T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

SERVİKAL DİSPLAZİ NEDENİ İLE LOOP ELEKTROCERRAHİ EKSİZYON PROSEDÜRÜ (LEEP) YAPILAN HASTALARDA GLANDÜLER, STROMAL TUTULUM VE Kİ 67, P16 BELİRTEÇLERİNİN PROGNOZA ETKİSİ

DR. GAMZE ÖZTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Servikal Displazi Nedeni İle Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP) Yapılan Hastalarda Glandüler, Stromal Tutulum ve Ki 67, p16 Belirteçlerinin Prognoza Etkisi

DR. GAMZE ÖZTAŞ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. MERVE ALDIKAÇTIOĞLU TALMAÇ

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
OP.DR. TOLGA ÇİFTPINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ
2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren başta değerli hocam Prof. Dr. Alev Atış Aydın olmak üzere tüm hocalarım, uzman abi ve ablalarım, kıdemlilerime,

Tezimin hazırlanmasında yardım ve desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olduğunu hisettiğim çok değerli tez danışmanım Doç Dr Merve Aldıkaçtıoğlu Talmaç'a

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğimiz, tüm zor süreçleri birlikte atlattığım, birlikte gülüp birlikte ağladığım eşkıdemlerim Dr. Büşra Burcu Çınar, Dr. Hacer Yıldız, Aycan Örler, Dr. Deniz Adak 'a Dr. Sinem Uçak'a,

Tezimi yazdığım süreçte hep yanımda olup bana destek olan eşkıdemim Dr. Sevgi Turan 'a

Tezimi hazırlama sürecinde bana çok yardımıcı olan Op. Dr. Ayşe Hazırbulan 'a

Tez sürecimde emeğini esirgemeyen çalışma arkadaşım Uzman Ebe Betül Altay 'a

Hayatım boyunca beni her konuda destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman yanımda olan, beni koşulsuz şartsız seven annem Kamile Öztaş ve babam Soner Öztaş'a, canım kardeşim Mehmet Öztaş 'a ve hep yanımda olduğunu hissettiğim babannem Mülkiye Öztaş'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gamze Öztaş

2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR....iv
İÇİNDEKİLER....v
TABLOLAR LİSTESİ....vii
ŞEKİLLER LİSTESİ....ix
SİMGELER VE KISALTMALAR....x
ÖZET....xi
ABSTRACT....xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ....1
2. GENEL BİLGİLER....3
2.1. SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ....3
2.2. SERVİKS ANATOMİSİ....3
2.3. SERVİKS HİSTOLOJİSİ....5
2. 3.1 ÇOK KATLI NON KERATİNİZE SKUAMÖZ EPİTEL....6
2.3.2 KOLLUMNAR EPİTEL....7
2.3.3 SKUAMOKOLUMNAR JUNCTİON....8
2.3.4. SKUAMÖZ METAPLAZİ....9
2.3.5. TRANSFORMASYON ZONU....9
2.4. SERVİKSİN PREMALİNG LEZYONLARI....10
2.4.1 SERVİKS HİSTOPATOLOJİSİ....11
2.4.2 SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (CIN)....13
2.4.3 HPV AŞISI....14
2.4.4 SERVİKAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ....15
2.5. SERVİKSİN PREMALİNG LEZYONLARI....15
2.6. HUMANPAPİLLOMA VİRÜS....15
2.6.1 HUMANPAPİLLOMA VİRÜSÜN GENOMİK ORGANİZAYONU....16
2.6.2 SERVİKAL DİSPLAZİ (CIN) YÖNETİMİ....18
2.6.3 SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERİN TANISI....18
2.6.2.1. SERVİKS SİTOLOJİSİ (PAP SMEAR)....19
2.6.2.2 HPV DNA TESTİ....20
2.6.2.3 KOLPOSKOPİ....21
2.6.2.4 LEEP....21
2.7. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERİN YÖNETİMİ....22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER....23
3.1. ETİK KURUL ONAYI....23

3.2. HASTA SEÇİMİ....23
4.BULGULAR....24
4.1. DEMOGRAFİK VE TANIMLAYICI BİLGİLER....24
5. TARTIŞMA....55
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER....61
KAYNAKLAR....62

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.4.1 : Servikal kanser prekürsör lezyonları……..14

Tablo 2.6.1 :ACOG serviks kanseri tarama programı ……...20

Tablo 4.1 : Hastaların demografik ve klinik özellikleri …….....25

Tablo 4.2 : Hastaların smear sonuçları .....,,26

Tablo 4.3 : Hastaların HPV dağılımları……. 27

Tablo 4.4 : Hastaların kolposkopik sonuçları dağılımı ……. 28

Tablo 4.5 : Hastaların LEEP endikasyonlarının dağılımı……28

Tablo 4.6 : Hastaların LEEP patoloji sonuçlarının dağılımı **……**29

Tablo 4.7 : Hastaların p16 immünohistokimyasal boyanma sonuçları……30

Tablo 4.8: Ki-67 Proliferasyon İndeksi Dağılımı……31

Tablo 4.9: LEEP örneklerinde glandüler ve stromal tutulumun dağılımı……...32

Tablo 4.10: LEEP patoloji sonuçlarının glandüler tutulum durumuna göre dağılımı…….33

Tablo 4.11: Stromal tutulum saptanan olguların leep patoloji sonuçlarına göre dağılımı…….....34

Tablo 4.12: LEEP örneklerinin cerrahi sınır durumuna göre dağılımı……35

Tablo 4.13: LEEP Sonrası 6. Ay, 1. Yıl , 1.5 Yıl ,2 Yıl Smear -HPV sonuçlarının dağılımı…….36

Tablo 4.14: Takip döneminde kolposkopi yapılan ve yapılmayan hastaların dağılımı……39

Tablo 4.15: LEEP sonrası takip döneminde kolposkopi yapılan hastaların kolposkopi bulguları …….…..39

Tablo 4.16: İkinci yıl smear sonuçlarının, takipte kolposkopi yapılma durumuna göre dağılımı…….40

Tablo 4.17 : İkinci Yıl HPV sonuçlarının takipte kolposkopi durumuna göre dağılımı ……40

Tablo 4.18.: Birinci yıl smear sonuçlarının takipte kolposkopi durumuna göre dağılımı…….....41

Tablo 4.19. : LEEP sonrası cerrahi tedavi (ek cerrahi) uygulanan hastaların Dağılımı……..... 42

Tablo 4.20. : LEEP sonrası yapılan cerrahi prosedürlerin dağılımı ……..… 42

Tablo 4.21 : CIN derecesine göre glandüler tutulumun dağılımı ……...…….43

Tablo 4.22 : CIN derecesine göre stromal tutulumun dağılımı ……....45

Tablo 4.23: İkinci yıl smear sonucu ile glandüler tutulumun dağılımı.....46

Tablo 4.24 : İkinci yıl smear sonucu ile stromal tutulumun dağılımı ……...48

Tablo 4.25: p16 immünohistokimyasal ekspresyonu ile ikinci yıl smear sonuçlarının dağılımı……...……49

Tablo 4.26: İkinci yıl smear sonucuna göre ki-67 proliferasyon indeksi dağılımı……...50

Tablo 4.27: İkinci Yıl HPV sonucuna göre p16 immünohistokimyasal boyama dağılımı 53

Tablo 4.28: İkinci Yıl HPV sonucu ile glandüler ve stromal tutulumun dağılımı 53

Tablo 4.29: İkinci yıl HPV sonucuna göre p16 immünohistokimyasal boyama dağılımı 55

Tablo 4.30: İkinci Yıl HPV Sonucuna Göre Ki-67 Proliferasyon İndeksi dağılımı 55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Serviks anatomisi ve komşulukları 3

Şekil 2 : Uterus ve serviksin arteriyal kanlanması 4

Şekil 3 : Transformasyon zonu..... 5

Şekil 4 : CIN derecesine göre glandüler tutulum oranlarının dağılımı …… 44

Şekil 5 :CIN derecesi arttıkça stromal tutulum oranındaki değişimin yüzdesel dağılımı. …46

Şekil 6:İkinci yıl smear sonucu ile glandüler tutulumun yüzdesel dağılımı.....47

Şekil 7: İkinci yıl smear sonucuyla stromal tutulum arasındaki yüzdesel dağılım……..49

Şekil 8 : İkinci yıl smear sonucuna göre p16 ekspresyon paternlerinin yüzdesel dağılımı.....51

Şekil 9: İkinci Yıl Smear Sonucuna Göre Ki-67 Proliferasyon İndeksi Dağılımı …….52

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG : The American College of Obstetrcians and Gynecologists

AGC : Önemi Belirlenemeyen Atipik Glandüler Hücreler

ASCCP **:** American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

AGC-NOS : Başka türlü belirtilmeyen atipik glandüler hücreler

AIS : Adenokarsinoma In Situ

AMH : Anti Müllerian Hormon

ASCCP : American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASC-H : Ekarte Edilemeyen Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

ASCUS : Önemi Belirgin Olmayan Atipik Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar

BM : Bazal memran

CIN : Servikal İntraepitelyal Neoplazi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EGI : Endoservikal Glandüler Tutulum

HR-HPV : High risk HPV

FIGO : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

HPV : Human Papilloma Virüsü

HSIL : Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar

LAST : The Lower Anogenital Squamous Terminology

LEEP : Loop Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedür

LSIL : Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar

PAS : Periyodik Asit-Schiff

SCC : Skuamöz Hücreli Karsinom

SKJ : Skuamokolumnar Bileşke

TZ : Transformasyon Zonu

WHO : World Health Organization

ÖZET

Amaç: Bu çalışma servikal displazi nedenli (Loop Electrosurgical Excision Procedure) LEEP yapılan hastaların patoloji sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi ve materyallerin p16/ ki 67 immünhistokimyasal boyanmaları, glandüler ve stramol tutulum varlığı ile hastalığın prognozu arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amaçlı yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, LEEP uygulanan hastaların patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastanemizde son 10 yılda LEEP işlemi yapılan 787 hasta nın patoloji sonuçları değerlendirildi.187 hasta releep olduğu için 2 hasta da 75 yaş üstü olduğu için çalışmadan çıkarıldı. 598 hasta çalışmaya dahil edildi. Materyaller üzerinde p16 ve Ki-67 immünhistokimyasal boyamaları bakılarak, hücresel proliferasyon ve transformasyon derecesi değerlendirildi. Ayrıca, patolojik incelemede glandüler ve stromal tutulum varlığı saptandı. Elde edilen veriler, CIN derecesi ve immünhistokimyasal bulgular ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde, değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson Ki-kare testi, Fisher Exact testi ve Linear-by-linear association testi kullanıldı**.**

Bulgular: CIN derecesi ile glandüler tutulum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (Pearson Ki-kare = 119.574, sd = 2, $p < 0.001$). Tüm hücrelerde beklenen frekansın 5'in üzerinde olması, Ki-kare testinin varsayımlarının karşılandığını doğruladı. Fisher Exact testi ile yapılan doğrulama analizinde de benzer şekilde anlamlı sonuç elde edildi ($p < 0.001$). Linear-by-linear association testi, CIN derecesi arttıkça glandüler tutulum oranında anlamlı bir artış olduğunu gösterdi ($\chi^2 = 116.139$, $p < 0.001$). CIN derecesi ile stromal tutulum arasındaki ilişki incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Pearson Ki-kare = 20.864, sd = 2, $p < 0.001$). Fisher Exact testi ile yapılan doğrulama analizinde sonuç yine anlamlıydı ($p < 0.001$). Linear-by-linear association testi, CIN derecesi yükseldikçe stromal tutulum oranının da anlamlı biçimde arttığını ortaya koydu ($\chi^2 = 16.073$, $p < 0.001$).

Sonuç: Çalışmamızın bulgıları immünohistokimyasal ve histopatolojik belirteçlerin servikal displazilerin şiddeti ve prognozu hakkında bize yol gösterebilecek belirteçler olduklarını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: LEEP, servikal displazi, immünhistokimyasal boyanma, glandüler tutulum

ABSTRACT

Aim: This study aimed to retrospectively evaluate the pathological results of patients who underwent Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) due to cervical dysplasia, and to investigate whether there is a relationship between p16/Ki-67 immunohistochemical staining, the presence of glandular and stromal involvement, and disease prognosis.

Materials and Methods: In this study, the pathological findings of patients who underwent LEEP were retrospectively reviewed. The pathology results of 787 patients who underwent LEEP at our hospital over the past 10 years were evaluated. A total of 187 patients who had repeat LEEP procedures and 2 patients over the age of 75 were excluded from the study. Ultimately, 598 patients were included in the analysis. Immunohistochemical staining for p16 and Ki-67 was performed on the specimens to assess the degree of cellular proliferation and transformation. In addition, the presence of glandular and stromal involvement was identified during pathological examination. The collected data were analyzed to determine the relationship between CIN grade, immunohistochemical findings, and disease prognosis. For statistical evaluation, Pearson's Chi-square test, Fisher's Exact test, and the Linear-by-Linear Association test were used to assess associations between variables.

Results: A significant relationship was observed between CIN grade and glandular involvement (Pearson $\chi^2 = 119.574$, df = 2, $p < 0.001$). All cells had expected frequencies above five, confirming the assumptions of the Chi-square test. Verification with Fisher's Exact test also yielded significant results ($p < 0.001$). Linear-by-linear association analysis showed a significant increase in glandular involvement with increasing CIN grade ($\chi^2 = 116.139$, $p < 0.001$).

Similarly, a significant relationship was found between CIN grade and stromal involvement (Pearson $\chi^2 = 20.864$, df = 2, $p < 0.001$). Verification with Fisher's Exact test confirmed the significance ($p < 0.001$). Linear-by-linear association analysis indicated that stromal involvement increased significantly with higher CIN grades ($\chi^2 = 16.073$, $p < 0.001$).

Conclusion: Our findings suggest that immunohistochemical and histopathological markers may serve as valuable indicators for assessing the severity and prognosis of cervical dysplasia.

Key Words: LEEP, cervical dysplasia, immunohistochemical staining, glandular involvement

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada, yılda 400.000'in üzerinde serviks kanseri olgusu görülmekte ve her yıl yaklaşık 250.000 hasta serviks kanserinden ölmektedir. (1)

Serviks kanseri, dünyada her iki dakikada bir kadının ölümüne neden olan ve kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir.(2) Servikal kanser vakalarının yaklaşık %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Bunun en önemli sebebi servikal kanserin önlenebilir olmasına rağmen bu ülkelerde yaşayan kadınların aşı ve tarama programlarına erişememesidir.(3) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, serviks kanseri vakalarının yaklaşık %99'u, cinsel yolla bulaşan ve oldukça yaygın bir enfeksiyon etkeni olan yüksek riskli insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ile ilişkilidir.(4) HPV virüsü dairesel, çift sarmallı DNA genomlarına sahiptir. Kısaca, üç onkogen olan E5, E6 ve E7 hücresel dönüşüm sürecini modüle eder.(5) 120 ye yakın HPV tipi bulunmaktadır. Servikal kansere neden olma açısından yüksek ve düşük riskli olarak ayrılan HPV tiplerinden HPV16 ve HPV18, servikal kanser vakalarının %70'inden fazlasından sorumludur. HPV tip 6 ve 11 ise düşük riskli HPV tiplerine örnek olarak verilebilir. (6)

Yapılan smear ve HPV taramaları ile servikal displazilerin serviks kanserine dönüşümü önlenebilir olması nedeni ile tarama programları önem arz etmektedir.

Anormal smear nedeni ile kolposkopi yapılan hastalarda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) derecelerine göre tedavi planı değişmektedir.

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), en sık rastlanan premalign lezyondur.(7)

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), histolojik olarak CIN1, CIN2 ve CIN3 şeklinde sınıflandırılan kanser öncüsü bir lezyondur. Tedavi edilmediği takdirde CIN2 veya CIN3 (topluca CIN2+ olarak adlandırılır) serviks kanserine ilerleyebilir.(8)

LEEP günümüzde en sık kullanılan konizasyon tekniğidir ve CIN2-3 lezyonlarının eradikasyonunda etkinliği belirlenmiş bir tekniktir. (9)

LEEP materyali ile hem lezyon ekzise edilir hem de patolojik değerlendirme için yeterli materiyal elde edilmiş olur.

İmmünohistokimyasal belirteçler, servikal displazinin prognozuna yönelik bilgi sağlamada önemli bir rol oynamaktadır.

p16(INK4a) ve Ki67 proliferasyon nükleer antijeni gibi hücresel döngü proteinleri, onkojenisite belirteçleri olarak kullanılmaktadır. E6 ve E7 onkoproteinleri, tümör baskılayıcı genler olan p53 ve pRb ile etkileşerek p16(INK4a) aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan bir süreç başlatmaktadır.(10)

Ki-67 ise iyi bilinen bir hücre proliferasyon belirteci olup, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) derecelendirmesinde kullanılabilir. (11)

İncelenen LEEP materyalinde glandüler ve stromal tutulum ise histopatolojik bir sonuçtur. Glandüler tutulum daha derin bir yayılım hakkında bize bilgi veririken stromal tutulumun varlığı invaziv tutulum hakkında bize bilgi verir.

Bu parametrelerin birlikte değerlendirlmesi hastalığın nüksü, uzun dönem seyri, uygulanacak tedavi açısından bize bilgi verebileceği düşümülmektedir.

Bu araştırmanın temel hipotezi servikal displazi nedenli LEEP yapılan hastalarda immünhistokimyasal ve histopatolojik belirteçlere bakarak hastalığın seyri hakkında bilgiye edinebilmektir. Bu kapsamda yapılan retrospektif çalışmamızda servikal displazili hastaların patoloji sonuçlarındaki p16/ki 67, glanduler ve stromal tutulum değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin servikal displazi şiddeti belirteçler arasındaki korelasyon ve hastaların takiplerinde hastalığın prognozu hakkında bize bilgi vermesi hakkında bilimsel bir zemin oluşturması planlanmaktır

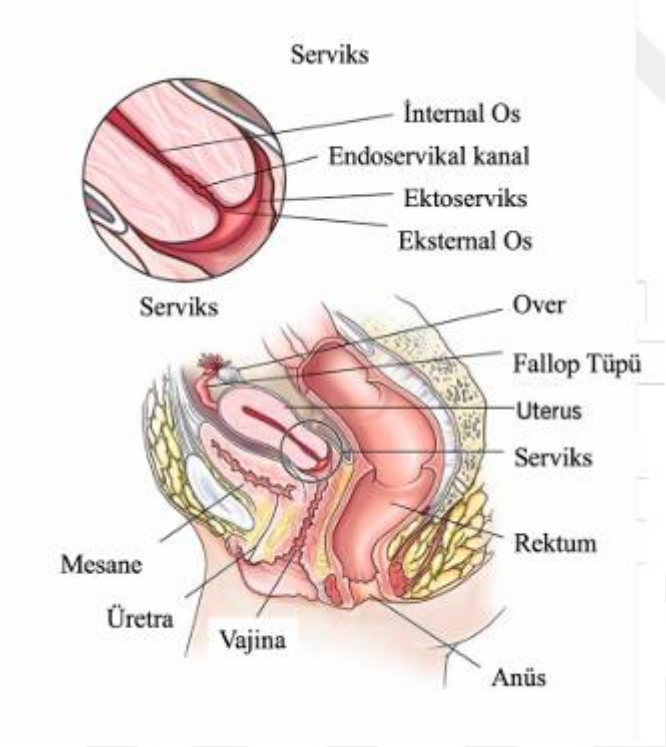
2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ

Servikal yapının embriyolojik gelişimi, gestasyonun yaklaşık altıncı haftasında mesonefrik (Wolffian) ve paramesonefrik (Müllerian) kanalların füzyonu ile başlamakta; bu füzyon, Müllerian kanalların kaudal segmentlerinin birleşmesi sonucu servikovajinal yapının temelini oluşturmaktadır. Başlangıçta, Müllerian kanallar her iki cinsiyette de bulunmaktadır. Dişi fetusun embriyolojik gelişimi sırasında, anti-Müllerian hormon (AMH) ve testosteron üretiminin bulunmaması ile Wolffian (mesonefrik) kanallar gerilerken, Müllerian (paramesonefrik) kanalların gelişimi devam etmektedir. Müllerian kanalları, kadınlarda uterus veya fallop tüplerini, uterusu, serviksi ve vajinanın proksimal üçte birini oluşturur. Döllenmeden yaklaşık altı hafta sonra, her iki Müllerian kanalının terminal uçları birbirleriyle temas ederek birleşir ve uterovajinal kanalın oluşumunu başlatır. Bu yapı, ilerleyen gelişim sürecinde vajinanın forniks kısmına farklılaşır. Füzyonun ardından iki Müllerian kanalının bazal membranları kaynaşır ve döllenmeden yaklaşık onuncu haftada bu membranlar ortadan kalkarak uterus yapısının temelini oluşturur. Bu dönemde, ilkel uterus boşluğu, her biri eşleşmiş Müllerian kanallarından köken alan iki ayrı bölmeye ayrılır. Bu iki boşluğu ayıran uterin septum, Müllerian kanallarının füzyon hattını temsil eder ve embriyonik gelişimin ilerleyen evrelerinde genellikle apoptoz mekanizmaları aracılığıyla rezorbe edilir. (12)

2.2. SERVİKS ANATOMİSİ

Serviks, uterusun distal (alt) bölümünü oluşturan, kas dokusundan zengin bir yapıdır. Serviks uterusu vajinaya bağlayan bir geçit görevi görür.(13) Uterusun distal bölümü olan serviks uteri, pelvik kavitenin derininde yerleşmiş olup yaklaşık 3,5 cm uzunluğunda silindirik bir yapıdır. Serviks ; önde mesane, arkada ise rektum ile yakın komşuluk gösterir. Servikal kanal (endoservikal kanal) aracılığıyla süperiorda uterin kaviteye (internal os yoluyla), inferiorda ise vajinaya (eksternal os yoluyla) açılır.(14)



Şekil 1: Serviks anatomisi ve komşulukları(13)

Serviks, çeşitli bağ yapıları aracılığıyla pelvik duvarlara tutunarak desteklenir. Bu destek yapıları arasında önde ve lateral yönde kardinal (transvers servikal veya Mackenrodt) ligamanlar, posterolateral yönde ise uterosakral ligamanlar yer alır.

