
7. Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, Panikkar J. Risk factors for treatment failure following cold coagulation cervical treatment for CIN pathology: a cohort-based study. Arch Gynecol Obstet. 26 Aralık 2015;292(6):1329-37.
8. Kodampur M, Kopeika J, Mehra G, Pepera T, Menon P. Endocervical crypt involvement by high-grade cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of transformation zone: Do we need a different follow-up strategy? Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 06 Ocak 2013;39(1):280-6.

9. Papoutsis D, Panikkar J, Underwood M, Blundell S, Sahu B, Blackmore J, vd. Endocervical Crypt Involvement by CIN2-3 as a Predictor of Cytology Recurrence After Excisional Cervical Treatment. J Low Genit Tract Dis. Ekim 2015;19(4):311-8.
10. Papoutsis D, Panikkar J, Underwood M, Blundell S, Sahu B, Blackmore J, vd. Endocervical Crypt Involvement by CIN2-3 as a Predictor of Cytology Recurrence After Excisional Cervical Treatment. J Low Genit Tract Dis. Ekim 2015;19(4):311-8.
11. Kir G, Karabulut M, Yilmaz M, Topal C, Gocmen A. Cytohistological correlation of endocervical gland involvement with high-grade squamous intraepithelial lesions. J Cytol. 2012;29(2):121.
12. Wilson D, Bordoni B. Embryology, Mullerian Ducts (Paramesonephric Ducts). 2023.
13. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2005 [a.yer 22 Kasım 2023];19(4):545-61. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150393/>
14. P. Benson, Pernoll. Handbook of obstetrics & gynecology Çeviri: Ayhan A, Bozdağ G Obstetrik ve jinekoloji el kitabı. 10. bs. 2001. 21-53 s.
15. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.
16. Fu YS, Reagan JW, Richart RM. Precursors of cervical cancer. Cancer Surv. 1983;2:359-82.
17. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. Pathol Ann. 1973;8:301-28.
18. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, vd. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 27 Şubat 2018;360:k499.
19. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, vd. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. Obstetrics and gynecology. Aralık 2010;116(6):1373-80.

20. Peyton CL, Schiffman M, Lörincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C, vd. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol.* Kasım 1998;36(11):3248-54.
21. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, vd. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 03 Nisan 2019;365:l1161.
22. Guimerà N, Lloveras B, Lindeman J, Alemany L, van de Sandt M, Alejo M, vd. The occasional role of low-risk human papillomaviruses 6, 11, 42, 44, and 70 in anogenital carcinoma defined by laser capture microdissection/PCR methodology: results from a global study. *Am J Surg Pathol.* Eylül 2013;37(9):1299-310.
23. Rodríguez-Trujillo A, Martí C, Angeles MA, Sierra A, Esteve R, Saco A, vd. Value of HPV 16/18 Genotyping and p16/Ki-67 Dual Staining to Predict Progression to HSIL/CIN2+ in Negative Cytologies From a Colposcopy Referral Population. *Am J Clin Pathol.* 01 Ekim 2018;150(5):432-40.
24. van der Marel J, Berkhof J, Ordi J, Torné A, Del Pino M, van Baars R, vd. Attributing oncogenic human papillomavirus genotypes to high-grade cervical neoplasia: which type causes the lesion? *Am J Surg Pathol.* Nisan 2015;39(4):496-504.
25. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* [Internet]. 08 Eylül 2007 [a.yer 29 Kasım 2023];370(9590):890-907. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826171/>
26. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, vd. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 01 Aralık 2016;2:16086.
27. John M. S. Bartlett, Abeer Shaaban, Fernando Schmitt. *Molecular Pathology A practical Guide for the Surgical Pathologist and Cytopathologist.* 1. bs. 2017. 155-159 s.

