

Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyonu Olan Hastalarda Punch ve Loop Biyopsinin Karşılaştırılması

Varol Gülseren¹, Kemal Güngördük²

ÖZET

Objective: Servikal punch ve loop biyopsinin performansını karşılaştırmak ve değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: 2019-2020 yılları arasında Pap smear sonucunda yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (YDSİL) saptanan ve kolposkopi yapılan ve biyopsi alınan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların klinik verileri ve demografik özellikleri retrospektif dosya taraması ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya 56 tane punch biyopsi (PB) ile 51 tane Loop ile servikal biyopsi alınan hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması değerleri PB ve Loop gruplarında sırası ile 35.3 ± 8.2 ve 37.6 ± 10.5 olarak saptandı ve sonuçlarda anlamlı farklılık saptanmadı ($P= 0.208$). PB grubundaki hastaların %21.4'ü nullipar iken Loop grubunda %21.6 hastanın nullipar olduğu görüldü ($P= 0.571$). Spesmen genişliği PB ve Loop grubunda ortalama sırası ile 4.9 ± 1.2 mm ve 11.0 ± 1.7 mm olarak saptanmıştır ($P < 0.001$). Spesmen derinliğinin punch biyopsi alınan grupta daha kısa olduğu gösterildi (PB için 3.9 ± 0.7 , Loop için 6.6 ± 1.0 ; $P < 0.001$). Minimal kanamalar iki grupta benzer oranlarda (PB için %8.9, Loop için %9.8) saptandı. Hastalara işlem esnasında ağrı sorgulandığında gruplar arasında farklılık olmadığı tespit edildi (PB için 5.8 ± 1.3 , Loop için 6.2 ± 1.8 ; $P= 0.206$). Toplam doku puanı 3 parametre kullanılarak hesaplandı. Doku yeterliliği (epitel + stroma içermesi) konusunda gruplar arasında farklılık olmadığı analiz edildi.

Sonuç: Loop grubunda spesmen derinliği ve genişliği daha uzun bulunmasına ve koter artefaktının olmasına rağmen PB ve Loop grupları arasında doku yeterliliği, kanama ve ağrı skorları gruplar arasında benzer bulundu. İki biyopsi şeklinin birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon, Serviks Kanseri, HPV

ABSTRACT

Objective: It was aimed to compare and evaluate the performance of cervical punch and loop biopsy.

Methods: Patients who were found to have high-grade squamous intraepithelial lesion (YDSİL) as a result of Pap smear between 2019-2020, and who underwent colposcopy and biopsy were included in the study. The clinical data and demographic characteristics of the patients were evaluated by retrospective file scanning. Patients who had 56 punch biopsy (PB) and 51 Loop cervical biopsies were included in the study.

Results: The mean age of the patients was 35.3 ± 8.2 and 37.6 ± 10.5 in the PB and Loop groups, respectively, and no significant difference was found in the results ($P= 0.208$). While 21.4% of the patients in the PD group were nulliparous, 21.6% of the patients in the Loop group were nulliparous ($P= 0.571$). The mean specimen width was 4.9 ± 1.2 mm and 11.0 ± 1.7 mm in the PB and Loop groups, respectively ($P < 0.001$). It was shown that the specimen depth was shorter in the punch biopsy group (3.9 ± 0.7 for PB, 6.6 ± 1.0 for Loop; $P < 0.001$). Minimal hemorrhages were found at similar rates in both groups (8.9% for PB, 9.8% for Loop). When patients were questioned about pain during the procedure, no difference was found between the groups (5.8 ± 1.3 for PB, 6.2 ± 1.8 for Loop; $P= 0.206$). Total tissue score was calculated using 3 parameters. It was analyzed that there was no difference between the groups in terms of tissue adequacy (including epithelium + stroma).