Kardinal ligamanlar, serviksin ve üst vajinanın lateralinden başlayarak lateral pelvik duvarlara doğru uzanır. Bu ligamanlar, uterusun lateral stabilitesini sağlayarak serviksin pelvik taban üzerindeki pozisyonunun korunmasına katkıda bulunur.

Uterosakral ligamanlar ise serviksin ve üst vajinal fornikslerin posterolateralinden posteriora doğru uzanır ve sakroiliak eklemlerin önünde yer alan presakral fasyaya yapışır. Bu ligamanlar uterusun posterior destek elemanlarını oluşturarak organın öne ve aşağıya yer değiştirmesini sınırlar.

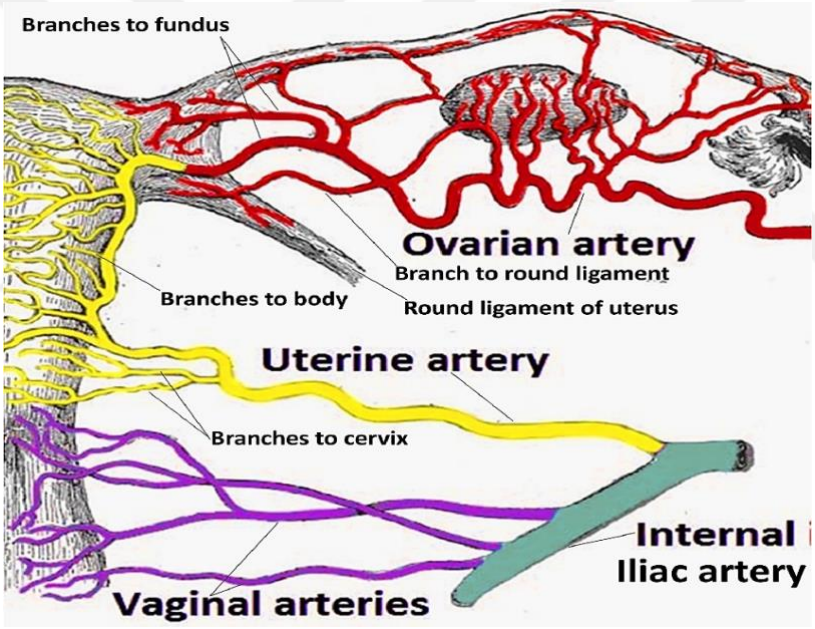
Kardinal ve uterosakral ligamanlar birlikte, uterus ve üst vajinanın levator ani kas grubunun (levator plat) üzerinde anatomik konumlarının korunmasını sağlar ve pelvik organ desteğinin devamlılığında önemli rol oynarlar.

Serviksin arteriyel beslenmesi**,** aortadan köken alan ovaryan arterler ile internal iliak arterin dallarından biri olan uterin arter tarafından sağlanır. Bu damarlar servikal bölgeye lateralden yaklaşarak serviksin derin ve yüzeyel vasküler ağını oluşturur.

Serviksin lenfatik drenajı, başlıca eksternal ve internal iliak lenf nodları ile birlikte obturator ve presakral lenf nodlarına yönelir. Serviks kanserinde lenfatik yayılım karakteristik bir sıra izler. Öncelikle kardinal ve sakrouterin ligamanlar boyunca parametriyal (paraservikal) alana ulaşır; buradan obturator (hipogastrik) ve internal iliak lenf nodlarına, daha sonra ise eksternal**,** common iliak ve presakral lenf nodlarına ilerler.

Uzak metastazlar en sık olarak paraaortik ve mediastinal lenf nodları**,** akciğer ve kemik dokularında görülür**.** Paraaortik ve inguinal lenf nodu tutulumu, klinik olarak uzak metastaz olarak değerlendirilir.(14)

Serviksin sinirleri hipogastrik pleksus aracılığıyla sağlanır. Endoservikste duyusal sinir uçları oldukça yoğundur, buna karşılık ektoservik çok az duyusal sinire sahiptir. Ayrıca endoservikste sempatik ve parasempatik sinir lifleri de yoğundur.((15)



Şekil 2: Uterus ve serviksin arteriyal kanlanması (16)

2.3. SERVİKS HİSTOLOJİSİ

Serviks, yoğun fibromüsküler dokudan oluşur. (13) Serviksin üst üçte ikilik kısmını oluşturan endoserviks, endometriyumun kolumnar glandüler epiteli ile döşelidir ve bu bölgede gelişen maligniteler genellikle adenokarsinom tipindedir. Ekzoserviks, çok katlı yassı (skuamöz) epitel ile örtülüdür. Ekzoserviks ile endoserviksin birleşim yeri olan skuamokolumnar bileşke (transformasyon zonu), serviks kanserinin en sık geliştiği anatomik bölgedir.(14) Üreme çağındaki kadınlarda bu bölge genellikle external os'un

hemen dışında yer alırken, puberte öncesinde ve menopoz sonrasında transformasyon zonu servikal kanalın içinde bulunur.(17)

2. 3.1 ÇOK KATLI NON KERATİNİZE SKUAMÖZ EPİTEL

Ektoserviksin büyük bir kısmı ve vajinanın tamamı, homojen, çok katlı ve keratinize olmayan skuamöz epitel ile kaplıdır. Olgun skuamöz epitel glikojen içerdiği için Lugol çözeltisini kolayca alır; bu nedenle Schiller testi sırasında bu bölgeler negatif olarak değerlendirilir. Eğer epitel Lugol çözeltisini almazsa, Schiller testi pozitif kabul edilir. Hamile olmayan kadınlarda servikal skuamöz epitel düz bir yüzeye sahip olup hafif pembe renkte görünür. Gebelik sürecinde ise epitel giderek daha vasküler hâle gelir ve hafif mavimsi bir renk tonuna bürünür.

Skuamöz epitelin en derin tabakası, bazal membrana sıkıca bağlı tek sıra bazal hücrelerden oluşur. Bu hücreler yuvarlak yapıda, büyük koyu boyanan çekirdeklere sahip ve az sitoplazmalı hücrelerdir. Bazal membran, epitel ile altında yer alan stroma arasında net bir sınır oluşturur. Epitel-stroma birleşim hattı çoğunlukla düz olmakla birlikte, bazen hafif dalgalı olabilir; bu durumda stroma, kısa çıkıntılar hâlinde epitele doğru uzanır. Bu çıkıntılara papilla adı verilirken, papillalar arasında kalan epitel kısımları rete peg olarak adlandırılır.

Bazal hücreler bölünerek olgunlaşır ve parabazal hücreler adı verilen bir sonraki hücre tabakasını oluşturur. Parabazal hücreler, nispeten büyük, koyu boyanan çekirdeklere ve yeşilimsi-mavi bazofilik sitoplazmaya sahiptir. Bu hücrelerin daha ileri farklılaşması ve olgunlaşması sonucunda, bol sitoplazmalı ve küçük, yuvarlak çekirdeklere sahip ara tabaka hücreleri oluşur. Bu hücreler, mikroskop altında sepet örgüsü (basket-weave) şeklinde bir düzen gösterir. Olgunlaşmanın devam etmesiyle birlikte, yüzeyel tabakalar büyük ve belirgin şekilde yassılaşmış hücrelerden oluşur; bu hücrelerin çekirdekleri küçük, yoğun ve piknotik, sitoplazmaları ise şeffaftır. Genel olarak, bazal tabakadan yüzeyel tabakaya doğru hücreler boyut olarak büyürken, çekirdek boyutu küçülür.

Ara ve yüzeyel tabakadaki hücrelerin sitoplazmasında bol miktarda glikojen bulunur. Histolojik incelemede Lugol çözeltisi uygulandığında bu glikojen mahogany kahverengi veya siyah renkte boyanırken, Periodik Asit–Schiff (PAS) boyası ile magenta rengi alır. Ara ve yüzeyel tabakalardaki glikojen birikimi, skuamöz epitelin normal

olgunlaşmasının ve gelişiminin göstergesidir. Glikojen üretiminin eksikliği veya azalması, epitelin anormal veya bozulmuş olgunlaşmasını işaret eder.

Servikal skuamöz epitelin olgunlaşması östrojene bağımlıdır. Östrojen yokluğunda, hücreler tam olgunlaşamaz ve glikojen birikimi gerçekleşmez. Bu nedenle menopoz sonrası, hücreler parabazal tabakadan öteye olgunlaşamaz ve yassılaşmış çok katlı hücre tabakaları oluşmaz. Sonuç olarak, epitel ince ve atrofiğe uğramış hâle gelir. Görsel muayenede, epitel soluk görünür ve bazen subepitelyal peteşiyal kanamalar görülebilir; çünkü bu ince epitel travmalara karşı daha hassastır.(15)

2.3.2 KOLLUMNAR EPİTEL

Endoservikal kanal, tek katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Bu yapı, bazal membrana yakın yerleşmiş koyu boyanan çekirdeklere sahip, uzun ve ince hücrelerden oluşur. Tek katlı olması nedeniyle, serviksin çok katlı skuamöz epiteline göre daha ince bir yapıya sahiptir.

Makroskopik olarak incelendiğinde endoservikal epitel kırmızımsı bir görünüm sergiler. Bunun nedeni, epitelin ince olması ve tek tabakalı yapısının, altındaki stromadaki zengin damar ağının görünmesine izin vermesidir.

Epitel, distal sınırda uterusun alt bölümündeki endometrial epitel ile birleşir; proksimal sınırda ise skuamöz epitel ile buluşarak skuamokolumnar bileşke (SCJ)'yi oluşturur.

Endoservikal epitelin ektoserviks üzerine ne kadar uzandığı, kadının yaşı, doğum sayısı, hormonal durumu ve menopozal gibi fizyolojik faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, aynı kadında bile yaşamın farklı dönemlerinde endoservikal epitelin görünümü ve sınırları değişken olabilir.

Kolumnar epitel aynı zamanda, serviksin stromasına doğru invajinasyonlar yapar ve bu süreç sonucunda endoservikal kriptler ya da daha yaygın adıyla endoservikal bezler meydana gelir. Kolumnar epitelde glikojen birikimi (glikojenasyon) ve mitotik aktivite görülmez. Bu epitel tipinde hücre sitoplazması içinde glikojen bulunmadığından Lugol çözeltisi uygulandığında epitelin rengi belirgin şekilde değişmez; yalnızca yüzeyde oluşan ince iyot tabakasına bağlı olarak hafif bir solukluk görülebilir.(15)

2.3.3 SKUAMOKOLUMNAR JUNCTİON

Skuamokolumnar bileşke (SCJ)'nin eksternal os ile olan konumu, kadının yaşamı boyunca değişkenlik gösterebilir. Bu değişim; yaş, hormonal durum, doğum travması, oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gibi çeşitli fizyolojik ve çevresel faktörlerden etkilenir.

Çocukluk döneminde, perimenarş sırasında, puberte sonrası ve erken üreme çağında gözlemlenen skuamokolumnar bileşke (SCJ), genellikle orijinal SCJ olarak adlandırılır.

Çocuklukta ve menarş civarında, orijinal SCJ çoğunlukla eksternal os seviyesinde veya ona çok yakın bir konumda yer alır. Bu durum, servikal epitelin gelişimsel sürecini ve sonraki hormonal etkilerle değişebilecek konumunu anlamak açısından önemli bir referans noktasıdır.

Puberte sonrası ve üreme döneminde, kadın genital organları östrojen etkisiyle gelişim gösterir. Bu süreçte serviks hem şişer hem de büyür; endoservikal kanal uzar. Sonuç olarak, endoservikal kanalın alt kısmındaki kolumnar epitel, ekoservikse doğru dışa doğru taşar ve belirgin bir şekilde gözlemlenebilir.

Bu duruma ektropiyon veya ektopi denir. Görsel muayenede, ekoserviksin canlı kırmızımsı bir görünüm kazanmasıyla fark edilir.

Ektropiyon oluşumu ile birlikte, orijinal SCJ, eksternal osten uzaklaşarak ekoservikse taşınır. Özellikle gebelik sırasında hormonal ve hemodinamik değişiklikler nedeniyle ektropiyon başlayabilir veya daha belirgin hâle gelebilir.(15)

Bu durum, servikal epitelin dinamik yapısını ve hormonal etkilerle değişen morfolojisini anlamak açısından klinik ve histolojik açıdan önemli bir gözlem noktasıdır.

Ektropiyon durumunda, dışa doğru taşmış kolumnar epitelin üzerini kaplayan mukusun tamponlama etkisi, asidik vajinal ortam ile karşılaştığında bozulur. Bu etkileşim, kolumnar epitelin zamanla yıkılmasına ve yerine yeni oluşan metaplazik skuamöz epitelin gelmesine yol açar. (Metaplazi, bir epitel tipinin başka bir epitel tipiyle yer değiştirmesi anlamına gelir.)

Bu metaplazik süreç genellikle orijinal SCJ'den başlar ve üreme dönemi boyunca eksternal osten merkeze doğru ilerleyerek menopoza kadar devam eder. Bazı durumlarda,

ekoserviksteki skuamöz epitelin içe doğru büyümesi de metaplazinin oluşumuna katkıda bulunabilir.

Postmenopozal kadınlarda, SCJ genellikle görsel muayenede görünmez hâle gelir, çünkü tamamen endoservikal konuma taşınmıştır.(15)

2.3.4. SKUAMÖZ METAPLAZİ

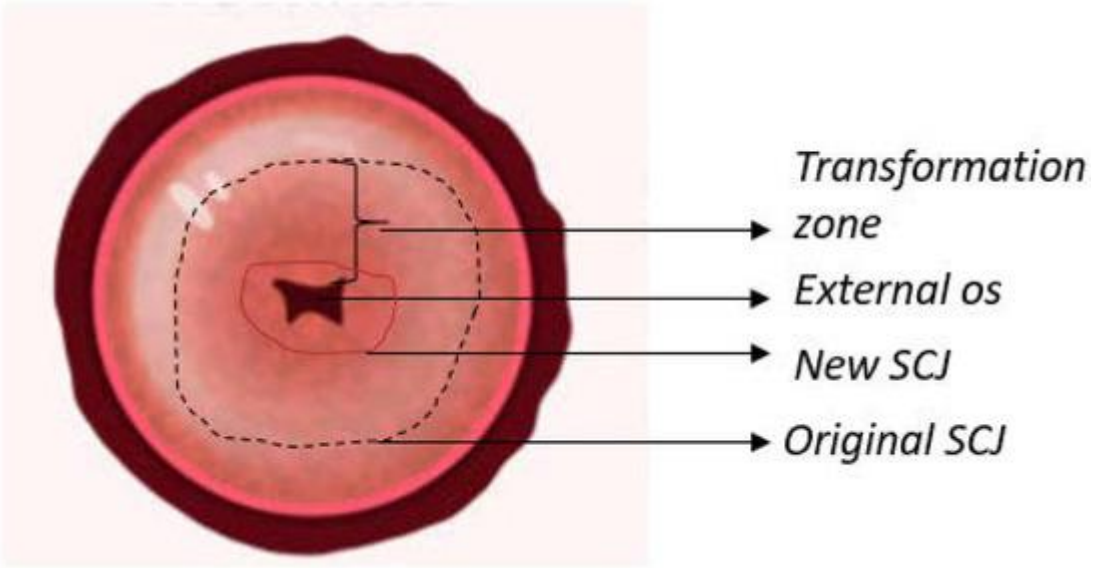
Dışa doğru taşmış kolumnar epitelin, skuamöz epitel ile fizyolojik olarak yer değiştirmesi sürecine skuamöz metaplazi denir. Üreme dönemi ve gebelik sırasında vajinal ortam nispeten asidiktir; bu asidik ortamın skuamöz metaplazide rol oynadığı düşünülmektedir. Süreç, asidik vajinal ortamın kolumnar epitele yaptığı iritasyonla başlar.

Skuamöz metaplazinin ilk belirtisi, rezerv hücrelerin ortaya çıkışı ve çoğalmasıdır. Morfolojik olarak, rezerv hücreler orijinal skuamöz epitelin bazal hücrelerine benzer; yuvarlak çekirdekleri ve az sitoplazmaları vardır. Metaplastik süreç ilerledikçe, rezerv hücreler çoğalır ve farklılaşarak ince, çok hücreli ve stratifikasyondan yoksun immature (olgunlaşmamış) skuamöz epitel tabakası oluşturur.(15)

2.3.5. TRANSFORMASYON ZONU

Endoservikal epitelin ektoservikse doğru eversiyonu genellikle ergenlik döneminde ve ilk gebelik sırasında meydana gelir. Bunun sonucunda, ektoservikste bulunan silindirik epitel, nispeten asidik olan vajinal ortamla karşılaşır ve skuamöz metaplazi geçirecek şekilde değişir, bu da daha önce tarif edilen fizyolojik dönüşüm bölgesini (TZ) oluşturur. Bu durum muhtemelen HPV enfeksiyonuna karşı bir koruma sağladığı düşünülmektedir. Ancak dinamik transformasyon zonu HPV enfeksiyonuna duyarlıdır. Bu durumda HPV, TZ'deki epitelin bazal katmanlarını enfekte edebilir ve bazı vakalarda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gelişimine yol açabilir.

Bu displastik epitelin bazı kadınlarda gelişirken bazılarında neden gelişmediği henüz kesin olarak bilinmemektedir ama onkogenik HPV tipleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vakaların %99'unda onkogenik HPV tipleri gözlemlenmektedir. Çoğu birey, normal cinsel yaşamlarının erken dönemlerinde onkogenik HPV türleriyle enfekte olacaktır. Ancak, bu enfeksiyonların büyük bir kısmı, herhangi bir klinik belirti vermeden vücuttan temizlenir. (15)



ŞEKİL 3: TRANSFORMASYON ZONU (18)

2.4. SERVİKSİN PREMALİNG LEZYONLARI

Serviksi etkileyen en önemli patolojiler human papilloma virüsü (HPV) ile ilişkilidir. HPV enfeksiyonu servikal displazi ve malign transformasyonun (serviks kanseri) başlıca nedenidir.(13) Papillomaviridae ailesine ait olan HPV, zarf yapısı bulunmayan bir DNA virüsüdür. HPV enfeksiyonu bir kez yerleştiğinde, viral genom epitelin bazal tabakasında kalıcı olarak bulunur. HPV enfeksiyonu, insanlarda hem benign (iyi huylu) hem de malign (kötü huylu) lezyonların gelişimine yol açabilmektedir. HPV enfeksiyonunun persistansı (uzun süreli varlığı), servikal kanserin gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HPV, hücre kültüründe üretilemediğinden, virüsün tanımlanması immünolojik, serolojik ve moleküler biyolojik yöntemler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Erken yaşta cinsel aktivite, birden fazla cinsel partnerin bulunması, oral kontraseptif kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey ve sigara kullanımı gibi faktörler, HPV enfeksiyonu riskini artıran başlıca etkenler arasında yer almaktadır.

Bugüne kadar 120'nin üzerinde insan papilloma virüsü (HPV) tipi tanımlanmıştır. Bu tiplerin yaklaşık 80'i kutanöz (deri) yerleşim gösteren, mukozal olmayan türlerdir ve genellikle eller ve ayaklarda görülen siğiller (verrükalar) şeklinde klinik bulgu verir. Buna karşılık yaklaşık 40 HPV tipi mukozal ya da anogenital bölgeye tropizm gösteren virüslerdir.(19)

Mukozal HPV tipleri, onkojenik potansiyellerine göre iki ana gruba ayrılmaktadır:

- Yüksek riskli HPV tipleri 16 ve 18 başta olmak üzere 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 örnek olarak verilerbilir.(20) Servikal intraepitelyal neoplazi, servikal karsinom ve diğer anogenital malignitelerin gelişimiyle yakından ilişkilidir. HPV16 ve HPV18, servikal kanser vakalarının %70'inden fazlasından sorumludur. (6)
- Düşük riskli HPV tip 6 ve 11 başta olmak üzere 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62 örnek verilebilir.(20) Düşük riskli tipler çoğunlukla benign lezyonlar, özellikle de genital siğiller (condyloma acuminata) ile ilişkilidir.