28. Suh Y, Amelio I, Guerrero Urbano T, Tavassoli M. Clinical update on cancer: molecular oncology of head and neck cancer. *Cell Death Dis.* 23 Ocak 2014;5(1):e1018-e1018.
29. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, vd. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* 15 Nisan 2001;92(2):276-84.
30. Herfs M, Parra-Herran C, Howitt BE, Laury AR, Nucci MR, Feldman S, vd. Cervical squamocolumnar junction-specific markers define distinct, clinically relevant subsets of low-grade squamous intraepithelial lesions. *Am J Surg Pathol.* Eylül 2013;37(9):1311-8.
31. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, vd. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 Haziran 2012;109(26):10516-21.
32. Reich O, Regauer S. Two major pathways of recurrent high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer.* 15 Kasım 2015;137(10):2520-1.
33. Koss LG. Cytologic and histologic manifestations of human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Cancer Detect Prev.* 1990;14(4):461-4.
34. Mills AM, Coppock JD, Willis BC, Stoler MH. HPV E6/E7 mRNA In Situ Hybridization in the Diagnosis of Cervical Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL). *Am J Surg Pathol.* Şubat 2018;42(2):192-200.
35. Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 21 Mart 2001;285(11):1500-5.
36. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, vd. 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. Arch Pathol Lab Med. Ekim 2012;136(10):1266-97.
37. Regauer S, Reich O, Kashofer K. Thin variant of high-grade squamous intraepithelial lesion - relationship with high-risk and possibly carcinogenic human papilloma virus subtypes and somatic cancer gene mutations. Histopathology. Eylül 2019;75(3):405-12.
 38. Stewart CJR. High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) of the cervix with bizarre cytological appearances ('pleomorphic HSIL'): a review of 19 cases. Pathology. Ağustos 2017;49(5):465-70.
 39. Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA. 21 Mart 2001;285(11):1500-5.
 40. al-Nafussi AI, Hughes DE. Histological features of CIN3 and their value in predicting invasive microinvasive squamous carcinoma. J Clin Pathol. Eylül 1994;47(9):799-804.
 41. Mills AM, Paquette C, Castle PE, Stoler MH. Risk stratification by p16 immunostaining of CIN1 biopsies: a retrospective study of patients from the quadrivalent HPV vaccine trials. Am J Surg Pathol. Mayıs 2015;39(5):611-7.
 42. Sagasta A, Castillo P, Saco A, Torné A, Esteve R, Marimon L, vd. p16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Mod Pathol. Ocak 2016;29(1):51-9.
 43. Huang EC, Tomic MM, Hanamornroongruang S, Meserve EE, Herfs M, Crum CP. p16ink4 and cytokeratin 7 immunostaining in predicting HSIL outcome for low-grade squamous intraepithelial lesions: a case series, literature review and commentary. Mod Pathol. Aralık 2016;29(12):1501-10.
 44. Mills AM, Paquette C, Terzic T, Castle PE, Stoler MH. CK7 Immunohistochemistry as a Predictor of CIN1 Progression: A Retrospective

Study of Patients From the Quadrivalent HPV Vaccine Trials. *Am J Surg Pathol.* Şubat 2017;41(2):143-52.

45. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, vd. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 27 Şubat 2018;360:k499.
46. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, vd. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* Mayıs 2008;9(5):425-34.
47. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, vd. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* Şubat 2020;8(2):e191-203.
48. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* Kasım 2007;8(11):985-93.
49. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, del Pino M, Nonell R, vd. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG.* Mart 2013;120(4):392-9.
50. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, Berkhof J, Ket JCF, Helmerhorst TJM, vd. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* Mayıs 2012;125(2):500-7.
51. ERKİLİNÇ S, TAYLAN E, TEMEL O, KARADENİZ T, GÖKÇÜ M, SANCI M. Effect of endocervical glandular involvement on residual and recurrent disease in patients with high grade cervical dysplasia. *Cukurova Medical Journal.* 29 Aralık 2018;43(Ek 1):24-9.
52. Spinillo A, Dominoni M, Boschi AC, Cesari S, Fiandrino G, Gardella B. The relationship of human papillomavirus infection with endocervical glandular

involvement on cone specimens in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 01 Aralık 2020;159(3):630-5.

53. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 1977 [a.yer 29 Kasım 2023];78:1-30. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/202434/>
54. Hausen H Zur. The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* [Internet]. 27 Temmuz 2009 [a.yer 29 Kasım 2023];48(32):5798-808. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588476/>
55. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). Human Papillomaviruses [Internet]. C. 90, Human papillomaviruses. 2007 [a.yer 29 Kasım 2023]. 670 s. Erişim adresi: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Human-Papillomaviruses-2007>
56. Jenson AB, Rosenthal JD, Olson C, Pass F, Lancaster WD, Shah K. Immunologic relatedness of papillomaviruses from different species. *J Natl Cancer Inst*. Mart 1980;64(3):495-500.
57. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* [Internet]. 20 Haziran 2004 [a.yer 29 Kasım 2023];324(1):17-27. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15183049/>
58. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. Ekim 2013;445(1-2):21-34.
59. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* [Internet]. 21 Ağustos 2006 [a.yer 29 Kasım 2023];24 Suppl 3(SUPPL. 3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16950015/>
60. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, vd. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade

- cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* [Internet]. 01 Ağustos 2007 [a.yer 29 Kasım 2023];121(3):621-32. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405118/>
61. POLICIES AND MANAGERIAL GUIDELINES. 2002 [a.yer 18 Şubat 2024]; Erişim adresi: <http://www.hdnet.org>
62. Mork J, Lie AK, Glattre E, Clark S, Hallmans G, Jellum E, vd. Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 12 Nisan 2001 [a.yer 18 Şubat 2024];344(15):1125-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297703/>
63. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, vd. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 07 Haziran 2006 [a.yer 18 Şubat 2024];98(11):765-74. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757701/>
64. Hopman AHN, Kamps MA, Smedts F, Speel EJM, Herrington CS, Ramaekers FCS. HPV in situ hybridization: impact of different protocols on the detection of integrated HPV. *Int J Cancer* [Internet]. 20 Haziran 2005 [a.yer 18 Şubat 2024];115(3):419-28. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15688369/>
65. Malloy C, Jacqueline Sherris M, Herdman C. HPV DNA Testing: Technical and Programmatic Issues for Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings. 2000;
66. Evans MF, Mount SL, Beatty BG, Cooper K. Biotinyl-tyramide-based in situ hybridization signal patterns distinguish human papillomavirus type and grade of cervical intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* [Internet]. 01 Aralık 2002 [a.yer 18 Şubat 2024];15(12):1339-47. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12481016/>
67. Van Doorn LJ, Kleter B, Quint WGV. Molecular detection and genotyping of human papillomavirus. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2001 [a.yer 18

Şubat 2024];1(4):394-402. Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901854/>

68. Mork J, Lie AK, Glatte E, Clark S, Hallmans G, Jellum E, vd. Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 12 Nisan 2001 [a.yer 18 Şubat 2024];344(15):1125-31. Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297703/>
69. Van Hamont D, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG. Detection, management, and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. *Rev Med Virol* [Internet]. Mart 2008 [a.yer 18 Şubat 2024];18(2):117-32. Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001004/>
70. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A, vd. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2000 [a.yer 18 Şubat 2024];38(1):357-61. Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618116/>
71. SANKARANARAYANAN R. Overview of cervical cancer in the developing world. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2006 [a.yer 26 Şubat 2024];95 Suppl 1(SUPPL. 1). Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161159/>
72. Qiao YL, Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, Chen F, Li LY, vd. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: A pooled analysis of 17 population-based studies. *Int J Cancer*. 15 Aralık 2012;131(12):2929-38.
73. Vet JNI, Kooijman JL, Henderson FC, Aziz FM, Purwoto G, Susanto H, vd. Single-visit approach of cervical cancer screening: See and Treat in Indonesia. *Br J Cancer*. 21 Ağustos 2012;107(5):772-7.
74. Ozturk E, Ince O, Karaca I, Demirayak G, Comba C, Alay I, vd. The impact of concurrent HPV infections on the presentation of high grade cervical intraepithelial lesions. *Ginekol Pol*. 2020;91(6):324-30.

75. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis [Internet]. 15 Aralık 2010 [a.yer 06 Şubat 2024];202(12):1789-99. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067372/>
76. CHRISTOPHER P. WILD EW and BWS. World Cancer Report Cancer research for cancer prevention. 2020.
77. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2007. 670 s.
78. Erkinüresin T, Kartal E, Üstünyurt E, Demirci H, Kilitçi A, Önal B. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus Types and Their Association with Cervical Squamous Cell Carcinoma, and High-and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Turkish Women [Internet]. C. 52, Iran J Public Health. 2023. Erişim adresi: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
79. Okazaki C, Focchi GRA, Taha NSA, Almeida PQ, Schimidt MA, Speck NMG, vd. Depth of glandular crypts and its involvement in squamous intraepithelial cervical neoplasia submitted to large loop excision of transformation zone (LLETZ). Eur J Gynaecol Oncol. 01 Ocak 2013;34(1):48-50.
80. Yang Z, Cuzick J, Hunt WC, Wheeler CM. Concurrence of Multiple Human Papillomavirus Infections in a Large US Population-based Cohort. Am J Epidemiol [Internet]. 01 Aralık 2014 [a.yer 07 Şubat 2024];180(11):1066-75. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu267>
81. Mollers M, Vriend HJ, Van Der Sande MAB, Van Bergen JEAM, King AJ, Lenselink CH, vd. Population- and Type-Specific Clustering of Multiple HPV Types Across Diverse Risk Populations in the Netherlands. Am J Epidemiol [Internet]. 15 Mayıs 2014 [a.yer 07 Şubat 2024];179(10):1236-46. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu038>