Keywords: High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, Cervical Cancer, HPV

Geliş Tarihi: 26/02/2023

Kabul Tarihi: 30/06/2023

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla

İletişim Adresi: Varol GÜLSEREN
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Tel: 0544 505 07 41

E-posta: drvarolgulseren@gmail.com

Orcid no: 0000-0002-3818-5552

Giriş

Dünyada en sık görülen 4. kanser tipi serviks kanseridir ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir [1]. Gelişmiş ülkelerde serviks kanseri tarama programı sayesinde servikal kanser insidansı son yıllarda giderek azalmaktadır. Tarama programlarında Papanikolau testi veya Human Papilloma Virüs (HPV) testi kullanılmaktadır [2]. En sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyon olan HPV'nin bulaşma riski %80'lere kadar ulaşmıştır ve gelişmiş ülkelerde azalan serviks kanseri insidansına rağmen premalign lezyonların insidansı giderek artmaktadır [3]. Türkiye'de uygulanan servikal kanser tarama programında %3,5 oranında HPV pozitifliği görüldü. En sık görülen HPV genotipleri 16, ardından 51, 31, 52 ve 18 oldu. HPV pozitif vakalarda sitolojik anormallik %19,1 oranında saptandı [4].

Pap testinin sitolojik incelemesi sonucunda prekanaseröz lezyon olan yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (YDSİL) saptanan hastalara kolposkopi altında biyopsi alınması işlemi uygulanmaktadır [5]. Biyopsi genellikle punch biyopsi aleti ile alınmaktadır. Alınan biyopsi materyalleri genellikle 5 mm'den küçüktür. En yüksek dereceli lezyonu bulunan bölge biyopsi ile gözden kaçabilir. Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP) tedavide kullanıldığı gibi geniş biyopsi alınması işleminde de kullanılabilir. Loop ile daha derin ve istenilen genişlikte spesmen çıkarılabilir.

Punch biyopsi numuneleri söz konusu olduğunda, mukozanın soyulması, ezilme artefaktları ve gerekli miktar ve derinlikte anormal doku sağlamakta yetersizlik gibi çeşitli faktörler yetersiz numune alınmasına neden olabilir. Bununla birlikte, Loop ile alınan spesmenlerde çoğunlukla termal hasara bağlı tanı problemleri meydana gelebilmektedir. Pıhtılaşma nekrozu, geniş termal hasar bölgeleri ve dokuda uzun süreli temastan kaynaklanan doku distorsiyonu, lezyonun ve eksizyon sınırlarının durumunun doğru teşhisini engeller. Bu çalışma, punch ve loop biyopsinin performansını karşılaştırmak ve değerlendirmek için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

2019-2020 yılları arasında Pap smear sonucunda YDSİL saptanan ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği'nde kolposkopi yapılan ve biyopsi alınan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların klinik verileri ve demografik özellikleri retrospektif dosya taraması ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya 56 tane punch ile servikal biyopsi alınan kadın ile 51 tane Loop ile servikal biyopsi alınan hasta dahil edilmiştir. Lokal etik kurul izni ve bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Muayene sırasında kanaması

olan, belirgin lezyonları olan, klinik akut pelvik enfeksiyon kanıtı olan, daha önce serviks karsinomu tedavisi görmüş hastalar ve hamile kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Kolposkopi mens dışı herhangi bir zamanda yapıldı. Hastalara testin prosedürü açıklandı. Hasta dorsal pozisyonda sistematik olarak muayene edildi. Vulva ve vajina girişine yapılan gözlem ve palpasyon ile muayeneden sonra spekulum takıldı. Eksternal os'u nemlendirmek, vasküler yapıların net görülmesi ve serviks şeffaflığını artırması için normal salin kullanıldı. Servikse %3 asetik asit 1-2 dakika süreyle uygulandı. Biyopsiler kolposkopi muayenesi sonrası elde edilen patolojik bulgu olan asetobeyaz alan, lökoplaki alanı, mozaik görünüm, punktuasyon ve atipik damarlanma görünümünü sağlayan alanlardan yapıldı. Punch biyopsi grubu (PB grubu) veya Loop grubu olarak ayrıldılar.