Bu sınıflandırma, HPV tiplerinin klinik önemini ve enfeksiyonun potansiyel sonuçlarını belirlemede temel bir rol oynamaktadır.(19)

2.4.1 SERVİKS HİSTOPATOLOJİSİ

Skuamöz intraepitelyal lezyonlar ya da diğer adıyla skuamöz epitel displazileri, skuamöz epiteldeki hücrelerin normal farklılaşma, matürasyon ve tabakalaşma süreçlerinin bozulduğu proliferatif lezyonlardır. Bu lezyonlarda Malpighi epitelinin mimarisi belirgin şekilde düzensizleşir, hücreler normalden farklılaşarak dediferansiye hale gelir. Artmış mitotik aktivite, atipik mitozlar, belirgin hücresel pleomorfizm ve sitoplazmik matürasyon düzeyinden bağımsız bir şekilde epitelin tüm katmanlarında görülen nükleer atipi bu bozulmanın başlıca göstergeleridir. Bu değişikliklerin şiddeti, lezyonun derecesine paralel olarak artar.

İnvaziv karsinom gelişimi için zemin hazırlayabilecekleri bilindiğinden, bu lezyonlar prekanseröz kabul edilir ve aslında invaziv karsinomların birçok morfolojik özelliğini yansıtırlar. Bu nedenle bu lezyonların erken dönemde tanımlanması, servikal tarama programlarının ana hedeflerinden biridir. Amaç, bu değişiklikleri olabildiğince erken aşamada yakalayarak uygun tedaviyi başlatmak ve böylece invaziv hastalığın gelişimini engellemektir.(21)

Bethesda sistemine göre LSIL'dan önce atipik skuamöz hücre (ASC) ve HSIL'dan sonra skuamöz hücreli karsinom olarak hücre anormalikleri, dört kategoride sınıflandırılmaktadır. ASC de ASC-US ve ASC-H olarak iki alt kategoriyi içerir. Lezyonların şiddeti bazal membran üzerindeki etkilenen epitelin oranına göre derecelendirilir. CIN1, HPV'nin epiteli enfekte ettiği ilk aşamadır ve epitelin üçte birinde hafif displazi gelişir. Epitelin üçte ikisi etkilendiğinde CIN2 ve daha fazlası

etkilendiğinde CIN3 olarak derecelendirilir. CIN1, LSIL'e CIN2 ve CIN3 de HSIL'e eşittir. (3) 2002 yılında yapılan kapsamlı revizyonların ardından, anormal skuamöz epitel hücrelerinin aşağıdaki kategorilerden birine göre sınıflandırılması kabul edilmiştir:

• Atipik skuamöz hücreler (ASC)

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US)

HSIL dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASC-H)

• Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL)

HPV enfeksiyonu, hafif displazi ve CIN 1 dâhil olmak üzere.

• Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL)

Orta ve şiddetli displazi, CIN 2 ve CIN 3/CIS dâhil olmak üzere; invazyon şüphesi varsa belirtilmelidir.

• Skuamöz hücreli karsinom

Servikse ait prekanseröz lezyonların histopatolojik sınıflandırması, bu lezyonların patogenezi ve klinik davranışına ilişkin kavramların dönemsel olarak yeniden tanımlanmasına paralel biçimde sık sık değişikliğe uğramıştır. Bu süreçte displazi–karsinoma in situ (CIS) sınıflandırması, Richardt'ın Avrupa kökenli sınıflaması olan servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) sistemi ve tamamen Amerikan kökenli bir yaklaşım olan Bethesda Sistemi (TBS) gibi farklı sınıflandırmalar geliştirilmiştir.

Geleneksel CIN derecelendirmesi, epitel kalınlığının ne kadarının diferansiye olmamış bazaloid hücreler tarafından kaplandığına dayanır. Bu yaklaşım, lezyonun şiddeti arttıkça epitel matürasyonunun giderek azalmasını ve glikojen içeriğindeki düşüşü yansıtır. Lezyonların olgunlaşma derecesi, proliferasyon düzeyi ve atipi varlığı gibi ölçütleri dikkate alan bu sınıflandırmaya göre CIN'ler şu şekilde gruplandırılabilir:

• CIN 1 (hafif displazi): Lezyon epitelin alt üçte birlik bölümünde sınırlıdır.

• CIN 2 (orta dereceli displazi): Lezyon epitel kalınlığının üçte birinden başlayarak üçte ikisine kadar uzanır.

• CIN 3 (şiddetli displazi ve karsinoma in situ): Lezyon epitelin tüm kalınlığını kaplar.

Bethesda Sistemi'nin (1991) benimsenmesiyle birlikte, bu üçlü sınıflandırma iki ana grupta toplanmış ve ara kategori olan CIN 2'nin büyük ölçüde terk edilmesiyle güncel terminoloji şekillenmiştir. Buna göre lezyonlar düşük dereceli intraepitelyal lezyonlar (LGSIL) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlar (HGSIL) olmak üzere iki sınıfta ifade edilmektedir. (21)

LSIL saptanan ve kolposkopisi yeterli olan hastalar yalnızca izlenebilirken, HSIL saptanan hastaların mutlaka tedavi edilmesi gerekmektedir.(21)

2.4.2 SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (CIN)

Servikal displazi, skuamöz intraepitelyal neoplazi (CIN) ya da Bethesda sınıflamasına göre servikal intraepitelyal lezyon (SIL) olarak iki farklı şekilde adlandırılmaktadır. SIL, düşük (Low grade-LSIL) ve yüksek dereceli (High grade-HSIL) olarak CIN ise düşük (CIN1) orta (CIN2) ve yüksek (CIN3) dereceli neoplazi olarak derecelendirilir. (3)

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), serviks kanserinin önemli bir öncülü olup dünya genelinde kadın sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. CIN'in etiyolojisi ve patogenezi değerlendirilmekter. (22) CIN, epitelyal atipi ve yapısal bozulmanın derecesine göre sınıflandırılmakta olup Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre bu değişiklikler üç evreden birinde bulunabilir. Servikal intraepitelyal neoplaziler evre 1 (CIN1), evre 2 (CIN2) veya evre 3 (CIN3) şeklinde sınıflanır. Sırasıyla epitelin alt, orta veya üst üçte birlik kısmını tutan lezyonları ifade eder. Bu durumlar henüz kanser değildir. CIN2 veya CIN3 birlikte CIN2+ olarak adlandırılır tedavi edilmediği takdirde serviks kanserine ilerleyebilir. Bu üç evre arasında CIN2 ve CIN3, invaziv kansere ilerleme olasılığı daha yüksek olan yüksek dereceli kanser öncülleridi. (23)

CIN1 gibi düşük dereceli servikal anormalliklerin büyük bölümü, benign viral replikasyonla ilişkili olup tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden geriler. Kadınlarda yapılan çalışmalar, CIN1 lezyonlarının gerileme oranlarının %70–80'e kadar ulaşabildiğini göstermektedir; bununla birlikte, adölesanlar ve 25 yaş altı genç kadınlarda gerileme oranı %90'ın üzerine çıkmaktadır. (24)

Söz konusu lezyonlar çoğunlukla Pap smear ve insan papilloma virüsü (HPV) testleri gibi standart servikal tarama yöntemleri aracılığıyla saptanmaktadır. (22)

Eski Sınıflama	WHO Sınıflaması	Bethesda Sınıflaması
Hafif Displazi	CIN1	Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
Orta Displazi	CIN2	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
Şiddetli Displazi (Karsinoma in situ)	CIN3	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)

WHO *: World Health Organization, CIN: Cervical intraepithelial lesion

TABLO 2.4 .1 Servikal Kanser Prekürsör lezyonları (25)

2.4.3 HPV AŞISI

Servikal kanser insidansının kontrolünde birincil önleme, prekanseröz lezyonların önlenmesi ve ikincil önleme prekanseröz lezyonların invaziv kansere dönüşmeden önce tespit edilmesidir. Birincil önleme HPV enfeksiyonuna karşı yapılır. (3)

Serviks kanserinin yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. WHO 2020 yılında Servikal Kanser Eliminasyon Programını başlatmıştır. Bu programa göre servikal kanserle tek tek değil global bir mücadelenin gerektiğine karar verilmiş olup tüm ülkelere uygun tarama programları ve HPV aşılamasını önermiştir. Ülkemizde de 2014 yılından bu yana Servikal Kanser Tarama Programı yürütülmektedir. Tarama standartlarına göre 30-65 yaş grubundaki her kadının 5 yılda bir HPV testi ile taranması, pozitif çıkan olguların smear ile tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.

Aşı geliştirilmesi servikal kanser eliminasyonu sürecinde önemli gelişmelerdendir. HPV aşısı DNA içermez ve HPV'nin dış kapsid proteini olan L1 ve L2'den yararlanılır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından ruhsatlandırılmış üç rekombinant HPV aşısı vardır. Gardasil quadrivalan bir aşıdır ve HPV 6, 11, 16, 18'e karşı etkilidir. Cervarix HPV 16, 18'e karşı etkili bivalan aşıdır. Gardasil 9 ise Gardasil'in etkili oluğu HPV tiplerine ek olarak HPV tip 31, 33, 45, 52 ve tip 58'e de etki eden nonavalan aşıdır. Gardasil ve Cervarix 3 doz şeklinde uygulanır. Cervarix 0, 1, ve 6 ay şeklinde uygulanırken Gardasil 0, 2, ve 6 ay şeklinde uygulanır. DSÖ'ye göre ilk aşı 9-15 yaşlarında yapılmalı ancak bu yaşlarda aşılama yapılamazsa 13-26 yaşlarda aşı yapılması önerilmektedir. Aşıların daha önce ilişkiye girmemiş kişilere uygulanması önerilir ve aşı öncesi seroloji kontrolü ya da smear yapılması önerilmez. Türkiye'de 2007 yılından itibaren iki tür HPV aşısı ruhsatlandırılmıştır (yüksek riskli HPV tiplerinden

HPV-16 ve HPV-18'e ait antijenleri içeren ikili aşı ve yüksek riskli HPV tiplerinden HPV-16 ve HPV-18'e ilaveten daha düşük riskli HPV-6 ve HPV-11'e ait antijenleri içeren dörtlü aşı). Her iki aşı da 11-25 yaş arası kadınlarda kullanımı ruhsatlandırılmışken dörtlü aşı ek olarak 11-25 yaş arası erkeklerde kullanım için de ruhsatlandırılmıştır. Türkiye'de ulusal aşı programında henüz HPV aşıları yer almamaktadır. (26)

2.4.4 SERVİKAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ

CIN gelişimine neden olan risk faktörleri çok çeşitli unsurları içermektedir. Özellikle HPV pozitifliği, CIN için en belirgin risk faktörlerinden biri olup, özellikle HPV 16 ve 18 gibi yüksek riskli tipler bu süreçte kritik bir rol oynamaktadır. (22) İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) gibi cinsel yolla bulaşan farklı enfeksiyonların da olması, Chlamydia enfeksiyonu, erken yaşta cinsel ilişki, birden fazla cinsel partner varlığı, sigara kullanımı, uzun süre kullanılan doğum kontrol hapları, yetersiz beslenme ve immün sistemin baskılanması servikal kanserin risk faktörlerindendir.(3)

2.5. SERVİKSİN PREMALİNG LEZYONLARI

Endoservikal glandüler tutulum (EGI), yüksek dereceli (HSIL) olgularında, düşük dereceliye (LSIL) kıyasla yaklaşık dört kat daha sık görülmektedir. Bu nedenle, derecelendirmenin güçlük oluşturduğu olgularda EGI varlığı, lezyonun yüksek dereceli (HSIL) lehine olduğunu destekleyen bir bulgudur.(27)

2.6. HUMANPAPİLLOMA VİRÜS

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları yaygındır ve doğrudan temas yoluyla bulaşır. Enfeksiyonların büyük çoğunluğu 2 yıl içinde kendiliğinden ortadan kalksa da, özellikle HPV16 olmak üzere 13 filogenetik olarak ilişkili, cinsel yolla bulaşan HPV genotipi; bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilmediğinde veya tarama yapılmadığında, dünya genelinde neredeyse tüm servikal kanserlerden, birçok diğer anogenital kanserden ve giderek artan orofaringeal kanser oranlarından sorumludur.(28)

HPV zarfsız, halkasal, çift sarmallı ve genomunda 8.000 baz çifti bulunan bir DNA virüsüdür. Günümüzde 200'den fazla alt tipi tanımlanmıştır ve düşük, orta, yüksek riskli tipler olarak sınıflandırılmıştır. Genellikle dış genital bölge siğillerine neden olan düşük riskli grupta yer alan HPV 6 ve 11, genital siğillerin %90'ında tespit edilmiştir.

Yüksek riskli alt tipler arasında en patojenik olduğu bilinen HPV 16 ve 18'dir. Diğer yüksek riskli tipler HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68'dir. Bu grup onkojeniktir ve serviks, vulva, vajina, anüs, penis ve orofaringeal kanserlerinden sorumludur. Yüksek ve düşük riskli HPV tipleri arasındaki en önemli fark, yüksek riskli HPV tiplerinin, konakçı genomuna viral entegrasyonudur. Düşük riskli HPV tiplerinde ise viral genom ekstrakromozomal olarak epizomal formda kalır. HPV 16 ve 18 servikal ve anal kanserlerin %70-80'ini, vulval ve orofaringeal kanserlerin de %40-50'sini oluşturmaktadır. HPV tiplerinin karsinojenisitesi esas olarak E6 ve E7 onkoproteinlerinin aktivitesinden kaynaklanır. (3,28)

2.6.1 HUMANPAPİLLOMA VİRÜSÜN GENOMİK ORGANİZAYONU

HPV virionları, epitel bazal tabakasını enfekte eder; bu enfeksiyon muhtemelen mikro-yaralanmalar aracılığıyla gerçekleşir ve HPV16 örneğinde α6-integrin gibi spesifik reseptörlerle giriş sağlanır. Bazal tabakadaki enfekte hücrelerde viral DNA, episomal formda düşük seviyelerde replikasyona uğrar ve hücre başına yaklaşık 50–100 genom kopyasına ulaşır. HPV genomlarında gen ekspresyon sırasına göre protein kodlayan erken (E) ve geç (L) olarak isimlendirilen iki protein grubu bulunur. Yüksek riskli HPV tiplerinin onkojenik potansiyeli erken proteinlerden E6 ve E7'nin sürekli ekspresyonu ile ilişkilidir. Erken HPV genleri E1 ve E2, viral DNA replikasyonunu destekler ve enfekte kök hücrelerin lezyonda uzun süre kalmasını sağlayacak şekilde viral genomunu düzenler.(3,29)

Enfekte yavru hücrelerin epitel üst tabakalarına göç etmesiyle viral geç gen ürünleri sentezlenir ve HPV yaşam döngüsünün vegetatif fazı başlatılır. Bu süreç viral genomun yüksek seviyede amplifikasyonuna olanak tanır. Viral DNA replikasyonu büyük ölçüde konak hücre replikasyon faktörlerine bağımlıdır. Viral helikaz E1 dışında, diğer erken genler E5, E6 ve E7, konak hücreyi viral replikasyon için uygun bir ortam hâline getirmek üzere çeşitli mekanizmalarla hücresel süreçleri modüle eder. Bu mekanizmalar bazen konak hücre DNA sentezini indükler ve apoptozu inhibe eder.

Epitelin yüzeysel tabakalarında viral DNA, kapsid proteinleri ile paketlenir ve olgun progeni virionlar serbest bırakılarak çevredeki yeni hücreleri enfekte etmek üzere yaşam döngüsü tamamlanır.

E6 ve E7 onkoproteinleri, interferon (IFN) düzenleyici faktörlerini (IRF) inaktive ederek HPV'nin persistan ve asemptomatik enfeksiyonlar şeklinde konak hücrelerde uzun süre kalmasını sağlar.(29)

E6 proteini, p53 tümör baskılayıcı proteiniyle etkileşerek onun ubiquitin aracılı yıkımını tetikler; bu da apoptozun engellenmesine yol açar. (5) İnterferon düzenleyici faktör 3'ü (IRF-3) inhibe ederek antiviral IFN-β yanıtını baskılar.(30)

E7 proteini, Retinoblastoma proteini (pRb) ile bağlanarak onun fonksiyonunu ortadan kaldırır ve böylece E2F transkripsiyon faktörünün salınmasına neden olur. Bu mekanizma hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişini kontrolsüz hâle getirir.(31) E7 ayrıca interferon düzenleyici faktör-1'i (IRF-1) inaktive ederek bağışıklık kaçışına katkı sağlar. (32)

Virionlar epitelin yüzey tabakalarında üretilir ve immünojenik olmalarına rağmen sınırlı immün denetime maruz kalır. (33) E6 ve E7, interferon sinyal yolaklarını baskılayarak konak bağışıklık sisteminden kaçışı kolaylaştırır. (34)

Yüksek düzeyde E6/E7 ekspresyonu, genomik instabilite ve tümör baskılayıcı yolakların inhibisyonu ile birleşerek hücrelerin immortalizasyonuna ve malign transformasyona yol açabilir.(35)

P16, HPV'nin servikal kanseri G1-S geçişini kontrolsüz şekilde uyararak indüklediği bilinmektedir. Yüksek riskli HPV'nin E6 ve E7 proteinleri, G1-S geçişini kontrol eden hücre döngüsü düzenleyici proteinler olan p53 ve pRb'yi inhibe eder. p16INK4a (p16), siklin bağımlı kinaz (CDK) 4 ailesine (INK4a ailesi) ait bir proteindir. p16, CDK4 ve CDK6 ile etkileşerek, proliferasyonu uyaran siklin D/CDK4 ve CDK6 kompleksinin oluşumunu engeller. Ayrıca p16, pRb'nin CDK aracılı fosforilasyonunu inhibe ederek siklin bağımlı kinaz inhibitörü (CDKI) olarak da işlev görür.

pRb'nin fosforilasyonu, pRb'ye bağlı formda bulunan transkripsiyon faktörü E2F'nin serbest bırakılmasını tetikler. E2F'nin serbest kalması, G1-S geçişini başlatır. p16 proteiniyle benzer şekilde, HPV enfeksiyonu da E7 proteininin pRb'ye bağlanması yoluyla E2F'nin serbest kalmasını sağlar. Serbest kalan E2F, G1-S geçişinde görev alan genlerin ekspresyonunu uyarır. E7'nin pRb'yi inaktive etmesi, p16'nın aşırı ekspresyonuna yol açar; çünkü p16, pRb'nin negatif geri beslemesi ile düzenlenmektedir.

Ki-67 ise iyi bilinen bir hücre proliferasyon belirteci olup, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) derecelendirmesinde kullanılabilir.(11)

2.6.2 SERVİKAL DİSPLAZİ (CIN) YÖNETİMİ

2019 ASCCP Risk Temelli Yönetim Konsensüs Kılavuzu, yalnızca sonuç odaklı algoritmaların kullanılmasından, mevcut tarama test sonuçları ile önceki tarama öyküsünün birlikte değerlendirilmesine dayanan risk temelli yönetime geçişi temsil eden bir paradigma değişikliğidir.

HPV testi veya HPV/sitoloji kotestesi ile yapılan tarama, yalnızca sitoloji ile yapılan taramaya kıyasla çok daha üstün bir risk sınıflandırması sağlamaktadır. Bu nedenle, HPV testinin risk sınıflandırmasına entegre edilmesi ve anormal sonuçların ardından izlem önerilerinin bu doğrultuda şekillendirilmesi, 2019 kılavuzunun önemli bir bileşeni olmuştur.

2019 kılavuzu, çoğu klinik durum için yönetim önerileri sunsa da, bazı özel durumlar için net bir yönlendirme bulunmamaktadır. Bu tür durumlarda, 2012 güncellenmiş anormal servikal kanser tarama testleri ve kanser öncüllerinin yönetimi konsensüs kılavuzunun kullanılması kabul edilebilir bir yaklaşımdır.

Ayrıca, 25 yaş ve üzeri olup yalnızca sitoloji ile taranan bireylerde anormal sonuçların yönetiminde 2012 güncellenmiş konsensüs kılavuzlarının kullanılması önerilmektedir. Özellikle 2012 kılavuzları, 25 yaş ve üzerindeki bireylerde düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) veya daha yüksek dereceli sitoloji sonuçlarının tümü için kolposkopiyi önermektedir.