82. Mejlhede N, Bonde J, Fomsgaard A. High frequency of multiple HPV types in cervical specimens from Danish women. *APMIS* [Internet]. Şubat 2009 [a.yer 07 Şubat 2024];117(2):108-14. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239432/>
83. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Schiffman M, Rodriguez AC, Hildesheim A, vd. Clustering of Multiple Human Papillomavirus Infections in Women From a Population-Based Study in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* [Internet]. 08 Ağustos 2011 [a.yer 07 Şubat 2024];204(3):385. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC3132145/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2132145/)
84. An J, Lei H, Xie X, Sun P. An Abnormal Precone Endocervical Curettage Result Is an Independent Risk Factor for Positive Margins in Conization Specimens. *Oncol Res Treat*. 01 Ekim 2020;43(10):518-25.
85. Carozzi FM, Tornesello ML, Burroni E, Loquercio G, Carillo G, Angeloni C, vd. Prevalence of human papillomavirus types in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Italy. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 01 Eylül 2010;19(9):2389-400.
86. Alacam S, Bakir A. Human Papillomavirus Prevalence and Genotype Distribution in Cervical Swab Samples in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 31 Ağustos 2021;15(8):1190-6.
87. Dickson EL, Vogel RI, Geller MA, Downs LS. Cervical cytology and multiple type HPV infection: A study of 8182 women ages 31–65. *Gynecol Oncol*. Haziran 2014;133(3):405-8.
88. Dickson EL, Vogel RI, Bliss RL, Downs LS. Multiple-type human papillomavirus (HPV) infections: a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer*. Eylül 2013;23(7):1295-302.
89. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-Specific HPV Infection and Multiple HPV Types: Prevalence and Risk Factor Profile in Nearly 12,000 Younger and Older Danish Women. *Sex Transm Dis*. Mart 2008;35(3):276-82.

90. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, Rodríguez AC, Quint W, Schiffman M, vd. Human Papillomavirus Infection with Multiple Types: Pattern of Coinfection and Risk of Cervical Disease. *J Infect Dis*. 01 Nisan 2011;203(7):910-20.
91. Liu SS, Chan KYK, Leung RCY, Chan KKL, Tam KF, Luk MHM, vd. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus (HPV) Infection in Southern Chinese Women – A Population-Based Study. *PLoS One*. 03 Mayıs 2011;6(5):e19244.
92. Chen Y, Li S, Zheng J, Xue H, Chen J, Zheng X. Prevalence of multiple human papillomavirus infections and association with cervical lesions among outpatients in Fujian, China: A cross-sectional study. *J Med Virol*. Aralık 2022;94(12):6028-36.
93. Kim NR, Baek ZH, Lee AJ, Yang EJ, Ouh YT, Kim MK, vd. Clinical Outcomes Associated with Endocervical Glandular Involvement in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia III. *J Clin Med*. 01 Haziran 2022;11(11).
94. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, vd. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 06 Şubat 2024];18(12):1665-79. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126708/>
95. Peng H, Liu W, Jiang J, Du H. Extensive lesions and a positive cone margin are strong predictors of residual disease in subsequent hysterectomy following conization for squamous intraepithelial lesion grade 2 or 3 study design. *BMC Womens Health*. 01 Aralık 2023;23(1).
96. Cong Q, Yu Y, Xie Y, Li Y, Sui L. Risk factors of LEEP margin positivity and optimal length of cervical conization in cervical intraepithelial neoplasia. *Front Oncol*. 2023;13.
97. Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Yonemoto K, Tasaki K, Tasaki R, vd. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*. Eylül 2016;27(5):e54.

98. Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, Cesari S, Alberizzi P, Silini EM. Multiple Papillomavirus Infection and Size of Colposcopic Lesions Among Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. Ocak 2016;20(1):22-5.
99. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, vd. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. Mayıs 2008;9(5):425-34.
100. Munk AC, Gudlaugsson E, Ovestad IT, Løvslett K, Fiane B, Hidle B van D, vd. Interaction of epithelial biomarkers, local immune response and condom use in cervical intraepithelial neoplasia 2–3 regression. *Gynecol Oncol*. Aralık 2012;127(3):489-94.
101. Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, Cesari S, Alberizzi P, Silini EM. Multiple Papillomavirus Infection and Size of Colposcopic Lesions Among Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia. C. 20, *Journal of Lower Genital Tract Disease* • 2016.