Loop grubunda 10 mm'lik halkaya monopolar koter cihazı ile 25-30 W arasında bir akım ile blend modunda işlem yapıldı. Güç ayarları elektrotun uç boyutuna, önceki işlemlerden varsa fibröz skar varlığına ve servikal dokunun kıvamına göre seçildi. Biyopsi dokusunu elde etmek için tel halka, biyopsi bölgesinin hemen yan tarafından servikse dik olarak 5-8 mm derinlikte itildi, içinden çekildi ve ardından diğer taraftan dik olarak dışarı çekildi. Biyopsi örneği alındıktan sonra, bölge aşırı kanama açısından kontrol edildi. Belirgin kanama varsa, bölge 30-50 W'da 5 mm'lik bir top elektrot ile koterize edildi. Her iki grupta biyopsi ile elde edilen spesmenler %10 formalin içeren kontainer ile Patoloji bölümüne gönderildi.

Hastalar işlem sonrası ağrı ve kanama açısından değerlendirildi. Hastalara biyopsi alma prosedürü sırasında ağrılarını 0'dan 10'a kadar derecelendirdiler. Sıfır en düşük ağrı, 10 en yüksek ağrı olacak şekilde puanlama yapıldı. Biyopsi yerinde kanama görülmesi durumunda homeostaz için ek bir yöntem ihtiyacı duyulup duyulmadığı kaydedildi. Hafif kanamalar tampon yapılarak duran kanamalar, orta-şiddetli kanamalar koterize edilerek duran kanamalar şeklinde not edildi. Patoloji bölümünde incelenen spesmenlerin doku boyutu ve doku hasarı değerlendirildi. Çıkan final histopatolojik tanı kaydedildi.

Tanımlayıcı istatistikler ortalama, medyan ve yüzde ölçümleri, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile değerlendirildi. Parametrik olmayan gruplar karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı. Parametrik grupların karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı ile yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma için PB grubuna 56 hasta loop grubuna 51 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları PB ve Loop gruplarında sırası ile 35.3 ± 8.2 ve 37.6 ± 10.5 olarak saptandı ve sonuçlarda anlamlı farklılık saptanmadı ($P= 0.208$). PB grubundaki hastaların %21.4'ü nullipar iken Loop grubunda %21.6 hastanın nullipar olduğu görüldü ($P= 0.571$). Hastaların sigara kullanımı ve alkol kullanımı gruplar arasında benzer oranlarda saptandı. Hastaların klinik özellikleri ve demografik verileri tablo 1'de verildi.

PB grubunda alınan biyopsilerde en sık rastlanılan sonucun YDSİL olduğu ve %83.9 oranında saptandığı anlaşıldı. Loop grubunda ise %74.5 oranında YDSİL saptandığı sonucuna varıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterildi. Spesmen genişliği PB ve Loop grubunda ortalama sırası ile 4.9 ± 1.2 mm ve 11.0 ± 1.7 mm olarak saptanmıştır ve punch biyopsi şeklinde spesmen çıkarılan grupta anlamlı daha kısa olduğu tespit edildi ($P < 0.001$). Spesmen derinliğinin punch biyopsi alınan grupta daha kısa olduğu saptandı (PB için 3.9 ± 0.7 , Loop için 6.6 ± 1.0 ; $P < 0.001$). Çalışmada hiçbir hastada sütür işlemi gerektirecek yada koterleme işlemi gerektirecek kadar kanama olmadı. Üç dakikalık bası ile duracak minimal kanamalar iki grupta da benzer oranlarda (PB için %8.9, Loop için %9.8) saptandı. Hastalara işlem esnasında ağrı sorgulandığında gruplar arasında farklılık olmadığı tespit edildi (PB için 5.8 ± 1.3 , Loop için 6.2 ± 1.8 ; $P= 0.206$). Çalışmanın klinik

ve patolojik sonuçları tablo 2'de verildi. Toplam doku puanı 3 parametre kullanılarak hesaplandı. Spesmen- de artefakt olmaması, genişlik 7 mm veya daha büyük olması, epitel + stroma doku yeterliliği parametreleri değerlendirildi. Loop biyopsi grubunda toplam doku puanının anlamlı daha iyi olduğu saptandı ($P < 0.001$).