2.6.3 SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERİN TANISI

Servikal tarama, asemptomatik hastalığı olan kadınları belirlemeyi ve bu hastalığı düşük morbiditeye sahip bir prosedürle tedavi etmeyi amaçlar, böylece invaziv hastalık gelişme riskini azaltır. Etkili tarama programlarına sahip ülkelerde, hastalığın insidansında ve tanı konan kanserin evresinde dramatik azalmalar gözlemlenmiştir.(36)

Taramada prekanseröz lezyonların ve HPV enfeksiyonunun tespiti için Pap smear ile HPV-DNA testi kullanılmaktadır. Her iki yöntemin birlikte kullanılması ‘‘co-test’’ olarak adlandırılır.(3)

TABLO 2.6.1 : ACOG Serviks Kanseri Tarama Programı (37)

YAŞ	ÖNERİLEN TARAMA
<21 yaş	Tarama önerilmez
21-29 yaş	3 yılda bir sitoloji
30-65 yaş	-3 yılda bir sitoloji veya -5 yılda bir sadece FDA onaylı preperatlarla HPV testi -5 yılda bir HPV + sitoloji (kotest)

2.6.2.1. SERVİKS SİTOLOJİSİ (PAP SMEAR)

Pap smear testi sitoloji tabanlı olup serviksten alınan hücre örneğinin mikroskop altında incelenmesine dayanır. (3) Premalign lezyonlar, rahim ağzının skuamöz ve kolumnar epitelin birleşim bölgesi (transformasyon zonu) çevresinde anormal hücresel veya epitel yapısı ile karakterizedir. Papanicolaou (Pap) smear sitolojisi, servikal kanser taramasında önemli bir araç olarak önemini korumaktadır. (38)

2001 Bethesda Sistemi, servikal smear örneklerinin raporlanmasında en yaygın kullanılan ve en geniş kabul gören sınıflamadır. Bethesda Sisteminde, skuamöz epitel hücre anormallikleri beş kategoriye ayrılmaktadır: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US), HSIL dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC). Bu sistemde, hafif displazi (CIN I) hastaları LSIL grubuna dahil edilirken, orta (CIN II) ve şiddetli (CIN III) displazi hastaları HSIL grubuna dahil edilmektedir.

Diğer yandan, glandüler epitel anormallikleri üç kategoriye ayrılmaktadır: Belirlenmemiş atipik glandüler hücreler (AGC), endoservikal in situ adenokarsinom (AIS) ve adenokarsinom (endoservikal, endometrial, ekstramural ve belirsiz). Servikal smearin düşük duyarlılığı, kolposkopi maliyeti ve histopatolojinin invaziv olması, lezyon değerlendirmesinde sınırlılıklar oluşturmaktadır.(38)

2.6.2.2 HPV DNA TESTİ

Human papillomavirus (HPV) enfeksiyonu, dünya genelinde yaygın olarak görülmekte olup, erişkinlerde servikal kanser ve prekanseröz lezyonların başlıca etiyolojik ajanı olarak tanımlanmıştır. Farklı HPV tipleri; siğiller, genital siğiller, rekürren respiratuvar papillomatozis, düşük ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (SIL) ve servikal kanser dahil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlara yol açabilir.(38)

HPV Testinin Klinik Uygulamada Kullanımına İlişkin Öneriler

1. **Primer servikal tarama**
    - HPV testi ve Pap smear birlikte kullanıldığında, primer servikal taramanın duyarlılığı artar.
    - HPV testi, Pap smear'ın yerine geçecek bir başlangıç tarama testi olarak önerilmez.
2. **Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonu (LSIL) olan kadınların servikal taraması**
    - HPV testi, Pap smear'ın duyarlılığını artırarak, kolposkopi gerektiren "yüksek riskli" LSIL vakalarını tespit etmeye yardımcı olabilir.
3. **LSIL sonrası tedavi takibi**
    - HPV testi, LSIL tedavisini takiben rezidüel hastalığı Pap smear'dan daha erken tespit edebilir.
4. **Aşı öncesi servikal tarama**
    - HPV testi, aşı öncesi rutin tarama olarak önerilmez. (38)

2.6.2.3 KOLPOSKOPİ

Kolposkop, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt inceleme imkanı sunan bir mikroskoptur. (39) Kolposkopinin temel amacı, invaziv veya preinvaziv neoplastik lezyonları tespit ederek, kolposkopi eşliğinde biyopsi almak ve sonrasında uygun yönetimi planlamaktır.

Kolposkopi sırasında yerine getirilmesi gereken hedefler:

- Serviks, vajina, vulva ve perianal bölgenin görselleştirilmesi
- Skuamokolumnar bileşke (SCJ) ve transformasyon zonunun (TZ) tespit edilmesi
- Kolposkopinin tatmin edici veya yetersiz olup olmadığının belirlenmesi
- Lezyonların boyut, şekil ve diğer morfolojik özelliklerinin tanımlanması ve değerlendirilmesi (40)

Erken evre servikal kanserin semptomları genel olarak adet dönemi dışında hafif kanama, menopoz sonrası lekelenme veya kanama, cinsel ilişkiden sonra kanama ve artan kötü kokulu vajinal akıntıdır. Bu semptomlar ve klinik değerlendirmede servikste görünür bir lezyon varlığında direkt tanı için biyopsi yapılmaktadır. (3)

Kolposkopi yapılırken; serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede taranır patolojik bir görüntü varlığına bakılır. Sonra %3-5 lik asetik asit uygulanır. Asetik asit uygulamasından sonra 60 saniye beklenir ve ardından küçük ve büyük büyültmelerde serviks yeniden taranır. Aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edilir. Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlenir. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan kevorkiyan servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alınır. Biyopsi parçaları formol içine konulur.(39)

2.6.2.4 LEEP

LEEP günümüzde en sık kullanılan konizasyon tekniğidir ve CIN2-3 lezyonlarının eradikasyonunda etkinliği belirlenmiş bir tekniktir. (9)

LEEP (Loop Elektroscerajik Exizyon Prosedürü), lezyonların aynı anda tedavi edilmesini sağlar ve histolojik tanı için doku örneği sunar, bu sayede invaziv kanserin gözden kaçırılması veya kanser öncesi hücrelerin tam olarak yok edilmemesi

olasılıklarını azaltır. LEEP, yüksek dereceli displazinin tedavisinde %90 ila %95 oranında etkili olduğu gösterilmiştir.(41)

2.7. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERİN YÖNETİMİ

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), en sık rastlanan premalign lezyondur. Atipik skuamöz değişiklikler, serviksin transformasyon zonunda meydana gelir ve derinliklerine göre hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılır (CIN 1, CIN 2 veya CIN 3).

CIN, lokal ablasyon veya daha düşük morbiditeye sahip eksizyon teknikleri ile tedavi edilir. Tedavi yöntemi, lezyonun derecesi ve yayılımına bağlı olarak belirlenir.(42)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde retrospektif bir çalışması olarak planlandı. Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/02/2025 tarihinde, 2025.02.29 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. (EK-1) Çalışmada Helsinki Deklarasyonunda belirtilen prensiplere uyuldu. Çalışma tek merkezli olarak yürütüldü.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğine başvuran ve son 10 yıl içinde LEEP uygulanmış hastaların sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğine başvuran

-Sağlıklı 18-75 yaş arası gebe olmayan kadın hastala

-Gebe olmayan

-Histerektomize olmayan

-İmmün sistem yetmezliği olmayanlar

- İkincil bir malignite tanısı olmayan

-Daha önce LEEP işlemi yapılmamış olan

-Kemoterapi tedavisi görmeyen hastalar dahil edilmiştir.

18 yaş altı ve 75 yaş üstü olan, gebelik durumu mevcut olan, bilinen immun sistem yetmezliği olman, bilinen kanser öyküsü olan, histerektomize olman, daha önce LEEP işlemi yapılmış olman, ikincil bir malignite tanısı olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE TANIMLAYICI BİLGİLER

Tablo 4.1. Hastaların Dermografik ve Klinik Özellikleri

TABLO 4.1. Hastaların Dermografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (Yıl)	598	25	73	46,25	9,714
Gravida	523	0	13	3,07	2,025
Parite	523	0	10	2,40	1,556
Abortus	523	0	6	0,66	0,988
BMI	478	12,42	88,89	30,04	10,78
	n	%			
Menopoz					
Premenopoz	370	61,9			
Postmenopoz	228	38,1			
Sigara					
İçmeyen	330	55,2			
İçen	153	25,6			
Bilinmeyen	115	19,2			
Komorbitide					
Yok	369	61,7			
Var	229	38,3			
Ailede Kanser Öyküsü					
Yok	384	64,2			
Var	99	16,2			
Bilinmeyen	115	100			
Toplam Hasta Sayısı	598	100			

n*: Hasta sayısı , BMI° : Vücut Kitle İndeksi

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1 de görülmektedir. Çalışmaya toplam 598 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 25 ile 73 yıl arasında değişmektedir. Hastaların ortalama yaş 46,52 ± 9,71 yıldır. Obstetrik öyküye bakıldığında, gravida sayısı ortalama 3,07± 2,03 olup 0 ile 13 arasında değişmektedir. Parite değerleri 0–10 arasında olup ortalama 2,40 ± 1,56 bulunmuştur. Abortus sayısı ortalama 0,66 ± 0,99 olup minimum 0, maksimum 6'dır.

Vücut kitle indeksi (BMI) ölçülebilen 478 hasta değerlendirilmiştir. BMI değerleri 12,42 ile 88,89 arasında değişmektedir. Ortalama BMI 30,04 ± 10,78 olarak hesaplanmıştır.

Olguların %61,9'u premenopozal, %38,1'i postmenopozal dönemdedir. Hastaların %55,2'si sigara içmezken, %25,6'sı aktif içicidir; %19,2'sinde sigara kullanım bilgisi tarafımızca mevcut değildir. Olguların %61,7'sinde komorbidite bulunmazken %38,3'ünde en az bir ek hastalık mevcuttur. Ailede kanser öyküsü sorgulandığında, hastaların %64,2'sinde negatif, %16,6'sında pozitif öykü saptanmıştır; %19,2'sinin aile öyküsü kaydı bulunmamaktadır.

Tablo 4.2. Hastaların Smear Sonuçları

Hastaların Smear Sonuçları	n	%
Negatif	190	31,8
ASC-US	151	25,3
LSIL	72	12,0
HSIL	69	11,5
ASC-H	78	13,0
Belirtilmemiş	36	6,0
Skuamöz hücreli karsinom ?	2	0,3
Toplam	598	100

ASC-US* : Önemi Belirgin Olmayan Atipik Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar

Hastaların smear sonuçları Tablo 4.2 de görülmektedir. Çalışmaya katılan 598 hastanın LEEP öncesi smear sitolojileri incelendiğinde, olguların %31,8'inde smear sonucunun negatif olduğu görülmüştür. Sitolojik değerlendirmede ASC-US %25,3; LSIL **%**12,0; HSIL %11,5 oranında saptanmıştır. Yüksek dereceli lezyon şüphesi olan ASC-H

olguları **%**13,0 oranındadır. Smear sonucu belirtilmemiş olan hastalar %6,0'dır. Ayrıca iki hastada (%0,3) smear raporunda "skuamöz hücreli karsinom?" ifadesi yer almaktadır.

Bu dağılım, LEEP yapılan hasta popülasyonunda smear anormalliklerinin geniş bir spektrumda seyrettiğini göstermektedir.

Tablo 4.3. Hastaların HPV Dağılımı

HPV Tipi	n	%
HPV negatif	34	5,7
HPV 16	127	21,2
HPV 18	12	2,0
HPV diğer yüksek riskli tipler	135	22,6
HPV 16 + diğer tipler	54	9,0
HPV 16 + HPV 18	24	4,0
HPV 18 + diğer tipler	12	2,0
HPV 16 + HPV 18 + diğer tipler	6	1,0
Belirtilmemiş	194	32,4
Toplam	598	100

Hastaların HPV tipleri dağılımları Tablo 4.3 de görülmektedir. Hastaların HPV tipleri değerlendirildiğinde, olguların %5,7'sinin HPV negatif olduğu görülmüştür. En sık saptanan yüksek riskli HPV tipi HPV 16 olup tüm olguların **%**21,2'sinde mevcuttur. HPV 18 oranı %2,0, diğer yüksek riskli HPV tiplerinin oranı ise **%**22,6 olarak bulunmuştur. Birden fazla HPV tipinin birlikte saptandığı olgular incelendiğinde; HPV16 + diğer tipler %9,0; HPV16 + HPV18 %4,0; HPV18 + diğer tipler **%**2,0; HPV16 + HPV18 + diğer tipler ise %1,0 oranında tespit edilmiştir. HPV tip bilgisi bulunmayan olgular ise çalışma grubunun %32,4'ünü oluşturmaktadır.

Bu dağılım, LEEP yapılan hasta popülasyonunda yüksek riskli HPV varlığının belirgin ölçüde yaygın olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.4. Hastaların Kolposkopi Sonuçları Dağılımları

Kolposkopi sonucu	n	%
CIN1	62	10,4
CIN2	286	47,8
CIN3	159	26,6
Kronik Servisit	30	5,0
Koilositik değişiklikler	8	1,3
Adenokarsinoma in sutu (AIS)	9	1,5
İn situ SCC (HPV ilişkili)	1	0,2
Belirtilmemiş	43	7,2
Toplam	598	100

SCC*: Skuamöz Hücrelİ Karsinom, CIN° : Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Hastaların kolposkopi sonuçları Tablo 4 de görülmektedir. Çalışmadaki 598 hastanın kolposkopi sonuçları incelendiğinde, olguların %10,4'ünde CIN 1, %47,8'inde CIN 2, %26,6'sında ise CIN 3 tespit edilmiştir. Ayrıca kolposkopi sonucunda %5,0 oranında kronik servisit, %1,3 oranında koilositik değişiklikler ve %1,5 oranında adenokarsinoma in situ saptanmıştır. HPV ilişkili in situ SCC olguları %0,2 oranında gözlenmiştir. Kolposkopi sonucunun belirtilmediği olgular ise %7,2 oranındadır. Bu dağılım, LEEP endikasyonu alan hasta popülasyonunda yüksek dereceli lezyonların (CIN 2–3) baskın olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.5. Hastaların LEEP Endikasyonlarının Dağılımı

LEEP Endikasyonu	n	%
CIN1	26	4,3
CIN2	295	49,3
CIN3	174	29,1
Biyopsi-smear uyumsuzluğu	9	1,5
HSIL	8	1,3
ASC-H	39	6,5
Servikste kitle/malignite şüphesi	7	1,2
Adenokarsinoma in situ (AIS) şüphesi	11	1,8
Sebat eden CIN1	29	4,8
Toplam	598	100

LEEP* : Loop Electrosurgical Excision Procedure

Hastaların LEEP endikasyon dağılımları Tablo 4.5 de belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 598 hastanın LEEP endikasyonları incelendiğinde, en sık endikasyonun %49,3 ile CIN 2 olduğu görülmüştür. Olguların %29,1'inde CIN 3, %4,3'ünde ise CIN 1 nedeniyle LEEP uygulanmıştır. Kolposkopi veya smear sonucu ile patoloji arasında biyopsi–smear uyumsuzluğu endikasyonu ile LEEP yapılanlar %1,5 oranında izlenmiştir. Ayrıca HSIL (%1,3), ASC-H (%6,5) ve servikste kitle/malignite şüphesi (%1,2) ile daha az görülen endikasyonlar arasında yer almıştır. Adenokarsinoma in situ (AIS) şüphesi %1,8 oranında saptanmış olup, hastaların %4,8'inde sebat eden CIN 1 nedeniyle LEEP uygulanmıştır. Elimizdeki dağılım, LEEP endikasyonlarının büyük çoğunluğunu yüksek dereceli intraepitelyal lezyonların oluşturduğunu göstermektedir.

Tablo 4.6. Hastaların LEEP Patoloji Sonucu

LEEP Patoloji Sonucu	n	%
CIN1	153	25,6
CIN2	148	24,7
CIN3	139	23,2
Kronik servisit	96	16,1
Koilositik değişiklikler	18	3,0
HSIL	15	2,5
Adenokarsinoma in situ (AIS)	7	1,2
Skuamöz hücreli karsinoma in situ	7	1,2
Malignite şüphesi	5	0,8
Mikroinvaziv SCC	4	0,7
Endometrioid adenokarsinom	2	0,3
İnvaziv skuamöz hücreli karsinom	2	0,3
LSIL	2	0,3
Toplam	598	100

HSIL* : High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL': Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion

Hastaların LEEP patoloji sonuçları Tablo 4.6 da belirtilmiştir. LEEP sonrası patoloji sonuçları incelendiğinde, olguların %25,6'sında CIN 1, %24,7'sinde CIN 2 ve %23,2'sinde CIN 3 tespit edilmiştir. Bunun yanında %16,1 oranında kronik servisit izlenmiş olup, %3,0'ında koilositik değişiklikler, %2,5'inde HSIL saptanmıştır. Glandüler prekürsör lezyonlardan adenokarsinoma in situ %1,2 oranında görülmüştür. Ayrıca skuamöz hücreli karsinoma in situ %1,2, mikroinvaziv SCC %0,7 ve endometrioid adenokarsinom %0,3 oranında tespit edilmiştir. Olguların %0,8'inde malignite şüphesi; %0,3'ünde invaziv skuamöz hücreli karsinom raporlanmıştır. Bu bulgular, LEEP ile elde edilen materyallerde hem düşük hem yüksek dereceli prekanseröz lezyonların olması yanı sıra invaziv malign olguların da yer aldığını göstermektedir.

Tablo 4.7. Hastaların p16 İmmünohistokimyasal Boyanma Sonuçları

P16 Sonucu	n	%
Negatif	122	20,4
Fokal/ zayıf pozitif	63	10,5
Diffüz/tam kat pozitif	225	37,6
Şüpheli/ non-spesifik /değerlendirilemeyen	20	3,3
Belirtilmemiş	168	28,1
Toplam	598	100

Hastaların p16 immünohistokimyasal boyanma sonuçları Tablo 4.7 de belirtilmiştir. Araştırmaya katılan 598 hastanın patolojisindeki p16 immünohistokimyasal boyanma sonuçları incelendiğinde, olguların %20,4'ünde p16 negatif, %10,5'inde fokal veya zayıf pozitif, %37,6'sında ise diffüz/tam kat pozitif boyanma saptanmıştır. Şüpheli, non-spesifik ya da değerlendirilemeyen p16 boyanması %3,3 oranında görülmüştür. Patoloji raporlarında p16 sonucu belirtilmemiş olan olgular ise %28,1'lik bir grubu oluşturmaktadır. Bu dağılım bize hastaların önemli bir kısmında p16 pozitifliğinin (özellikle diffüz/tam kat) mevcut olduğunu ve p 16 pozitifliğinin HSIL/CIN2+ ile ilişkili anlamlı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

"Fokal/zayıf p16 pozitifliği; fokal pozitif, fokal alanda pozitif, epitelin yalnızca 1/3'ünde artış gösteren fokal boyanma, zayıf pozitiflik, fokal zayıf boyanma, sınırlı

alanlarda fokal boyanma, fokal artış ve fokal alanda sınırlı boyanma şeklindeki immünohistokimyasal ifadeleri kapsamaktadır."

Diffüz/tam kat p16 pozitifliği; tam kat pozitif, '2- pozitif, tam kat pozitif' şeklindeki ifadeler, diffüz pozitif boyanma, blok tarzında yoğun pozitiflik ve epitel boyunca tam kat yayılım gösteren pozitif p16 boyanmasını içermektedir.

Şüpheli/non-spesifik ya da değerlendirilemeyen p16 boyanması; şüpheli zayıf boyanma, non-spesifik veya net yorum yapılamayan immünohistokimyasal sinyaller ile 'değerlendirilemedi' veya 'değerlendirildi' şeklinde raporlanan, tanısal açıdan sınırlı veya güvenilir kabul edilmeyen boyanma paternlerini kapsamaktadır.

Tablo 4.8. Hastaların Ki-67 proliferasyon indekisi

Ki-67	n	%
Negatif	63	10,5
Düşük proliferasyon (1/3)	86	14,4
Orta proliferasyon (2/3)	169	28,3
Yüksek proliferasyon (tam kat)	76	12,7
Belirtilmemiş/ Değerlendirilemeyen	204	34,1
Toplam	598	100

Hastaların Ki-67 proliferasyon indekisi sonuçları Tablo 4.8 de belirtilmiştir. Çalışmamızdaki 598 olgunun Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirildi. Olguların %10,5'inde Ki-67 boyaması negatif, %14,4'ünde düşük proliferasyon (epitelin yaklaşık 1/3'ünde pozitiflik), %28,3'ünde orta proliferasyon (epitelin 2/3'ünde pozitiflik) ve %12,7'sinde yüksek proliferasyon (tam kat pozitiflik) izlendi. Olguların %34,1'i ise patoloji raporlarında "belirtilmemiş" veya "değerlendirilemeyen" olarak sınıflandırıldı. Böylece Ki-67 boyamasının değerlendirilebildiği olgularda proliferasyon dağılımının geniş bir spektrum gösterdiği, ancak retrospektif veri toplama nedeniyle değerlendirme dışı kalan olgu oranının yüksek olduğu görüldü.