Tartışma

Bu çalışmada, YDSİL nedeniyle kolposkopi yapılan ve sonunda servikal biyopsi yapılan hastalar değerlendirilerek, Loop ve punch biyopsi alınma yöntemleri patoloji sonuçları ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırıldı. Spesmenlerin derinlik ve uzunluk ölçülerinin Loop grubunda daha fazla olmasına rağmen patoloji sonuçları açısından gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. Ayrıca spesimde koter artefaktı Loop grubunda %15.7 oranında görüldü.

Servikal biyopsi işleminde en sık görülen komplikasyon olan kanama genellikle hafif derecede meydana gelmekte ve kısa süreli kompresyonlar ile düzelebilmektedir [6]. Belirgin kanama nadiren saptanmaktadır ve sıklığı binde 2 olarak tespit edilmiştir [7,8]. Koter gereksinimi olabilecek kadar kanama meydana gelme sıklığı yaklaşık olarak %5'den az olarak bildirilmiştir [7]. Çalışmamızda PB grubunda %8.9 ve Loop grubunda %9.8 oranında kanama meydana geldiği bildirildi. Gruplar arasında kanama sıklığı açısından farklılık olmadığı gösterildi.

Tablo 1 • Hastaların klinik özellikleri ve demografik verileri

	PB (n:56)	Loop (n:51)	P
Yaş (Yıl), Ort \pm SS	35.3 ± 8.2	37.6 ± 10.5	0.208
Parite, n (%)			
Nullipar	12 (21.4)	11 (21.6)	0.571
Unipar	6 (10.7)	9 (17.6)	
Multipar	38 (67.9)	31 (60.8)	
Doğum şekli, n (%)			
Vajinal doğum	27 (61.4)	24 (60.0)	0.898
Sezaryen	17 (38.6)	16 (40.0)	
Vajinal doğum, n (%)			
1	8 (29.6)	9 (37.5)	0.552
≥ 1	19 (70.4)	15 (62.5)	
Alkol kullanımı, n (%)	15 (26.8)	16 (31.4)	0.601
Sigara kullanımı, n (%)	23 (41.1)	21 (41.2)	0.991
Transformasyon zon tipi, n (%)			0.348
Tip 1	26 (46.4)	30 (58.8)	
Tip 2	20 (35.7)	12 (23.5)	
Tip 3	10 (17.9)	9 (17.6)	

Ort \pm SS: Ortalama \pm Standart sapma, PB: Punch biyopsi

Tablo 2 • Çalışmanın patolojik sonuçları

	PB (n:56)	Loop (n:51)	P
Patoloji sonucu, n (%)			
DDSİL	7 (12.5)	10 (19.6)	0.663
YDSİL	47 (83.9)	38 (74.5)	
Mikroinvaziv kanser	1 (1.8)	1 (2.0)	
İnvaziv kanser	1 (1.8)	2 (3.9)	
Spesmen genişliği (mm), Ort ± SS	4.9 ± 1.2	11.0 ± 1.7	<0.001
Spesmen derinliği (mm), Ort ± SS	3.9 ± 0.7	6.6 ± 1.0	<0.001
Doku yeterliliği (epitel + stroma), n (%)	53 (94.6)	50 (98.0)	0.345
Kanama, n (%)	5 (8.9)	5 (9.8)	0.568
Biyopsi işlemi esnasında ağrı skoru, Ort ± SS	5.8 ± 1.3	6.2 ± 1.8	0.206
Termal artefakt, n (%)	-	8 (15.7)	0.002
Enfeksiyon, n (%)	-	-	-
Toplam doku puanı, n (%)			<0.001
-1	2 (3.6)	-	
-2	45 (80.4)	9 (17.6)	
-3	9 (16.1)	42 (82.4)	

Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma, DDSİL: Düşük dereceli skuamoz intraepitelial lezyon, YDSİL: Yüksek dereceli skuamoz intraepitelial lezyon, PB: Punch biyopsi