Bu çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi, patoloji raporlarında tanımlanan boyanma paternleri temel alınarak beş kategoriye ayrılmıştır. Negatif (0) grup; "negatif", "olağan boyanma paterni", "yok" şeklinde ifade edilen olgular ile özgül anlam taşımayan hafif boyanma artışlarının yer aldığı durumları içermektedir. Düşük proliferasyon (1) kategorisi; boyanmanın yalnızca epitelin bazal 1/3 bölümünde sınırlı olduğu olguları

kapsamaktadır. Bu gruba “bazalde pozitif”, “alt 1/3 +”, “epitel 1/3 pozitif”, “fokal 1/3 pozitif” ve benzer ifade edilen sınırlı boyanma paternleri dahil edilmiştir. Orta proliferasyon (2) grubu; epitelin 2/3’üne kadar uzanan boyanmanın bulunduğu olguları kapsamakta olup, “2/3 pozitif”, “alt 2/3 +”, “epitel 2/3+”, “fokal epitelin 2/3 pozitif” ve “3- 2/3 pozitif, alt 2/3 pozitif” gibi ifadeler bu kategoride değerlendirilmiştir. Yüksek proliferasyon (3) kategorisi; epitelin tamamında boyanma gösteren, yani tam kat pozitiflik içeren olgulardan oluşmaktadır. Bu kapsamda “tam kat pozitif”, “blok tarzında pozitif”, “epitelde tam kat pozitif” ve “fokal tam pozitif” (tam kat alan içeriyorsa) ifadeleri bu gruba yerleştirilmiştir. Belirtilmemiş / değerlendirilmemiş (4) kategorisi ise patoloji raporlarında spesifik boyanma düzeyi tanımlanmayan veya yorumlanamayan olgulardan oluşmaktadır. Bu gruba “belirtilmemiş”, “nonspefisik”, “şüpheli”, “değerlendirildi”, “uygulandı”, “yüzde 2” gibi anlamlı boyanma bilgisi içermeyen ifadeler ile “proliferasyon indeksi artış” şeklindeki değerlendirmeye elverişli olmayan tanımlamalar dahil edilmiştir.

Tablo 4.9. LEEP Örneklerinde Glandüler ve Stromal Tutulumun Dağılımı

Glandüler tutulum	n	%
Yok	438	73,2
Mevcut	154	25,8
Belirtilmemiş	6	1,0
Toplam	598	100
Stromal tutulum	n	%
Yok	581	97,2
Var	12	2,0
Belirtilmemiş	5	0,8
Toplam	598	100

LEEP örneklerinde glandüler ve stromal tutulumun dağılımı Tablo 4.9 da belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 598 olgunun LEEP patoloji örneklerinde glandüler tutulum varlığı değerlendirildiğinde, olguların %73,2’sinde (n=438) glandüler tutulum

izlenmemiştir. %25,8'inde (n=154) glandüler tutulum mevcuttur. Ayrıca %1,0 (n=6) oranında glandüler tutulumla ilgili bilgi patoloji raporlarında belirtilmemiş olup "eksik veri" olarak sınıflandırılmıştır. Glandüler tutulumun varlığı özellikle yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlarda artmış progresyon riski ile ilişkili olduğundan, bu parametre çalışmamızda ayrıca analiz edilmiştir.

Çalışmadaki 598 hastanın LEEP patoloji sonucundaki stromal tutulum değerlendirmesinde hastaların %97,2'sinde stromal invazyon izlenmediği belirlenmiştir. Stromal tutulum sadece 12 olguda (%2,0) mevcuttu ve bu hastaların tamamı yüksek dereceli lezyon veya invaziv komponent şüphesi bulunan grupta yer almaktaydı. Beş olguda ise (%0,8) stromal tutulumla ilgili herhangi bir ifade bulunmamış olup, bu durum retrospektif patoloji raporlamasına bağlı farklılıklarla ilişkilendirilebilir. Stromal invazyon oranlarının düşük görülmesi, çalışmamızdaki LEEP materyallerinin büyük kısmının preinvaziv (CIN1–CIN3) lezyonlardan oluşmasıyla uyumludur.

Tablo 4.10. LEEP Örneklerinde Glandüler ve Stromal Tutulumun Dağılımı

LEEP Sonucu	Glandüler Tutulum					
	Yok		Mevcut		Belirtilmemiş	
	n	%	n	%	n	%
CIN1	145	33,1	8	5,2	0	0,0
CIN2	111	25,3	36	23,4	1	16,7
CIN3	50	11,4	89	57,8	0	0,0
Kronik servisit	93	21,2	2	1,3	1	16,7
İn situ SCC	2	0,5	5	3,2	0	0,0
Koilositik değişiklikler	17	3,9	1	0,6	0	0,0
HSIL	13	3,0	2	1,3	0	0,0
Malignite şüphesi	3	0,7	1	0,6	1	16,7
Adenokarsinoma in situ	2	0,5	3	1,9	2	33,3
LSIL	2	0,0	0	0,0	0	0,0
Mikroinvaziv SCC	0	0,0	4	2,6	0	0,0
Endometrioid adenokarsinom	0	0,0	1	0,6	1	16,7
İnvaziv SCC	0	0,0	2	1,3	0	0,0

LEEP patoloji sonuçlarının glandüler tutulum durumuna göre dağılımı Tablo 4.10 da belirtilmiştir. Yüksek dereceli lezyonlarda glandüler tutulum belirgin bir şekilde daha sık izlenmiştir. CIN3 olgularında tutulum oranı %57,8 olup, CIN2'de bu oran %23,4'tür. Düşük dereceli lezyonlarda tutulum oldukça düşük görülmektedir.

598 hastada yapılan LEEP patoloji sonuçları glandüler tutulum varlığı açısından değerlendirildiğinde, glandüler tutulumun özellikle yüksek dereceli intraepitelyal neoplazilerde belirgin şekilde daha sık olduğu görüldü. CIN1 olgularının büyük çoğunluğunda (%33,1) glandüler tutulum izlenmezken, yalnızca %5,2'sinde glandüler tutulum varlığı mevcuttu. CIN2 olgularında glandüler tutulum oranı %23,4'e yükselmiş olup, bu grupta ayrıca %25,3 oranında tutulumun olmadığı saptandı. Tutulumun en yüksek oranı CIN3 olgularında gözlendi; CIN3'lerin %57,8'inde glandüler tutulum mevcutken yalnızca %11,4'ünde tutulum yoktu. Kronik servisit, koilositik değişiklik, HSIL ve LSIL gibi düşük dereceli veya reaktif nitelikli lezyonlarda glandüler tutulum oldukça nadir görüldüğü farkedildi. Adenokarsinoma in situ olgularında ise glandüler tutulum oranı %1,9 olup, bazı raporlarda (%33,3) değerlendirme yapılmamıştı. Mikroinvaziv ve invaziv skuamöz hücreli karsinom olgularında da glandüler tutulum düşük oranlarda (sırasıyla %2,6 ve %1,3) bildirildi. Tüm bu bulgular, glandüler tutulumun özellikle CIN3 gibi yüksek dereceli lezyonlarda anlamlı derecede daha sık ortaya çıktığını göstermektedir.

Tablo 4.11. Stromal Tutulum Saptanan Olguların LEEP Patoloji Sonuçlarına Göre Dağılım

Tanı	Stromal Tutulum Oranı %
İn situ SCC	33,3
Malignite şüphesi	16,7
AIS	25
Mikroinvaziv SCC	8,3
İnvaziv SCC	16,7

Stromal tutulum saptanan olguların LEEP patoloji sonuçlarına göre dağılım Tablo 11 de belirtilmiştir. Stromal tutulumun LEEP patoloji sonuçlarına göre dağılımı incelendiğinde, stromal invazyonun yalnızca invaziv özellik gösteren veya malignite şüphesi taşıyan olgularda görüldüğü saptanmıştır. CIN1, CIN2, CIN3, HSIL, LSIL, koilositik değişiklik ve kronik servisit olgularının tamamında stromal tutulum

izlenmemiştir. Stromal invazyon en sık in situ skuamöz hücreli karsinom (%33,3) ve adenokarsinoma in situ (%25,0) olgularında görülmüştür. Mikroinvaziv SCC (%8,3), malignite şüphesi (%16,7) ve invaziv SCC (%16,7) olgularında da sınırlı sayıda stromal tutulum mevcuttur. Beş olguda (%0,8) stromal tutulum açısından patoloji raporunda herhangi bir değerlendirme bulunmamıştır. Bu dağılım, stromal invazyonun yalnızca malign veya invaziv potansiyeli yüksek lezyonlarda ortaya çıktığını göstermektedir.

Tablo 4.12. LEEP Örneklerinde Cerrahi Sınır Durumunun Dağılımı

Cerrahi Sınır	n	%
Negatif	540	90,3
Pozitif	54	9
Belirtilmemiş	4	0,7
Toplam	598	100

LEEP örneklerinde cerrahi sınır durumunun dağılımı Tablo 12 de belirtilmiştir. LEEP yapılan hastalarda cerrahi sınır durumları değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunda (%90,3) cerrahi sınırlar negatif bulunmuştur. Elli dört olguda (%9,0) pozitif cerrahi sınır saptanırken, dört olguda (%0,7) patoloji raporlarında cerrahi sınır değerlendirmesi belirtilmemiştir. Cerrahi sınır pozitifliği oranının düşük olması, çalışmadaki LEEP örneklerinin çoğunun preinvaziv lezyonlardan oluşmasıyla uyumludur.

Tablo 4.13. LEEP Sonrası 6. Ay, 1. Yıl , 1.5 Yıl ,2 Yıl Smear -HPV Sonuçlarının Dağılımı

6.Ay Smear Sonucu	n	%
Negatif	359	60,0
ASC-US	60	10,0
LSIL	20	3,3
Kontrole Gelmemiş	159	26,6
6.Ay Kontrol HPV	n	%
Negatif	144	24,1
HPV tip 16	12	2,0

HPV Diğer Yüksek Riskli Tipler	18	3,0
Yapılmamış	424	70,9

1.Yıl Smear Sonucu	n	%
Negatif	324	54,2
ASC-US	20	3,3
LSIL	5	0,8
HSIL	1	0,2
ASC-H	1	0,2
Smear Testi Yapılmamış	247	41,3

1.Yıl HPV Sonucu	n	%
Negatif	324	54,2
HPV Diğer Tipler	4	0,7
HPV 16	2	0,3
HPV Testi Yapılmamış	268	44,8

1,5 Yıllık Smear Sonuçları	n	%
Negatif	302	50,5
ASCUS	19	3,2
LSIL	1	0,2
Smear Testi Yapılmamış	276	46,2

1.5 yıllık kontrol HPV	n	%
Negatif	302	50,5
HPV Diğer Tip	2	0,3
HPV Testi Yapılmamış	294	49,2

2. Yıl Smear Sonucu	n	%
Negatif	288	48,2
ASCUS	7	1,2
ASC-H	1	0,2

Smear Testi Yapılmamış	302	50,5
2. Yıl HPV Sonucu	n	%
Negatif	288	48,2
HPV Diğer Tipleri	1	0,2
HPV Testi Yapılmamış	309	51,7
Toplam	598	100

LEEP Sonrası 6. Ay, 1. Yıl, 1.5 Yıl ,2 Yıl Smear -HPV sonuçlarının dağılımı Tablo 13 de belirtilmiştir. Çalışmamızda LEEP sonrası 6. ayda smear kontrolü yapılan hastaların %60'ında smear sonucu negatif bulunmuştur. Hastaların %10'unda ASC-US, %3,3'ünde LSIL saptanırken, %26,6'sı kontrol için başvurmamıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde, LEEP sonrası erken dönem sitolojik takip sonuçları olguların büyük çoğunluğunda normal sınırlarda olup; düşük dereceli anormallikler ise beklenen oranlar çerçevesindedir.

LEEP sonrası 6. ayda HPV kontrolü yapılan hastaların %24,1'inde HPV testi negatif olarak bulunmuştur. Hastaların %2,0'sinde HPV tip 16, %3,0'ında ise diğer yüksek risk HPV tipleri pozitif olarak saptanmıştır. Olguların %70,9'unda kontrol döneminde HPV testi yapılmadığı görülmüştür. HPV pozitifliğinin düşük oranlarda olması, LEEP sonrası viral temizlenmenin büyük ölçüde gerçekleştiğini göstermektedir.

LEEP sonrası 6. ay kontrolünde HPV bakılan hastaların dörtte birinde (%24,1) HPV testinin negatif saptanmış olması, girişim sonrası viral klirensin büyük ölçüde gerçekleştiğini göstermektedir. Persistan HPV tip 16 pozitifliğinin yalnızca %2 oranında görülmesi, yüksek riskli viral yükün LEEP sonrası belirgin şekilde azaldığını desteklemektedir. Benzer şekilde diğer yüksek risk HPV tiplerinin pozitifliği de oldukça düşük düzeydedir (%3,0).

Çalışmamızda LEEP sonrası 1. yıl HPV test sonuçları değerlendirildiğinde, test yapılan olguların çoğunluğunda HPV negatifliği saptanmıştır (%54,2). Yüksek riskli tipler arasında HPV 16 yalnızca 2 hastada (%0,3) izlenirken, diğer yüksek-risk HPV tipleri 4 olguda (%0,7) tespit edilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında (%44,8) ise 1. yıl kontrolünde HPV testi yapılmamış olduğu görüldü.

LEEP sonrası 1,5 yıllık kontrol smear sonuçları değerlendirildiğinde, olguların yarısından fazlasında sitolojinin normal olduğu görülmüştür (%50,5 negatif). Düşük dereceli sitolojik anormallikler arasında ASCUS %3,2, LSIL ise %0,2 oranında saptanmıştır. Hastaların %46,2'sinde ise 1,5 yıllık kontrol smear testinin yapılmadığı belirlenmiştir.

1.5 yıllık takipte HPV testi değerlendirilebilen 304 hastanın %50,5'inde (n=302) HPV negatif bulunmuştur. Sadece 2 hastada (%0,3) "HPV diğer tip" pozitifliği saptanmıştır. Hastaların yaklaşık yarısında (n=294; %49,2) 1.5 yıllık dönemde HPV testi yapılmamıştır.

İkinci yıl takip smear sonuçları değerlendirildiğinde, olguların %48,2'sinde (n=288) smear testinin negatif olduğu görülmüştür. Hafif sitolojik anormallik olan ASCUS, yalnızca 7 hastada (%1,2), daha yüksek riskli bir bulgu olan ASC-H ise 1 hastada (%0,2) saptanmıştır. Hastaların yarısından fazlasında (n=302; %50,5) ikinci yıl smear testi yapılmamıştır.

LEEP sonrası ikinci yıl HPV sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların %48,2'sinde (n=288) HPV testinin negatif olduğu görüldü. Yalnızca 1 hastada (%0,2) yüksek riskli HPV dışındaki tiplerle pozitiflik saptandı. Olguların önemli bir kısmında (%51,7; n=309) ikinci yıl kontrolünde HPV testi yapılmamıştı. Genel olarak, takip edilen hastaların yarısından fazlasında test uygulanmamış olsa da test yapılan olgular içinde ikinci yılda HPV negatifliğinin baskın olduğu izlendi.

Tablo 4.14. Takip Döneminde Kolposkopi Yapılan Ve Yapılmayan Hastaların Dağılımı

Kolposkopi durumu	n	%
Yapılmadı	294	49,2
Yapıldı	304	50,8
Toplam	598	100

Takip döneminde kolposkopi yapılan ve yapılmayan hastaların dağılımı Tablo 14.4.de belirtilmiştir. Takip sürecinde hastaların yaklaşık yarısına (%50,8) kontrol amaçlı kolposkopi uygulanmış, diğer yarısında (%49,2) ise kolposkopi değerlendirmesi yapılmamıştır. Böylece çalışma popülasyonunda takip kolposkopisi oranı dengeli bir

dağılım göstermiştir. Bu durum, merkezde takip protokollerinin heterojen uygulandığını ancak önemli bir hasta grubunun kolposkopik olarak yeniden değerlendirildiğini göstermektedir.

Tablo 4.15. LEEP Sonrası Takip Döneminde Kolposkopi Yapılan Hastaların Kolposkopi Bulguları

Kolposkopi Sonucu	n	% (Geçerli)
Negatif	216	71,1
Kronik Servisit	54	17,8
CIN1	32	10,5
Koilositik Değişiklikler	1	0,3
LSIL	1	0,3
Toplam	304	100

LEEP sonrası takip döneminde kolposkopi yapılan hastaların kolposkopi bulguları Tablo 4.15. de belirtilmiştir. Takip döneminde kolposkopi yapılan 304 hastanın değerlendirilmesi sonucunda, olguların büyük çoğunluğunda kolposkopik incelemenin normal olduğu görülmüştür (%71,1). Bunun yanı sıra 54 hastada (%17,8) kronik servisit ile uyumlu inflamatuvar bulgular izlenmiştir. Düşük dereceli intraepitelyal lezyon olan CIN1 ise 32 hastada (%10,5) saptanmıştır. Yüksek riskli ya da ileri dereceli kolposkopik patoloji izlenen hasta bulunmazken, yalnızca birer hastada koilositik değişiklikler (%0,3) ve LSIL (%0,3) raporlanmıştır.

Tablo 4.16. İkinci Yıl Smear Sonuçlarının, Takipte Kolposkopi Yapılma Durumuna Göre Dağılımı

2. Yıl Smear Sonucu	Kolposkopi Yapılmayan		Kolposkopi Yapılan		Toplam
	n	%	n	%	
Negatif	24	8.2	264	86,8	288
ASCUS	1	0,3	6	2,0	7
ASC-H	0	0,0	1	0,3	1
Smear Yapılmamış	269	91,5	33	33	302
Toplam	294	100	304	100	598

İkinci yıl smear sonuçlarının, takipte kolposkopi yapılma durumuna göre dağılımı Tablo 4.16 de belirtilmiştir. İkinci yıl smear sonuçlarının, takipte kolposkopi yapılma durumuna göre dağılımı Tablo 15 de belirtilmiştir. İkinci yıl smear sonuçları kolposkopi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Kolposkopi yapılan grupta smear negatifliği oldukça yüksek bulunmuştur (%86,8). Buna karşılık kolposkopi yapılmayan hastaların büyük çoğunluğunda smear testi hiç yapılmamıştır (%91,5). ASCUS ve ASC-H gibi anormal sitolojilerin hemen tamamı kolposkopi yapılan grupta görülmüştür.

Tablo 4.17. İkinci Yıl HPV Sonuçlarının Takipte Kolposkopi Durumuna Göre Dağılımı

İkinci Yıl HPV Sonucu	Kolposkopi Yapılmadı		Kolposkopi Yapıldı	
	n	%	n	%
Negatif	24	8,2	264	86,8
HPV diğer tipler	1	0,3	0	0,0
HPV testi yapılmamış	269	91,5	40	13,2
Toplam	294	100	304	100

İkinci yıl HPV sonuçlarının takipte kolposkopi durumuna göre dağılımı Tablo 4.17 da belirtilmiştir. İkinci yıl HPV değerlendirmesinde kolposkopi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında belirgin bir farklılık saptandı. Kolposkopi yapılmayan hastaların büyük çoğunluğunda (%91,5) HPV testi hiç yapılmamış olup yalnızca %8,2'si HPV negatifti. Buna karşın kolposkopi yapılan hastaların büyük bölümünde HPV testi uygulanmış ve olguların %86,8'i HPV negatif olarak raporlanmıştır. Her iki grupta da yüksek riskli HPV pozitifliği izlenmemiştir.

Tablo 4.18. Birinci Yıl Smear Sonuçlarının Takipte Kolposkopi Durumuna Göre Dağılımı

1. Yıl Smear Sonucu	Kolposkopi Yapılmadı		Kolposkopi Yapıldı	
	n	%	n	%
Negatif	66	22,4	258	84,9
ASCUS	2	0,7	18	5,9
LSIL	1	0,3	4	1,3

HSIL	1	0,3	0	0,0
ASC-H	0	0,0	1	0,3
Smear testi yapılmamış	224	76,2	23	7,6
Toplam	294	100	304	100

Birinci yıl smear sonuçlarının takipte kolposkopi durumuna göre dağılımı Tablo 4.18 de belirtilmiştir. Birinci yıl smear sonuçları, takipte kolposkopi yapılıp yapılmamasına göre anlamlı farklılık göstermiştir. Kolposkopi yapılmayan hastaların %76,2'sinde smear testi uygulanmamış olup negatif sonuç oranı %22,4'tür. Buna karşın kolposkopi yapılan grupta smear testi büyük oranda tamamlanmış (%92,4) ve olguların çoğu negatif (%84,9) bulunmuştur. ASCUS ve LSIL oranları kolposkopi yapılan grupta sırasıyla %5,9 ve %1,3 olup, invaziv potansiyeli yüksek sitolojik anormallikler oldukça düşük seviyededir. Bu bulgular, kolposkopi yapılan grupta hem takip uyumunun hem de tedavi yanıtının daha iyi olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 4.19. LEEP Sonrası Cerrahi Tedavi (Ek Cerrahi) Uygulanan Hastaların Dağılımı

Cerrahi İşlem Durumu	n	%
Operasyon yapılmadı	518	86.6
Operasyon yapıldı	80	13,4
Toplam	598	100

LEEP sonrası cerrahi tedavi (ek cerrahi) uygulanan hastaların dağılımı tablo 4.19 de belirtilmiştir. Çalışmamızda LEEP uygulanmış toplam 598 hastanın takibinde, olguların %86,6'sında (n=518) ek bir cerrahi işleme gerek duyulmadığı, %13,4'ünde (n=80) ise LEEP sonrasında ek cerrahi tedavi uygulandığı saptanmıştır. Ek cerrahi gereksinimi, çoğunlukla yüksek dereceli intraepitelyal lezyon, cerrahi sınır pozitifliği veya invazyon şüphesi bulunan olgularla ilişkili bulunmuştur.