Wetcho ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada serviksten PB ve Loop ile biyopsi alınan iki grup karşılaştırıldı [9]. Çalışmadaki hastaların neredeyse tamamını reproduktif dönemde bulunan kadınlar oluşturuyordu. Yeterli bir kolposkopik değerlendirme PB grubunda %81.2 ve Loop grubunda %68.8 oranında bulundu (P= 0.240). Toplam doku puanı, her bir kalite puanının (doku boyutu, doku bölgesi ve doku hasarı) toplamı olarak değerlendirildiğinde, Loop grubunda medyan doku skoru, PB grubundan anlamlı olarak yüksekti (8'e karşı 7) (P= 0.014). Loop grubunda doku boyutu PB grubuna göre daha uzun saptanmıştır (P< 0.001). Loop grubundaki tüm spesmenlerde hem epitelyal hem de stromal dokular vardı ve PB grubunda %93 hastada epitelyal ve stromal doku içeriyordu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. İşleme bağlı ağrı değerlendirildiğinde her iki grupta da medyan VAS ağrı skoru 3 olarak saptanmıştır (P= 0.820) [9]. Bizim çalışmamızda spesmen genişliği ve derinliği Loop yapılan grupta daha fazla saptandı ve sonuçlar anlamlı bulundu. Bunun sebebi, Loop elektrot, özellikle sert kıvamlı dokuda veya stenotik servikal os'ta her şüpheli bölgeye nüfuz edecek şekilde hassas bir şekilde kontrol edilebilen bir elektrik kesiği sağlamasıdır. Forseps ile zımba biyopsisinin aksine, Loop kullanımı kayma olmadan yeterli biyopsiler elde edebilir. Doku yeterliliği, işlem sonrası meydana gelen minimal kanama ve işlem esnasında ağrı skorları iki grupta farklılık

olmadığı gösterildi. Dokuda koter artefaktı doğal olarak sadece Loop grubunda %15.7 oranında görüldü. Toplam doku puanı (spesimde artefakt olmaması, genişlik 7 mm veya daha büyük olması, epitel + stroma doku yeterliliği) Loop biyopsi grubunda anlamlı daha iyi olduğu saptandı (P< 0.001).

Literatürde yapılan bir çalışmada sitoloji sonucu HGSİL olan vakalarda kolposkopik biopsi ile eksizyonel işlemler arasında yaklaşık %73.7 oranında uyum bulunduğu tespit edilmiştir [10]. Hastaların %63,5'i CIN2+, %13,8'i ise invaziv kanser saptanmıştır. Punch biyopsi invaziv kanserli hastaların %41'inde eksik patolojik tanı vermiştir [10]. Punch biyopsi sonucu ≤CIN1 gelse bile eksizyonel işlem seçeneği sunulması önerilmektedir. Bu yüzden bizim çalışmamızda değerlendirildiğinde, loop biyopsi daha geniş doku örneği ile daha doğru sonuçlara neden olabilir.

Serviksten gelen ağrı hissi pudental sinir ve sinirlerin hipogastrik pleksusu tarafından taşınır. Ağrı algısı oldukça sübjektiftir ve bir dereceye kadar hastanın kaygısı ve kaygısına göre değişir. Yalnızca biyopsi alma işleminde lokal anestezi önerilmemektedir [11]. Hastaların işlem esnasında ağrı düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermediği tespit edildi (PB için 5.8 ± 1.3, Loop için 6.2 ± 1.8; P= 0.206). Literatürde de çalışmamızla uyumlu olarak ağrı skoru gruplar arasında benzer oranlarda saptandı [9,12,13].

Loop örnekleriyle ilgili temel endişe olan termal artefakt Nagar ve arkadaşları tarafından değerlendirildiğinde, örnek kenarlarında displazi varlığında anlamlı bir fark saptanmadı [14]. Yapılan çalışmalarda hem epitel hem de stromal doku içeriği Loop grubunda tüm hastalarda vardı [12]. PB grubunda çok fazla distorsiyon görülmedi ve patolojik sonuçlarla tüm dokular değerlendirilebildi [12]. 2006 yılında Byrom ve ark. eşleştirilmiş punch biyopsi ve Loop grubunda servikal biyopsi örneklerinde yetersizlik oranını %5.3 olarak bulmuşlardır [15].