Tablo 4.20. LEEP Sonrası Yapılan Cerrahi Prosedürlerin Dağılımı

Cerrahi işlem türü	n	% (ameliyat yapılanlar içinde)	% (tüm hastalar içinde)
TAH + BSO / BS	49	62,3	8,2

TLH + BS / BSO	19	23,8	3,2
Radikal histerektomi	7	8,8	1,2
Debulking cerrahisi	2	2,5	0,3
Vajinal histerektomi (VAH)	2	2,5	0,3
Soğuk konizasyon	1	1,3	0,2
Toplam cerrahi yapılan	80	100	13,4
Cerrahi yapılmayan	518	-	86,6
Genel toplam	598	-	100

LEEP sonrası yapılan cerrahi prosedürlerin dağılımı Tablo 4.20 da belirtilmiştir. Çalışmamızda LEEP uygulanan toplam 598 hastanın %13,4'üne (n=80) ek cerrahi işlem yapılmıştır. Ameliyat yapılan hastalar incelendiğinde en sık uygulanan cerrahi prosedürün TAH+BSO/BS olduğu görülmüştür (n=49, %61,3). Bunu TLH+BS/BSO (%23,8) ve radikal histerektomi (%8,8) izlemiştir. Debulking cerrahisi (%2,5), vajinal histerektomi (%2,5) ve soğuk konizasyon (%1,3) daha düşük oranlarda uygulanmıştır. Tüm LEEP hastaları üzerinden değerlendirildiğinde TAH+BSO/BS oranı %8,2, TLH+BS/BSO oranı %3,2 ve radikal histerektomi oranı %1,2 olarak hesaplanmıştır. Bu dağılım, cerrahiye yönlendirilen hastaların büyük bölümünde sınır pozitifliği, AIS, in situ SCC veya mikroinvazyon gibi yüksek riskli patolojik bulguların yer aldığını göstermektedir.

Tablo 4.21. CIN Derecesine Göre Glandüler Tutulumun Dağılımı

CIN Derecesi	Glandüler Tutulum Yok		Glandüler Tutulum Var		Toplam
	n	%	n	%	
CIN1	145	94,8	8	5,2	153
CIN2	111	75,0	36	25	147
CIN3+	70	39,8	106	60,2	176
Toplam	326	68,5	150	31,5	476

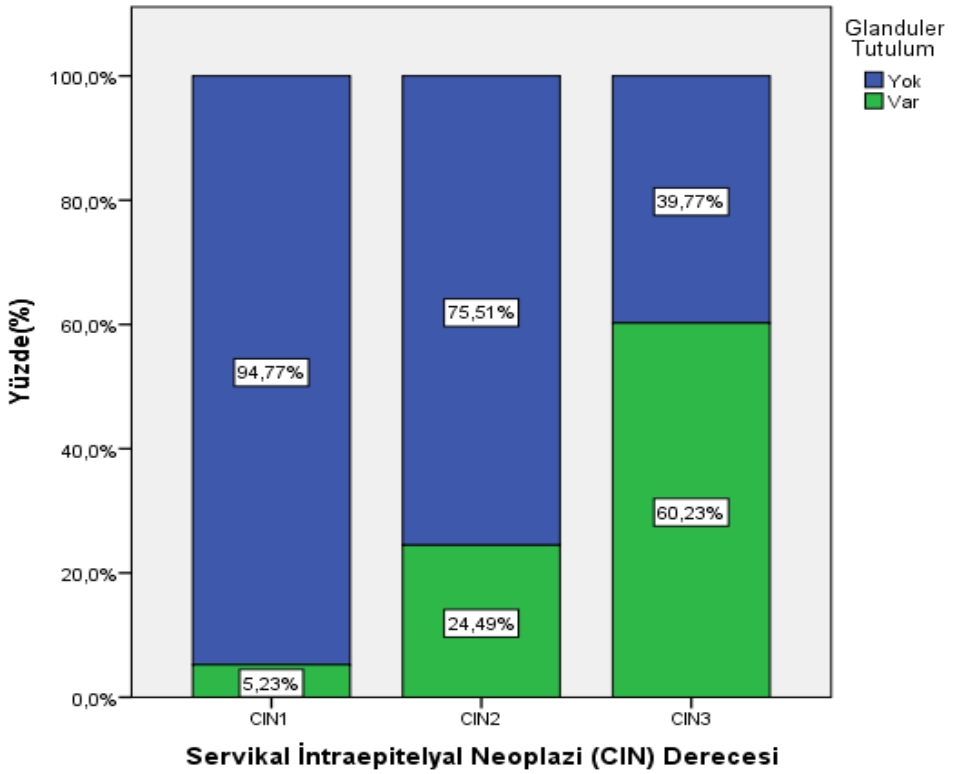
CIN 3+* :CIN 3 ve üzeri lezyonlar

Dipnot**:** Pearson Ki-kare = 119.574, sd= 2, $p < 0.001$. Linear-by-linear association = 116.139, $p < 0.001$. Analiz, grup birleştirmesi sonrası elde edilen 476 geçerli olgu üzerinden yapılmıştır.

Cin derecesine göre glandüler tutulumun dağılımı Tablo 4.21 de belirtilmiştir. Analizde yalnızca CIN ile ilişkili lezyonlar (CIN1, CIN2 ve CIN3) değerlendirmeye alınmış; kronik servisit, LSIL, koilositik değişiklikler ve diğer non-neoplastik patolojiler analiz dışında bırakılmıştır. Klinik olarak yüksek dereceli lezyonlar spektrumunda yer alan in situ SCC, invaziv SCC, mikroinvaziv SCC, HSIL, AIS, malignite şüphesi ve endometrioid adenokarsinom olguları, biyolojik davranış ve prognoz açısından yüksek dereceli patoloji grubunu temsil ettikleri için analizde CIN 3 kategorisi altında birleştirilmiştir.

CIN derecesi ile glandüler tutulum arasındaki ilişki incelendiğinde iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Pearson Ki-kare = 119.574, sd = 2, $p < 0.001$). Analizde hiçbir hücrede beklenen frekansın 5'in altında olmaması, Ki-kare testinin varsayımlarının tamamen sağlandığını göstermektedir. Fisher Exact testi ile yapılan doğrulama analizinde de benzer şekilde anlamlı sonuç elde edildi ($p < 0.001$). Linear-by-linear association testi, CIN derecesi arttıkça glandüler tutulum oranında anlamlı bir artış olduğunu ortaya koydu ($\chi^2 = 116.139$, $p < 0.001$). Bu bulgular, yüksek dereceli CIN gruplarında glandüler tutulumun daha yüksek oranda görüldüğünü desteklemektedir.

CIN derecesi arttıkça glandüler tutulum oranının anlamlı ölçüde arttığı izlenmiştir. CIN1 grubunda glandüler tutulum %5,2 iken, bu oran CIN2'de %25'e ve CIN3+ grubunda %60,2'ye yükselmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 119.574$, sd = 2, $p < 0.001$).



Şekil 4. CIN Derecesine Göre Glandüler Tutulum Oranlarının Dağılımı

Tablo 4.22.CIN Derecesine Göre Stromal Tutulumun Dağılımı

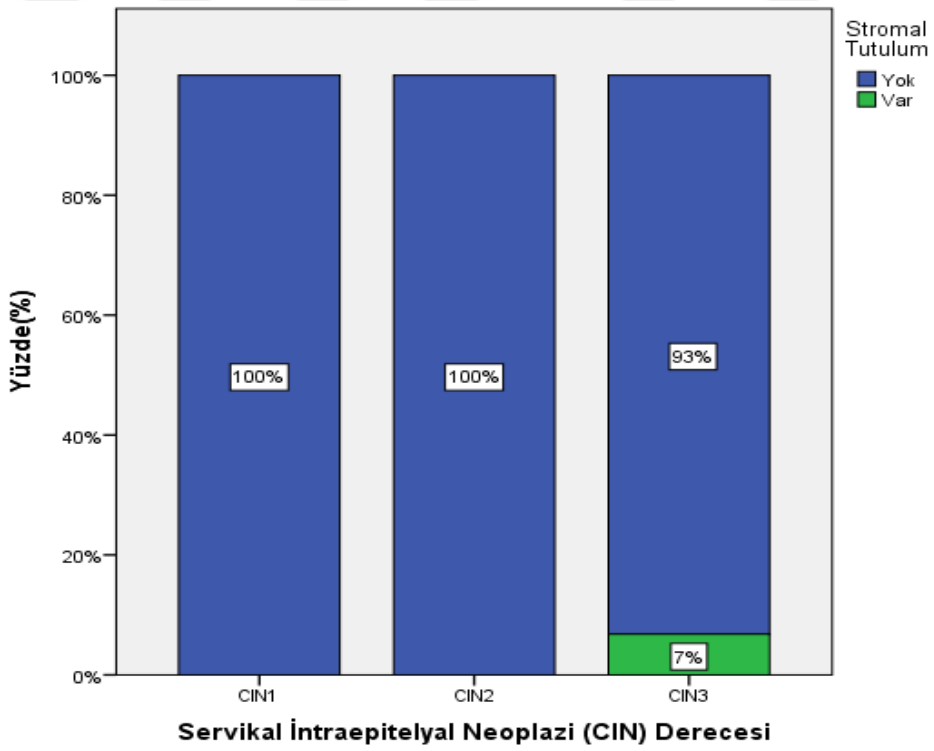
CIN Derecesi	Stromal Tutulum Yok		Stromal Tutulum Var		Toplam
	n	%	n	%	
CIN1	153	100	0	0,0	153
CIN2	147	100	0	0,0	147
CIN3+	165	100	12	6,8	177
Toplam	465	100	12	2,5	477

Dipnot: Pearson Ki-kare = 20.864, sd = 2, $p < 0.001$. Linear-by-linear association = 16.073, $p < 0.001$. Fisher exact testi $p < 0.001$. Analiz 477 geçerli olgu üzerinden yapılmıştır.

CIN derecesine göre stromal tutulumun dağılımı Tablo 4.22 de belirtilmiştir. CIN derecesi ile stromal tutulum arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. (Pearson Ki-kare = 20.864, sd = 2, $p < 0.001$). Fisher Exact testi ile yapılan doğrulama analizinde de sonuç anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Linear-by-linear association testi, CIN derecesi arttıkça stromal tutulum oranının anlamlı şekilde yükseldiğini göstermiştir ($\chi^2 = 16.073$, $p < 0.001$). Bu bulgular, yüksek dereceli CIN olgularında stromal invazyon eğiliminin belirgin biçimde arttığını göstermektedir.

Analizde üç hücrede beklenen frekansın 5'in altında olmasına rağmen, örneklem büyüklüğünün yeterli olması ve Fisher Exact testinin paralel şekilde anlamlı sonuç vermesi, analiz sonuçlarının geçerliliğini desteklemektedir. Değerlendirme 477 geçerli olgu üzerinden yapılmıştır.

CIN1 ve CIN2 gruplarında stromal tutulum izlenmezken, CIN3+ grubunda stromal tutulum oranı %6,8 olarak bulunmuştur. Bu durum, yüksek dereceli CIN lezyonlarında stromal invazyon eğiliminin arttığını desteklemektedir.



Şekil 5. CIN derecesi arttıkça stromal tutulum oranındaki değişimin yüzdesel dağılımı.

CIN1 ve CIN2 gruplarında stromal tutulum izlenmezken, CIN3+ grubunda stromal tutulum oranı %7 olarak saptanmıştır.

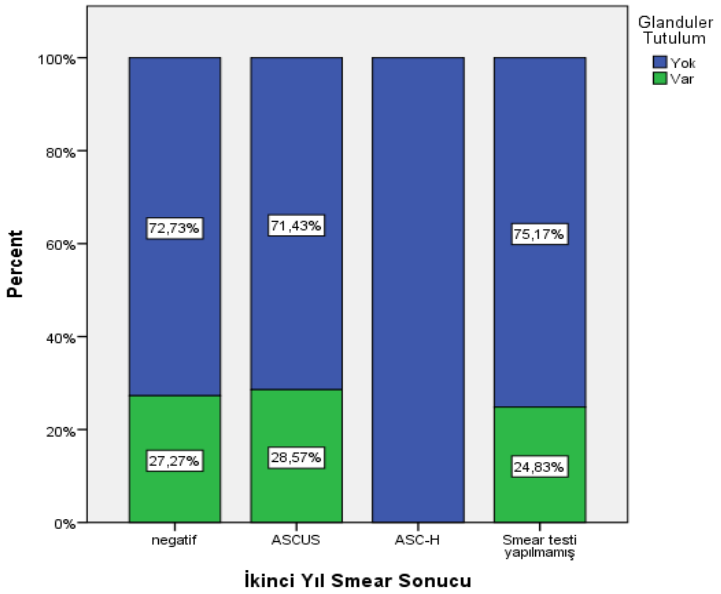
Tablo 4.23 İkinci Yıl Smear Sonucu ile Glandüler Tutulumun Dağılımı

2. Yıl Smear Sonucu	Glandüler Tutulum Yok		Glandüler Tutulum Var		Toplam
	n	%	n	%	n
Negatif	208	72,7	78	27,3	285
ASC-US	5	71,4	2	28,6	7
ASC-H	1	100	0	0,0	1
Smear yapılmamış	224	75,2	74	24,8	298
Toplam	408	73,4	154	26,6	592

Dipnot: Pearson Ki-kare = 0.827, sd = 3, p = 0.843. Fisher Exact Test p = 0.791. Linear-by-linear association = 0.469, p = 0.494. Analiz 592 geçerli olgu üzerinden yapılmıştır.

İkinci yıl smear sonucu ile glandüler tutulumun dağılımı Tablo 4.23 de belirtilmiştir. İkinci yıl smear sonucu ile glandüler tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Fisher Exact Test, p = 0.791). Glandüler tutulum oranları tüm smear gruplarında benzer dağılmıştır.

İkinci yıl smear sonucu ile glandüler tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Fisher Exact Test, p = 0.791). Glandüler tutulum oranları negatif smear, ASC-US ve ASC-H gruplarında benzer dağılım gösterdi. Linear-by-linear association testi de smear anormalliği derecesi arttıkça glandüler tutulum sıklığının artmadığını göstermiştir (p = 0.494). Bu bulgular, glandüler tutulumun ikinci yıl smear sonucundan bağımsız olduğunu desteklemektedir.



Şekil 6. İkinci yıl smear sonucu ile glandüler tutulumun yüzdesel dağılımı

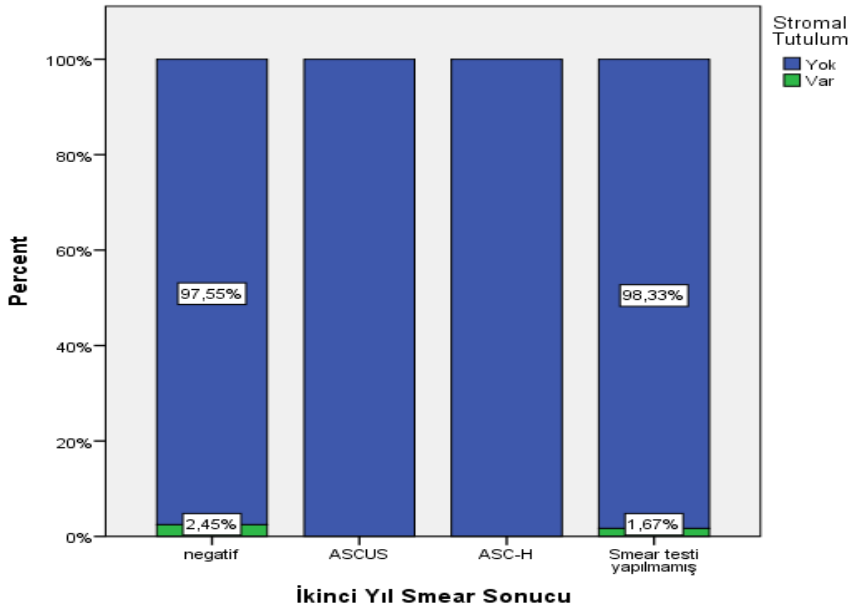
Smear grupları arasında glandüler tutulum oranlarının benzer olduğu görülmektedir.

Tablo 4.24 İkinci Yıl Smear Sonucu ile Stromal Tutulumun Dağılımı

2. Yıl Smear Sonucu	Stromal Tutulum Yok		Stromal Tutulum Var		Toplam
	n	%	n	%	n
Negatif	279	97,5	7	2,5	289
ASC-US	7	100	0	0,0	7
ASC-H	1	100	0	0,0	1
Smear yapılmamış	294	98,3	5	1,7	299
Toplam	581	97,8	12	2,2	593

İkinci yıl smear sonuçları ile stromal tutulum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Fisher Exact Test, $p > 0.05$). Negatif smear sonucu olan olguların %2,5'inde stromal tutulum izlenirken, ASC-US ve ASC-H gruplarında stromal invazyon saptanmamıştır. Smear testi yapılmamış hastalarda da oranların benzer düzeyde olduğu görülmüştür. Bu bulgu,

stromal invazyonun sitolojik tarama sonucundan bağımsız olduğunu ve sitolojinin stromal komponenti yansıtmada sınırlı olduğunu göstermektedir.



ŞEKİL 7. İkinci yıl smear sonucuyla stromal tutulum arasındaki yüzdesel dağılım

Negatif smear, ASC-US, ASC-H ve smear testi yapılmamış gruplar arasında stromal tutulum oranlarının benzer olduğu ve anlamlı fark bulunmadığı görülmektedir.

Tablo 4.25. p16 İmmünohistokimyasal Ekspresyonu ile İkinci Yıl Smear Sonuçlarının Dağılımı

2. Yıl Smear Sonucu	P16 Negatif		P16 Fokal /Zayıf Pozitif		P16 Diffüz Pozitif		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
Negatif	59	32,6	29	16,0	93	51,4	181
ASCUS	0	0,0	0	0,0	3	100	3
ASC-H	1	100	0	0,0	0	0,0	1
Smear Yapılmamış	62	27,6	34	15,1	129	57,3	225
Toplam	122	29,8	63	15,4	225	54,8	410

p16 immünohistokimyasal ekspresyonu ile ikinci yıl smear sonuçlarının dağılımı Tablo 4.25 de belirtilmiştir.

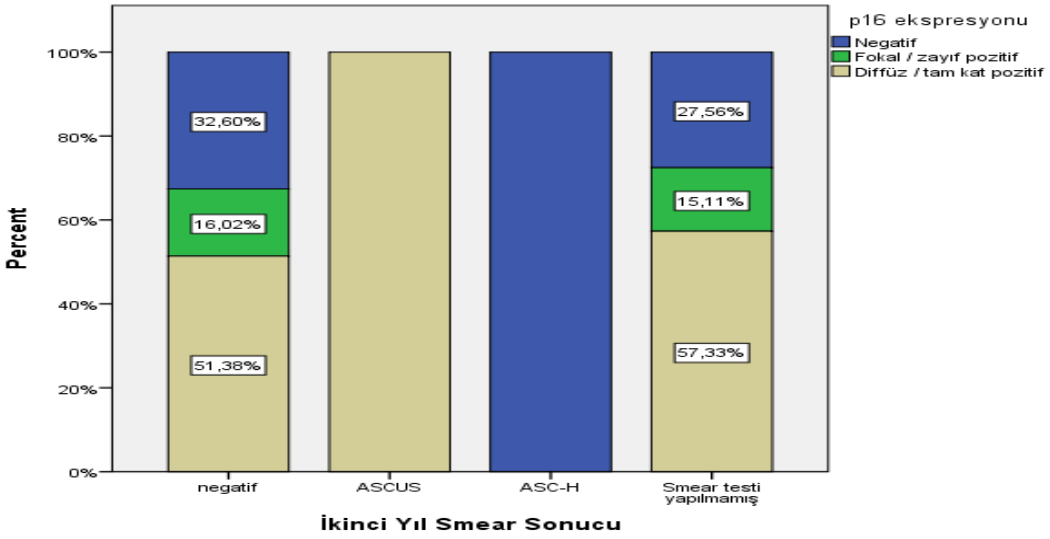
p16 boyama paternleri, klinik anlamı bulunan üç kategoride sınıflandırıldı: negatif, fokal/zayıf pozitif ve diffüz/tam kat pozitif. Tanısal karşılığı bulunmayan veya teknik olarak güvenilir kabul edilmeyen 'belirtilmemiş' ve 'şüpheli/non-spesifik' boyama grupları istatistiksel analizlere dahil edilmedi. p16 immünohistokimyasal boyama paternleri ile ikinci yıl smear sonuçları arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Pearson Ki-kare = 6.395, sd = 6, p = 0.380). Likelihood Ratio testi de benzer şekilde anlamlı sonuç vermedi (p = 0.270). Fisher Exact testi ile yapılan doğrulama analizinde de ilişki izlenmedi (p = 0.466). Linear-by-linear association analizi p16 ekspresyonu ile smear anormalliğinin yönlü bir ilişki göstermediğini doğrulamıştır (p = 0.242). Analiz 410 geçerli olgu üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.26. İkinci Yıl Smear Sonucuna Göre Ki-67 Proliferasyon İndeksi Dağılımı

2. Yıl Smear Sonucu	Ki 67 Negatif		Düşük Proliferasyon(1/3)		Orta Proliferasyon (2/3)		Yüksek Proliderasyon (Tam Kat)		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Negatif	34	18,7	42	23,1	72	39,6	354	18,7	182
ASC-US	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	3
ASC-H	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
Smear yapılmamış	29	13,9	43	20,7	95	45,7	41	19,7	208
Toplam	63	16,0	86	21,9	169	43,0	76	19,3	394

İkinci yıl smear sonucuna göre Ki-67 proliferasyon indeksi dağılımı Tablo 4.26 da belirtilmiştir. Ki-67 immünohistokimyasal boyaması dört kategoride raporlanmış olup (negatif, fokal/zayıf pozitif, diffüz/tam kat pozitif ve belirtilmemiş), tanısal karşılığı olmayan 'belirtilmemiş/değerlendirilemeyen' olgular analitik yanlılık oluşturabileceği için analiz dışında bırakılmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi ile ikinci yıl smear sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan Pearson Ki-kare analizi, ikinci yıl smear grupları (negatif, ASC-US, ASC-H, smear yapılmamış) ile Ki-67 kategorileri (negatif, fokal/zayıf pozitif, diffüz/tam kat pozitif) arasında anlamlı ilişki göstermedi (χ^2 = 7.945, sd = 9, p = 0.540). Bulgular Likelihood Ratio testi ile de doğrulandı (χ^2 = 8.416, sd = 9, p = 0.493). Beklenen frekansın

5’in altında olduğu hücre oranı %50 olmasına rağmen, örneklem büyüklüğünün yeterli olması nedeniyle Fisher’s Exact testi ile ek doğrulama analizi yapılmış ve sonuçların anlamlı olmadığı görülmüştür (Fisher Exact p = 0.577). Ayrıca ikinci yıl smear anormallik derecesi arttıkça Ki-67 pozitifliğinde doğrusal bir artış olup olmadığını değerlendiren Linear-by-Linear Association testi de anlamlı bir ilişki göstermemiştir (χ^2 = 1.596, p = 0.206). Bu analizler, Ki-67 proliferasyon indeksinin ikinci yıl smear sonuçları ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığını göstermektedir. Analiz, Ki-67 boyaması değerlendirilebilen 394 geçerli olgu üzerinden yapılmıştır.



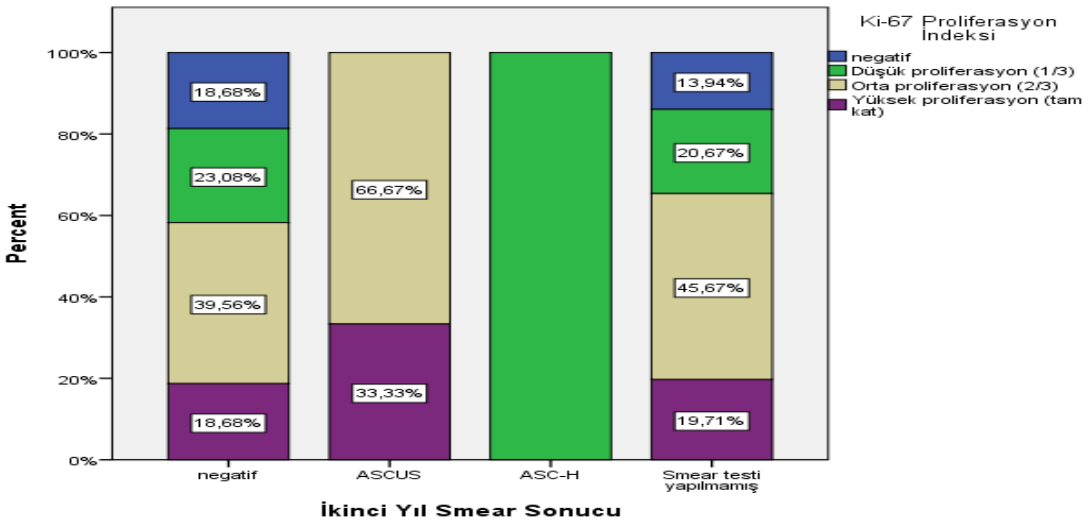
Şekil 8 : İkinci yıl smear sonucuna göre p16 ekspresyon paternlerinin yüzdesel dağılımı

Dipnot: Pearson Ki-kare = 6.395, sd = 6, p = 0.380, Likelihood Ratio = 7.591, p = 0.270, Fisher's Exact Test p = 0.466. Analizde 6 hücrede beklenen frekans 5’in altında olmasına rağmen örneklem büyüklüğünün yeterli olması ve Fisher Exact Testinin benzer sonuç vermesi nedeniyle analiz geçerli kabul edilmiştir.

Negatif, ASC-US, ASC-H ve smear testi yapılmamış gruplar arasında p16 negatif, fokal/zayıf pozitif ve diffüz/tam kat pozitif paternlerinin oranları benzer dağılmıştır.

Ki-67 immünohistokimyasal boyaması dört kategoride raporlanmış olup (negatif, fokal/zayıf pozitif, diffüz/tam kat pozitif ve belirtilmemiş), tanısal karşılığı olmayan

‘belirtilmemiş/değerlendirilemeyen’ olgular analitik yanlılık oluşturabileceği için analiz dışında bırakılmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi ile ikinci yıl smear sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan Pearson Ki-kare analizi, ikinci yıl smear grupları (negatif, ASC-US, ASC-H, smear yapılmamış) ile Ki-67 kategorileri (negatif, fokal/zayıf pozitif, diffüz/tam kat pozitif) arasında anlamlı ilişki göstermedi (χ^2 = 7.945, sd = 9, p = 0.540). Bulgular Likelihood Ratio testi ile de doğrulandı (χ^2 = 8.416, sd = 9, p = 0.493). Beklenen frekansın 5’in altında olduğu hücre oranı %50 olmasına rağmen, örneklem büyüklüğünün yeterli olması nedeniyle Fisher’s Exact testi ile ek doğrulama analizi yapılmış ve sonuçların anlamlı olmadığı görülmüştür (Fisher Exact p = 0.577). Ayrıca ikinci yıl smear anormallik derecesi arttıkça Ki-67 pozitifliğinde doğrusal bir artış olup olmadığını değerlendiren Linear-by-Linear Association testi de anlamlı bir ilişki göstermemiştir (χ^2 = 1.596, p = 0.206). Bu analizler, Ki-67 proliferasyon indeksinin ikinci yıl smear sonuçları ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığını göstermektedir. Analiz, Ki-67 boyaması değerlendirilebilen 394 geçerli olgu üzerinden yapılmıştır.



Şekil 9. İkinci Yıl Smear Sonucuna Göre Ki-67 Proliferasyon İndeksi Dağılımı

Grafikte ikinci yıl smear sonuçlarına göre Ki-67 proliferasyon kategorilerinin (negatif, düşük, orta ve yüksek proliferasyon) dağılımı gösterilmiştir. Yüzdeler, ilgili smear grubundaki olguların kendi içindeki oranlarını yansıtmaktadır. Analize Ki-67 boyaması değerlendirilebilir olan toplam 394 olgu dahil edilmiştir.

Tablo 4.27. İkinci Yıl HPV Sonucuna Göre p16 İmmünohistokimyasal Boyama Dağılımı

2. Yıl HPV Sonucu	P16 Negatif		P 16Fokal/Zayıf Pozitif		P16 Diffüz/Tam Kat Pozitif		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n
HPV Negatif	59	32,6	29	16,0	93	51,4	181
HPV Diğer	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
HPV Testi Yapılmamış	63	27,6	33	14,5	132	57,9	228
Toplam	122	30,7	63	15,9	225	53,4	410

İkinci yıl hpv sonucuna göre p16 immünohistokimyasal boyama dağılımı Tablo 4.27 de belirtilmiştir. İkinci yıl HPV sonuçlarına göre p16 dağılımında gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmedi. HPV negatif olguların yarısından fazlası (%51,4) ve HPV testi yapılmamış olguların %57,9'u diffüz/tam kat p16 pozitifti. Fokal/zayıf pozitiflik tüm gruplarda düşük oranda seyretti. "HPV diğer" grubunda yalnızca bir olgu olup fokal/zayıf pozitiflik gösterdi. Genel olarak p16 pozitiflik paterninin ikinci yıl HPV durumundan bağımsız bir dağılım sergilediği gözlendi.

Tablo 4.28 İkinci Yıl HPV Sonucu ile Glandüler ve Stromal Tutulumun Dağılımı

	Glandüler Tutulum Yok		Glandüler Tutulum Var		Toplam
2. Yıl HPV Sonucu	n	%	n	%	n
Negatif	208	72,7	78	27,3	286
HPV diğer*	1	100,0	0	0,0	1
HPV testi yapılmamış	229	75,1	76	24,9	305
Toplam	438	73,9	154	26,1	592

	Stromal Tutulum Yok	Stromal Tutulum Var	Toplam

2. Yıl HPV Sonucu	n	%	n	%	n
Negatif	279	97,6	7	2,4	286
HPV diğer*	1	100,0	0	0,0	1
HPV testi yapılmamış	301	98,4	5	1,6	306
Toplam	581	97,9	12	2,1	593

Dipnot: ‘’HPV diğer’’ kategorisinde yalnızca bir olgu bulunduğu için bu grup istatistiksel analizlerde yorum açısından sınırlı değerlendirilmiştir.

Dipnot: ‘’HPV diğer” kategorisinde yalnızca bir olgu bulunduğundan, bu grup istatistiksel açıdan sınırlı yorumlanmıştır.

İkinci yıl hpv sonucu ile glandüler ve stromal tutulumun dağılımı tablo 4.28 de belirtilmiştir**.** İkinci yıl HPV sonucu ile glandüler tutulum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. HPV negatif olguların %27,3’ünde, HPV testi yapılmamış olguların ise %24,9’unda glandüler tutulum mevcut bulundu. ‘HPV diğer’ kategorisindeki örnek sayısının yalnızca bir olgudan oluşması nedeniyle bu kategori istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmeye alınmadı. HPV negatif ve HPV testi yapılmamış gruplarında glandüler tutulum oranlarının benzer olması, ikinci yıl HPV sonucunun glandüler tutulum üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

İkinci yıl HPV sonuçlarına göre stromal tutulum oranlarının tüm gruplarda düşük olduğu görülmüştür. HPV negatif (%2,4) ve HPV testi yapılmamış (%1,6) olgularda stromal tutulum benzer düzeyde olup, “HPV diğer” grubunda stromal tutulum saptanmamıştır. Genel olarak, stromal tutulumun ikinci yıl HPV durumuna göre belirgin bir farklılık göstermediği izlenmiştir.

Tablo 4.29 İkinci Yıl HPV Sonucuna Göre p16 İmmünohistokimyasal Boyama Dağılımı

2. Yıl HPV Sonucu	P16 Negatif		P 16Fokal/Zayıf Pozitif		P16 Diffüz/Tam Kat Pozitif		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n
HPV Negatif	59	32,6	29	16,0	93	51,4	181

HPV Diğer	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
HPV Testi Yapılmamış	63	27,6	33	14,5	132	57,9	228
Toplam	122	30,7	63	15,9	225	53,4	410

İkinci yıl HPV sonucuna göre p16 immünohistokimyasal boyama dağılımı Tablo 4.29 da belirtilmiştir. İkinci yıl HPV sonuçlarına göre p16 dağılımında gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir. HPV negatif olguların yarısından fazlası (%51,4) ve HPV testi yapılmamış olguların %57,9'u diffüz/tam kat p16 pozitifti. Fokal/zayıf pozitiflik tüm gruplarda düşük oranda seyretti. "HPV diğer" grubunda yalnızca bir olgu olup fokal/zayıf pozitiflik gösterdi. Genel olarak p16 pozitiflik paterninin ikinci yıl HPV durumundan bağımsız bir dağılım sergilediği gözlendi.

Tablo 4.30. İkinci Yıl HPV Sonucuna Göre Ki-67 Proliferasyon İndeksi Dağılımı

Ki-67 proliferasyon indeksi	HPV Negatif		HPV Diğer		HPV Testi Yapılmamış		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n
Negatif	34	54,0	0	0	29	46,0	63
Düşük Prolifersyon (1/3)	42	48,81	0	0	44	51,2	86
Orta Proliferasyon (2/3)	72	42,6	0	0	97	57,4	169
Yüksek Proliferasyon (Tam kat)	34	44,7	0	0	42	55,3	76
Toplam	182	46,2	0	0	212	53,8	394

İkinci yıl HPV sonucuna göre Ki-67 proliferasyon indeksi dağılımı Tablo 4.30 da belirtilmiştir. İkinci yıl HPV sonuçlarına göre Ki-67 proliferasyon düzeylerinin dağılımı benzer bulundu. HPV negatif ve HPV testi yapılmamış gruplarda tüm Ki-67 kategorilerinin oranları birbirine yakın seyretmekteydi. "HPV diğer" grubunda değerlendirilmiş olgu bulunmadığından anlamlı bir karşılaştırma yapılamadı. Genel

olarak Ki-67 proliferasyon paterninin ikinci yıl HPV durumundan bağımsız dağıldığı görüldü.

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri, erken dönemde farkedilip, etkili bir şekilde yönetildiğinde önlenebilir ve tedavi edilebilir bir kanser türüdür.Önlenebilir bir kanser türü olmasına rağmen hâlâ dünya genelinde kadınlar arasında dördüncü en sık görülen kanser türü olması nedeni ile bir halk sağlığı sorunudur.Düşük ve orta gelirli ülkelerde halk sağlığı hizmetlerine erişimin sınırlı olması, tarama ve tedavi programlarının yeterince yaygınlaştırılamamış olması, hastalığın yükünün yüksek olmasının başlıca nedenleridir ve bu durum küresel sağlık eşitsizliğinin bir göstergesidir.

DSÖ tarafından 2018'de başlatılan ve 2020'de Dünya Sağlık Asamblesi tarafından kabul edilen Küresel Strateji, serviks kanserini bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır ve üç temel sütun üzerine inşa edilmiştir: aşılama, tarama ve tedavi. Bu stratejinin önemi, yalnızca kanser yükünü azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda sağlık eşitsizliğini de hedef alması açısından önemlidir.

Özellikle 15 yaşına kadar kız çocuklarının %90 oranında HPV aşısı ile tam olarak aşılanması, kadınların %70 oranında 35 ve 45 yaşlarında yüksek performanslı testlerle taranması ve prekanseröz veya invaziv lezyonların uygun şekilde tedavi edilmesi, hastalığın kontrolü ve ortadan kaldırılması açısından temel önceliklerdir.(43)

Serviks kanserinin yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir.(23) HPV testi, prekanseröz lezyonların erken saptanmasını güçlendirerek servikal kanser tarama programlarına önemli katkı sağlar. (44)

Servikal intraepitelyal neoplazilerin değerlendirilmesinde p16 ve Ki-67, proliferatif aktiviteyi gösteren önemli immünohistokimyasal belirteçlerdendir.

Çalışmamız hastaların önemli bir kısmında p16 pozitifliğinin (özellikle diffüz/tam kat) mevcut olduğunu ve HSIL/CIN2+ ile ilişkili anlamlı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Silva ve arkadaşlarının yaptığı uygunluk kriterlerini karşılayan toplam 28 yayının incelenmesi ve 6005 hastayı içeren çalışmalarında lezyonların şiddeti arttıkça biyobelirteçlerin immünhistokimyasal ekspresyonunun da arttığını gösterildi.(45) Liu ve ark. (2022) yaptığı çalışmada 16'nın normal servikal skuamöz epitelde %2, düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazide (CIN1) %38, CIN2'de %62 ve CIN3'te %82 oranında yaygın pozitif boyanma gösterdiği

bildirilmiştir.(46) Bu da displazinin şiddeti arttıkça p16 ile boyanmanında arttığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki olguların patoloji materyallerinde p16 boyamasının %28,1'inde belirtilmemiş veya değerlendirilemeyen olarak raporlanmış görünmektedir. Bu durum retrospektif çalışmanın olağan bir sonucu olarak değerlendirilmelidir. Patoloji raporları arasında standardizasyon farkları, düşük dereceli servikal lezyonlarda p16'nın rutin olarak uygulanmaması ve küçük/artefaktlı biyopsilerde teknik boyut değerlendirme zorlukları bu oranın yüksek görünmesine neden olan etkenler arasında yer almaktadır.

Literatürde de retrospektif servikal biyopsi serilerinde Ki-67'nin belirtilmemiş olma oranının %20–40 arasında değiştiği görülmektedir. Bu oran, çalışmamızdaki bulgularla uyumluluk göstermektedir ve retrospektif analizlerde beklenen bir durumdur.

Bu biyobelirteçlerin ekspresyonunun servikal neoplazinin şiddeti ve progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Güncel araştırmalar bu biyobelirteçlerin aşırı ekspresyonu daha kötü ya da daha iyi prognozla ilişkilendirmektedir.Diğer araştırmacılar ise p16'nın, eşik değeri belirsiz sitolojik sonuçların doğrulanmasında, HPV testiyle ilişkili olarak tanısal bir araç şeklindeki öneminde ve lezyonların prognostik analizinde rolünü tanımlamışlardır. (47)

Ki-67, hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında eksprese edilen ve neoplastik epitelyal proliferasyonu yansıtan önemli bir proliferasyon belirtecidir. Servikal intraepitelyal neoplazi çalışmalarında Ki-67 boyanma paterninin lezyon derecesi ile doğrusal şekilde arttığı birçok araştırma tarafından gösterilmiştir. Liu ve ark. (2022), Ki-67'nin epitelin üst 1/3 ve 2/3'ündeki proliferasyonunun HSIL lehine yüksek tanısal değere sahip olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, Silva ve ark. (2017) tarafından 6005 hastayı kapsayan büyük seride, Ki-67 pozitifliğinin CIN1'de sınırlı iken CIN2-3'te belirgin şekilde arttığı ve Ki-67'nin özellikle yüksek dereceli lezyonların tanımlanmasında güvenilir bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır. (48,49)

Glandüler tutulumun LEEP patoloji sonuçlarına göre dağılımı incelendiğinde, displazi derecesi arttıkça glandüler tutulum sıklığının anlamlı biçimde arttığı görülmüştür. CIN 1 olgularında glandüler tutulum yalnızca %5,2 oranında iken, CIN2'de bu oran %23,4'e yükselmiş ve CIN3 olgularında %57,8'e ulaşmıştır. Bu bulgu, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların endoservikal glandüler yapılara daha sık

uzandığını bildiren literatürle uyumludur. Kronik servisit ve düşük dereceli lezyonlarda glandüler tutulum beklenildiği gibi oldukça düşük bulunmuştur.

Çalışmada stromal tutulum varlığı değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunda stromal invazyon izlenmediği saptandı (%97,2). Stromal invazyonun düşük oranlarda görülmesinin nedeni çalışmadaki olguların büyük çoğunluğunun CIN1–CIN3 gibi preinvaziv lezyonlardan oluşmasıdır. Stromal tutulumun varlığı ise mikroinvaziv veya invaziv olgularla sınırlı kalmıştır. CIN1–CIN3 olgularının hiçbirinde stromal invazyon saptanmaması bunu desteklemektedir. Stromal tutulumun görüldüğü olguların büyük kısmı in situ SCC (%33,3), AIS (%25) ve invaziv/mikroinvaziv SCC (%25 toplam) gibi malign potansiyeli yüksek gruplardır. Bu dağılım literatürde bildirilen, stromal invazyonun erken evre invaziv serviks kanserlerinde prognostik açıdan en belirleyici parametre olduğu bilgisi ile uyumludur.