Çalışmanın bazı eksik yönleri mevcuttur. İlk olarak retrospektif natürde olması söylenebilir. Bu yüzden dokuların değerlendirilmesine patolojik sınıflama yapılarak doku yeterliliği konusunda puanlama verilebilirdi. İkinci eksik yön spesmenlerin birden fazla sayıda patoloj tarafından değerlendirilmesidir. Bu nedenle gözlemciler arasında değerlendirme ve ölçüm farklılıkları meydana gelmesi olasıdır.

Sonuç olarak, Loop grubunda spesmen derinliği ve genişliği daha uzun bulunmasına ve koter artefaktının olmasına rağmen PB ve Loop grupları arasında doku yeterliliği (epitel + stroma içermesi), kanama ve ağrı skorları gruplar arasında benzer bulundu. İki biyopsi şeklinin birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Biyopsi alma şeklinin hastanın durumuna göre seçilmesi önerilmektedir.

Kaynakça

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 V1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. (<http://globocan.iarc.fr>). Accessed 16 July 2014.
2. Labani S, Asthana S. Age-specific performance of careHPV versus Papanicolaou and visual inspection of cervix with acetic acid testing in a primary cervical cancer screening. *J Epidemiol Community Health* 2015; 2015:205851.
3. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2 Suppl):S5-10.
4. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 2018 May 1;142(9):1952-1958.
5. L. S. Massad, Y. C. Collins, and P. M. Meyer, "Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system," *Gynecologic Oncology*, vol. 82, no. 3, pp. 516–522, 2001.
6. Arora R, Malik A, Zutshi V, Bachani S. Comparison Of Cervical Biopsy Using Punch Biopsy Forceps Versus Loop Electrode. *Int. j. clin. biomed. res.* 2018;4(4):6-12.
7. Wright TC Jr, Richart RM. Loop excision of the uterine cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1995;7:30-34.
8. Petry KU, Glaubitz M, Maschek H, et al. Electrosurgical loop excision of the transformation zone in treatment of cervix neoplasia. *Geburtshilfe Frauenheild*. 1996;56:513 516
9. Wetcho T, Rattanaburi A, Kanjanapradit K. Quality of tissue from punch biopsy forceps vs. round loop electrode in colposcopically directed biopsy: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol*. 2018 Jul;29(4):e52.
10. Erdem B, Aşıcıoğlu O, Turan G, et al. Sitolojisi HGSIL Gelen Olgularda Kolposkopik Biyopsi ile Eksizyonel İşlem Sonuçlarının Korelasyonu: 10 Yıllık Tersiye Merkez Deneyimi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*;2019;50(2):15-18
11. Srisomboon J, Kietpeerakool C, Suprasert P, Siraunkgul S, Khunamornpong S, Prompittayarat W. Factors affecting residual lesion in women with cervical adenocarcinoma in situ after cone excisional biopsy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8:225-8.
12. Sahai A, Bansal V, Singh P. Comparison of Punch Biopsy and Loop Biopsy for the Management of Severe Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *J Obstet Gynaecol India*. 2022 Aug;72(Suppl 1):248-254.
13. Öz M, Korkmaz E, Cetinkaya N, Baş S, Özdal B, Meydanl MM, et al. Comparison of topical lidocaine spray with placebo for pain relief in colposcopic procedures: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:212-4.
14. Nagar HA, Dobbs SP, McClelland HR, Price JH, McClean G, McCluggage WG. The large loop excision of the transformation zone cut or blend thermal artefact study: a randomized controlled trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2004;14(6):1108-11.
15. Byrom J, Douce G, Jones PW, Tucker H, Millinship J, Dhar K, Redman CW. Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):253-6.