LEEP konizasyonunda cerrahi sınır pozitifliği, özellikle CIN2–CIN3 olgularında rezidü veya rekürrens riskini artıran önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Literatürde pozitif sınır oranları %8–30 arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda saptanan %9'luk pozitif sınır oranı, özellikle yüksek dereceli lezyonlarda sınır pozitifliğinin daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumludur. Sınır pozitifliğinin nispeten düşük olması, örneklerin büyük kısmının preinvaziv lezyonlardan oluşması ve işlemin deneyimli merkezde gerçekleştirilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Birinci yıl kontrol smear sonuçlarında negatiflik oranının %54,2 çıkması LEEP işleminin preinvaziv lezyonların eradikasyonundaki etkinliği ile uyumluk göstermektedir. ASCUS ve LSIL gibi düşük dereceli sitolojik anormalliklerin toplam oranının düşük olması (%4,1), yüksek dereceli rezidü ve nüks olasılığının sınırlı olduğunu göstermektedir. Fakat hastaların %41,3'ünde kontrol smear testinin yapılmamış olması, takip uyumsuzluğunu göstermekte olup, gerçek negatiflik veya düşük anormallik oranlarını olduğundan daha yüksek göstermiş olabilir. Literatürde LEEP sonrası takip başarısının, özellikle ilk yılda düzenli kontrol yapılmasıyla anlamlı şekilde arttığı ve nükslerin tespit edilmesini erken dönemde mümkün kıldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda LEEP sonrası birinci yıl HPV test sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların yarısından fazlasında HPV negatif olduğu görülmüştür (%54,2). Bu oran, LEEP'in persistan HPV enfeksiyonunu azaltmadaki etkinliğini gösteren birçok çalışmayla uyumludur ki literatürde LEEP sonrası ilk yıl HPV negatifleşme oranları

genellikle %50–70 arasında bildirilmektedir. Persistan yüksek riskli HPV tipleri içinde özellikle HPV 16'nın rekürrens açısından belirleyici olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda HPV 16 pozitifliğinin yalnızca %0,3 oranında görülmesi, işlem sonrası yüksek riskli viral persistan oranının oldukça düşük olduğunu ve başarılı eksizyonel tedaviyi desteklediğini düşündürmektedir. Buna karşın, hastaların büyük bir bölümünde (%44,8) kontrol HPV testinin yapılmamış olması, takip uyumsuzluğunun hâlen önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Literatürde de özellikle genç yaş gruplarında ve asemptomatik kadınlarda kontrol testlerinin aksatılmasının yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu durum, rekürrens veya persistan enfeksiyonların gözden kaçmasına yol açabileceği için, LEEP sonrası takip protokollerinin güçlendirilmesi gerektiği hakkında bizi bilgilendirmektedir. (50)

LEEP sonrası 1,5 yıllık kontrol smear sonuçları değerlendirildiğinde, olguların yarısından fazlasında sitolojinin normal olduğu görülmüştür (%50,5 negatif). Düşük dereceli sitolojik anormallikler arasında ASCUS %3,2, LSIL ise %0,2 oranında saptanmıştır. Hastaların %46,2'sinde ise 1,5 yıllık kontrol smear testinin yapılmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda ikinci yıl smear sonuçlarının, takipte kolposkopi yapılma durumuna göre dağılımı bakıldığında dağılım, yakın klinik izlem gerektiren ya da riskli kabul edilen hastaların kolposkopi yapılan grupta olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda LEEP sonrası cerrahi tedavi (ek cerrahi) uygulanan hastaların dağılımına bakıldığında LEEP sonrası hastaların yalnızca %13,4'lük bir kısmında ek cerrahiye ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.Bu da bize LEEP'in tedavi edici etkinliğinin oldukça yüksek olduğu bilgisini vermektedir. Literatürde LEEP sonrası ek cerrahi oranları genellikle %8–20 arasında bildirilmektedir ve çalışma bulgularımız bu aralıkla uyumludur.

Çalışmamızda LEEP sonrası yapılan cerrahi prosedürlerin dağılımı cerrahi işlem yapılan hastaların büyük bölümünde sınır pozitifliği, AIS, in situ SCC veya mikroinvazyon gibi yüksek riskli patolojik bulguların yer aldığını göstermektedir.

Çalışmamızda servikal displazi nedeniyle LEEP uygulanan hastalarda CIN derecesi ile glandüler tutulum arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. CIN derecesi arttıkça glandüler tutulum oranının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Elde edilen bu bulgu, servikal intraepitelyal neoplazinin biyolojik davranışını değerlendiren birçok çalışmayla uyumludur. Özellikle yüksek dereceli lezyonlarda (CIN3 ve üzeri) glandüler yayılımın

daha sık görülmesi, displazinin epitel sınırlarını aşma eğilimini ve daha agresif bir biyolojik davranışı işaret etmektedir.

Glandüler tutulumun yüksek dereceli lezyonlarda daha sık görülmesi, literatürde servikal adenokarsinoma in situ ve invaziv adenokarsinom gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.(51) Kim ve ark. (2020), CIN3 olgularında endoservikal glandüler tutulumun, hem nüks riskinin hem de rezidüel hastalık olasılığının arttığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da CIN3 ve yüksek dereceli lezyon grubunda glandüler tutulumun anlamlı derecede artmış olması bu sonuçları desteklemektedir.(52)

LEEP sonrası elde edilen patoloji örneklerinde glandüler tutulumun varlığı, özellikle sınırda veya pozitif cerrahi sınır bulunan olgularda rezidü ve nüks açısından klinisyene önemli bilgiler sunmaktadır. Çalışmamızda Fisher exact ve Ki-kare testleri ile doğrulanan bu ilişki, klinik takip planının bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Glandüler tutulum gösteren yüksek dereceli olgularda daha sık kolposkopik değerlendirme, HPV tip takibi ve sitolojik izlem yapılması nüks riskinin azaltılmasında katkı sağlayabilir.

Bunun yanında stromal tutulumun da biyolojik agresifliği gösteren bir bulgu olduğu bilinmektedir. Stromal invazyonun, premalign evreden invaziv kansere geçişin en kritik aşaması olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. Bu nedenle glandüler ve stromal tutulumun birlikte değerlendirilmesi, servikal lezyonların progresyon riskini tahmin etmede oldukça değerlidir.

Sonuç olarak, çalışmamız CIN derecesinin artışının glandüler tutulum sıklığını anlamlı olarak yükselttiğini göstermiştir. Bu durum, yüksek dereceli CIN olgularının daha agresif biyolojik davranış gösterdiğini ve yakın klinik takip gerektirdiğini desteklemektedir. Glandüler tutulumun varlığı, LEEP sonrası rezidü ve nüks riskinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken önemli bir histopatolojik parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda stromal tutulum yalnızca CIN3+ grubunda izlenmiştir (%7). CIN1 ve CIN2 olgularında stromal invazyon saptanmamıştır. Bu bulgu, stromal invazyonun preinvaziv lezyonların ilerleme sürecinde kritik bir basamağı temsil ettiğini ve özellikle yüksek dereceli CIN olgularında biyolojik agresifliğin artışını yansıttığını göstermektedir. Literatürde de stromal tutulumun, epitel bazal membran bütünlüğünün bozulduğunu ve lezyonun invaziv faza geçiş potansiyeli taşıdığını gösteren önemli bir

histopatolojik belirteç olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle CIN3 ve HSIL olgularında stromal invazyonun rezidüel hastalık, nüks ve invaziv karsinom gelişimi ile ilişkili olduğu birçok çalışma tarafından bildirilmiştir. Bulgularımız, yüksek dereceli lezyonlarda stromal tutulum oranının artması yönündeki literatür ile uyumludur ve klinik izlem sürecinde yüksek dereceli CIN olgularının daha yakın takip edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda p16 ekspresyonu/ Ki-67 proliferasyon indeksi ile ikinci yıl smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, smear testinin biyolojik progresyonu yansıtmadaki sınırlılığını göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında tek merkezde fazla hasta sayısı ile yürütülmesi, patolojik değerlendirmelerin aynı kurumda yapılması ve LEEP endikasyonlarının homojen olması sayılabilir. Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif olması ve bazı olgularda "glandüler tutulum belirtilmemiş" kategorisinin bulunması çalışmamızın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Prospektif tasarlanmış, daha geniş örneklemli çalışmalarla glandüler ve stromal tutulumun biyolojik karşılığı daha net ortaya konabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, servikal displazi nedeniyle Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP) uygulanan hastalarda glandüler ve stromal tutulum ile Ki-67 ve p16 belirteçlerinin prognoz üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızın sonucunda p16/Ki-67 pozitifliğinin yüksek dereceli CIN ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Dual boyamanın artmış proliferatif aktivite ve transformasyon zonundaki biyolojik davranış hakkında ek bilgi sağlaması, bu belirteçlerin risk sınıflandırmasında değerli bir yardımcı araç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada stromal tutulum yalnızca CIN3+ grubunda (%7) izlenmiş olup CIN1 ve CIN2 olgularında stromal invazyon saptanmamış olması stromal invazyonun preinvaziv lezyonların ilerleme sürecinde önemli bir basamak olduğunu ve özellikle yüksek dereceli CIN lezyonlarında biyolojik agresifliğin belirgin bir göstergesi haline geldiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlara göre endoservikal glandüler tutulum, LEEP sonrası rezidüel hastalık ve nüks açısından anlamlı bir belirteç olarak saptanmıştır. Glandüler tutulumun varlığı, özellikle eksizyon sınırları pozitif olan hastalarda rezidü potansiyelinin arttığını göstermektedir. Çalışmamız bu parametrenin tedavi sonrası yönetimde dikkate alınması gereken önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir.

Çalışma, smear sonuçlarının glandüler ve stromal tutulum açısından bize sınırlı bilgi verebileceği fakat bu histopatolojik bulguların sadece CIN3+ olan olgularda görüldüğünü ortaya koymuştur. Glandüler ve özellikle stromal invazyonun varlığı, servikal preinvaziv lezyonların invaziv kansere ilerleme potansiyelinin güçlü bir göstergesidir. Bu nedenle yüksek dereceli CIN olgularında tedavi ve takip stratejilerinin belirlenmesinde histopatolojik tutulum paternleri sitolojiden daha belirleyicidir.

Sonuç olarak, bu çalışma yüksek dereceli CIN olgularında stromal invazyon ve glandüler tutulumun prognostik açıdan önem taşıdığını, p16/Ki-67 ekspresyonunun ise lezyonun biyolojik davranışını öngörmede katkı sunduğunu ortaya koymuştur. Bu parametrelerin bir arada değerlendirilmesi, LEEP sonrası hasta yönetiminde daha doğru bir risk sınıflaması yapılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi A, Bölümü E, Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu İpekköy Yerleşkesi A, Cinsel Sağlığı K, Gonca Mavi Aydoğdu S, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV Cervical cancer and HPV. Androl Bul [Internet]. 2018 [a.yer 11 Eylül 2025];20:25-9. Erişim adresi: https://www.doi.org/10.24898/tandro.2018.62533
2. Mavi Aydoğdu SG, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV. Androloji Bülteni. 2018;20(1):25-9.
3. Karatekin Ç, Karatekin Ü, Fen Ü, Dergisi F, Nalbantoğlu HG, Arslan P. Servikal kanser: Genel bakış Cervical cancer: An overview.
4. View of Review on Histopathological Techniques in Cervical Cancer Screening [Internet]. [a.yer 01 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://waocp.com/journal/index.php/apjcc/article/view/1310/2835
5. Lehoux M, D'Abramo CM, Archambault J. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis. Public Health Genomics [Internet]. Ağustos 2009 [a.yer 21 Kasım 2025];12(5-6):268. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4654617/
6. Baba SK, Alblooshi SSE, Yaqoob R, Behl S, Al Saleem M, Rakha EA, vd. Human papilloma virus (HPV) mediated cancers: an insightful update. Journal of Translational Medicine 2025 23:1 [Internet]. 29 Nisan 2025 [a.yer 09 Kasım 2025];23(1):1-25. Erişim adresi: https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-025-06470-x
7. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, vd. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis [Internet]. 01 Nisan 2020 [a.yer 21 Kasım 2025];24(2):102-31. Erişim adresi: https://journals.lww.com/jlgtd/fulltext/2020/04000/2019_asccp_risk_based_management_consensus.3.aspx
8. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ : cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. 2014;34.
9. Güzelmeriç K, Sakin Ö, Kars B, Ünal O, Meltem Pirimoğlu Z. SERVİKSİN İNTRAEPİTELYAL LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE LOOP ELEKTROCERRAHİ EKSİYONEL PROSEDÜR (LEEP) UYGULAMASI SONUÇLARI THE RESULTS OF LOOP ELECTROSURGICAL EXCISION PROCEDURE (LEEP) FOR THE TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS. 2015;(2):41-5.
10. Calil LN, Edelweiss MIA, Meurer L, Igansi CN, Bozzetti MC. P16INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection. Pathol Res Pract [Internet]. 2014 [a.yer 22 Kasım 2025];210(8):482-7. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793773/

11. Nam EJ, Kim JW, Hong JW, Jang HS, Lee SY, Jang SY, vd. Expression of the p16INK4a and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. J Gynecol Oncol [Internet]. 2008 [a.yer 22 Kasım 2025];19(3):162. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2676462/
12. Wilson D, Bordoni B. Embryology, Mullerian Ducts (Paramesonephric Ducts). StatPearls [Internet]. 06 Mart 2023 [a.yer 01 Kasım 2025]; Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557727/
13. Cervix: Anatomy, Function, Changes & Conditions [Internet]. [a.yer 01 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://my.clevelandclinic.org/health/body/23279-cervix
14. Engin G. Türk Onkoloji Dergisi 2012;27(Ek 1):55-61 Serviksin 3-Boyutlu Radyolojik Anatomisi 3-Dimensional Radiological Anatomy of Cervix. 2012;
15. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone. 2017 [a.yer 02 Kasım 2025]; Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/
16. Ciarmela P, Delli Carpini G, Greco S, Zannotti A, Montik N, Giannella L, vd. Uterine fibroid vascularization: from morphological evidence to clinical implications. Reprod Biomed Online [Internet]. 01 Şubat 2022 [a.yer 02 Kasım 2025];44(2):281-94. Erişim adresi: https://www.rbmojournal.com/action/showFullText?pii=S1472648321004351
17. Histology of the female reproductive system | Kenhub [Internet]. [a.yer 02 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-female-reproductive-system?utm_source=
18. Gonzalez M, Boonya-Ananta T, Madhivanan P, Ramella-Roman JC. Cervical Imaging in the Low Resource Setting: A Review. Biosensors 2022, Vol 12, Page 786 [Internet]. 24 Eylül 2022 [a.yer 23 Kasım 2025];12(10):786. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2079-6374/12/10/786/htm
19. Alrefai EA, Alhejaili RT, Haddad SA. Human Papillomavirus and Its Association With Cervical Cancer: A Review. Cureus [Internet]. 02 Nisan 2024 [a.yer 09 Kasım 2025];16(4):e57432. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11063572/
20. Virüsü İP, Avcı GA, Bozdayı G. DERLEME / REVIEW. Kafkas J Med Sci. 2013;3(3):136-44.
21. Muntean M, Simionescu C, Taslîcă R, Gruia C, Comanescu A, Pătrană N, vd. Cytological And Histopathological Aspects Concerning Preinvasive Squamous Cervical Lesions. Curr Health Sci J [Internet]. Ocak 2010 [a.yer 21 Kasım 2025];36(1):26. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3945269/
22. Waghe T, Acharya N. Advancements in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Review. Cureus [Internet]. 21 Nisan 2024 [a.yer 18 Kasım 2025];16(4):e58645. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11104479/
23. View of Review on Histopathological Techniques in Cervical Cancer Screening [Internet]. [a.yer 20 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://waocp.com/journal/index.php/apjcc/article/view/1310/2835

24. Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 01 Ekim 2011 [a.yer 21 Kasım 2025];25(5):605-15. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693411000721?via%3Dihub
25. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 2019;
26. Yasli G. Field Evaluation of the National Screening Program For Cervical Cancer in Turkey Türkiye'de Servikal Kanser Tarama Programı Saha Değerlendirmesi DERLEME / Review. 2022;32(3):14-22.
27. Nagi CS, Schlosshauer PW. Endocervical glandular involvement is associated with high-grade SIL. Gynecol Oncol [Internet]. Ağustos 2006 [a.yer 21 Kasım 2025];102(2):240-3. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16472847/
28. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, vd. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nature Reviews Disease Primers 2016 2:1 [Internet]. 01 Aralık 2016 [a.yer 21 Kasım 2025];2(1):16086-. Erişim adresi: https://www.nature.com/articles/nrdp201686
29. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. Cancer Sci [Internet]. Ekim 2007 [a.yer 21 Kasım 2025];98(10):1505. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11158331/
30. Vallejo-Ruiz V, Gutiérrez-Xicotencatl L, Medina-Contreras O, Lizano M. Molecular aspects of cervical cancer: a pathogenesis update. Front Oncol. 19 Mart 2024;14:1356581.
31. Lehoux M, D'Abramo CM, Archambault J. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis. Public Health Genomics [Internet]. Ağustos 2009 [a.yer 21 Kasım 2025];12(5-6):268. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4654617/
32. Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, Hwang ES, Namkoong SE, Um SJ. Inactivation of Interferon Regulatory Factor-1 Tumor Suppressor Protein by HPV E7 Oncoprotein. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 10 Mart 2000 [a.yer 21 Kasım 2025];275(10):6764-9. Erişim adresi: https://www.jbc.org/action/showFullText?pii=S0021925818303569
33. Zheng K, Egawa N, Shiraz A, Katakuse M, Okamura M, Griffin HM, vd. The Reservoir of Persistent Human Papillomavirus Infection; Strategies for Elimination Using Anti-Viral Therapies. Viruses 2022, Vol 14, Page 214 [Internet]. 22 Ocak 2022 [a.yer 21 Kasım 2025];14(2):214. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/1999-4915/14/2/214/htm
34. Lehoux M, D'Abramo CM, Archambault J. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis. Public Health Genomics [Internet]. 01 Ağustos 2009 [a.yer 21 Kasım 2025];12(5-6):268-80. Erişim adresi: https://dx.doi.org/10.1159/000214918
35. Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. Infectious Agents and Cancer 2016 11:1 [Internet]. 25 Kasım 2016 [a.yer 21 Kasım 2025];11(1):59-. Erişim adresi:

https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-016-0107-4
36. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. 2010;
37. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, vd. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. Eylül 2020;70(5):321-46.
38. Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S, vd. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. Medical Science Monitor [Internet]. 10 Aralık 2015 [a.yer 21 Kasım 2025];21:3860-7. Erişim adresi: https://www.medscimonit.com/abstract/full/idArt/895227
39. ÖZER ASLAN Adres İ, Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi S, Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı K, Özer Aslan İ, Zeynep SATILMIŞOĞLU Z, Aksu E, vd. PREMALİGN SERVİKOVAGİNAL SMEAR SONUÇLARININ KOLPOSKOPİ VE LEEP İLE KORELASYONU Correlation of Premalign Servicovaginal Smear Results with Colposcopy and Leep. [a.yer 22 Kasım 2025]; Erişim adresi: https://doi.org/10.37696/nkmj.839125
40. Pierce JG, Bright S. Performance of a Colposcopic Examination, a Loop Electrosurgical Procedure, and Cryotherapy of the Cervix. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 01 Aralık 2013 [a.yer 21 Kasım 2025];40(4):731-57. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889854513000752
41. Maharjan R, Thapa B, Chitrakar N, Pariyar J, Shrestha I, Joshi A, vd. Loop Electrosurgical Excision Procedure in Cervical Intraepithelial Neoplasia. Nepal Journal of Obstetrics and Gynaecology [Internet]. 26 Aralık 2016 [a.yer 21 Kasım 2025];11(1):58-61. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/311990906_Loop_Electrosurgical_Excision_Procedure_in_Cervical_Intraepithelial_Neoplasia
42. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia - Martin-Hirsch, PPL - 2010 | Cochrane Library [Internet]. [a.yer 21 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001318.pub2/full
43. Cervical Cancer Elimination Initiative [Internet]. [a.yer 24 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative
44. Ouh YT, Kim HY, Yi KW, Lee NW, Kim HJ, Min KJ. Enhancing Cervical Cancer Screening: Review of p16/Ki-67 Dual Staining as a Promising Triage Strategy. Diagnostics 2024, Vol 14, Page 451 [Internet]. 19 Şubat 2024 [a.yer 25 Kasım 2025];14(4):451. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2075-4418/14/4/451/htm
45. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions - A systematic review. Pathol Res Pract [Internet]. 01 Temmuz 2017 [a.yer 25

Kasım 2025];213(7):723-9. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554769/
46. Liu Y, Wang S, Liu J, Su M, Diao X, Liang X, vd. Characteristics of vaginal microbiota in various cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. J Transl Med [Internet]. 2023 [a.yer 08 Aralık 2025];21:816. Erişim adresi: https://doi.org/10.1186/s12967-023-04676-5
47. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions – A systematic review. Pathol Res Pract [Internet]. 01 Temmuz 2017 [a.yer 25 Kasım 2025];213(7):723-9. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033816308202?via%3Dihub
48. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions – A systematic review. Pathol Res Pract [Internet]. 01 Temmuz 2017 [a.yer 25 Kasım 2025];213(7):723-9. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033816308202?via%3Dihub
49. Liu J, Su S, Liu Y. The value of Ki67 for the diagnosis of LSIL and the problems of p16 in the diagnosis of HSIL. Sci Rep. 01 Aralık 2022;12(1).
50. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). 2017 [a.yer 26 Kasım 2025]; Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568362/
51. Nagi CS, Schlosshauer PW. Endocervical glandular involvement is associated with high-grade SIL. Gynecol Oncol [Internet]. 01 Ağustos 2006 [a.yer 27 Kasım 2025];102(2):240-3. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825805010814
52. 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 [Internet]. 01 Haziran 2022 [a.yer 27 Kasım 2025];11(11):2996. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9181062/