



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**HPV POZİTİF HASTALARDA SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL
NEOPLAZİLER İLE VİTAMİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Arş. Gör. Dr. Aşkın Nurseli EDEBALI

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HPV POZİTİF HASTALARDA SERVİKAL
İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER İLE VİTAMİN
SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Arş. Gör. Dr. Aşkın Nurseli EDEBALI

Danışman: Doç. Dr. Yakup YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1. SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	4
2. SERVİKAL SİTOLOJİ ANORMALLİKLERİ	6
3. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER.....	6
4. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
5. BETHESDA SİSTEMİ	8
6. HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV).....	12
7. ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ YÖNETİMİ.....	16
8. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ YÖNETİMİ.....	22
9. KOLPOSKOPİ	23
10. TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	25
11. ÖNLEME YOLLARI	27
12. VİTAMİNLER	28
13. SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMI.....	29
GEREÇ VE YÖNTEM	33
1.HASTA SEÇİM KRİTERLERİ	33
2.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	33
3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34
BULGULAR	35
TARTIŞMA	43
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	50
TEŞEKKÜR.....	65
ÖZGEÇMİŞ	66

ÖZET

HPV Pozitif Hastalarda Servikal İntraepitelyal Neoplaziler İle Vitamin Seviyeleri Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Servikal intraepitelyal lezyonlar için en önemli etkenin HPV enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. Vitamin eksikliğinde, bağışıklık sistemimiz zayıflamakta ve enfeksiyonların direnç kazanmasına neden olmaktadır. Çalışmamızdaki amacımız, HPV pozitif olan hastalarda anormal histoloji sonuçları ile vitamin seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2021- Eylül 2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji ve Jinekolojik Onkoloji polikliniği'ne başvuran 30-65 yaş arası HPV-DNA testi pozitif olan 101 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara PAP-smear testi ve kolposkopi yapılarak servikal biyopsi uygulandı. Takiben tüm hastalardan araştırılan 25-OH vit D, vitamin B12, A, E ve C, folik asit tetkikleri istendi, vitamin seviyeleri, histoloji ve sitoloji sonuçları bilgisayarda excell programına kaydedildi.

Bulgular: 101 hastanın sitolojik sonuçlarının dağılımı şu şekilde oldu; ASCUS n=18 (%17,8), LSIL n=25 (%24,8), HSIL n=4 (%4,0), ASC-H n=2 (%2,0), normal n=52 (%51,5). Kolposkopi yapılan hastaların sonuçları şu şekilde oldu; normal histoloji sonuçları n=50 (%49,5), HSIL/CIN3 n=21 (%20,8), LSIL/CIN1 n=30 (%29,7). Sonuçlarda CIN2 bulgusu izlenmedi. HPV pozitif hastalarda HPV tiplerinin dağılımı şu şekildeydi: HPV tip16 n=47(%46,5), HPV tip18 n=9 (%8,9), HPV tip31 n=4(%4,0), HPV tip33 n=1 (%1,0), HPV tip51 n=2(%2,0), other tip n=38 (%37,6). D vitamini dışındaki vitamin ve anti-oksidanların seviyeleri tüm sitoloji sonuçlarında normal seviyelerde bulunmuş olup D vitamini ise tüm sonuçlarda normal değer altında (<20ng/ml) izlenmiştir. Sitoloji sonuçları ile vitamin seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Normal histoloji sonuçları olan grupta D vitamini normal seviyelerde bulunmuş olup anormal histoloji sonuçları olan grupta ise

D vitamini seviyeleri normal değerinin altında (<20ng/ml) bulunmuştur(p:0,01). Diğer vitamin seviyeleri arasında ise anlamlı ilişki izlenmemiştir(p>0,05). Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenen değişkenler arasından p<0,25 kriterini sağlayan değişkenler; yaş, sigara kullanımı, bekar olunması, multiple partner varlığı, ilk koit yaşı, B12 vitamin dőzeyi, 25-OH vit D dőzeyi ve HPV persistansı varlığı olarak belirlenmiştir.

Sonuç: HPV-DNA testi pozitif olan hastalarda 25-OH vitamin D seviyelerinin dőŐük olması ile anormal histoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer vitaminler olan vitamin B12, A, E ve C, folik asit ile anormal histoloji sonuçları arasında ise korelasyon izlenmemiştir. Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı olarak belirlenen B12 vitamin dőzeyi ve 25-OH vit D dőzeyinin çok değişkenli analizler sonucunda servikal intraepitelyal lezyonların saptanması őrzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kolposkopi, HPV-DNA, Sitoloji, Servikal İntraepitelyal Lezyonlar, Vitaminler, Bağışıklık Sistemi

SUMMARY

The Relationship Between Cervical Intraepithelial Neoplasms And Vitamin Levels In HPV- DNA Positive Patients

Introduction and Aim: It is known that the most important factor for cervical intraepithelial lesions is HPV infection. In vitamin deficiency, our immune system weakens and causes infections to gain resistance. Our aim in this study is to examine the relationship between abnormal histology results and vitamin levels in HPV positive patients.

Materials and Methods: Between September 2021 and September 2022, 101 patients with positive HPV-DNA test between the ages of 30-65 who applied to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecology and Gynecological Oncology Outpatient Clinic were included in the study. All patients underwent cervical biopsy by performing PAP-smear test and colposcopy. Subsequently, 25-OH vit D, vitamin B12, A, E and C, folic acid tests were requested from all patients, and their vitamin levels, histology and cytology results were recorded in the excel program on the computer.

Results: The distribution of cytological results of 101 patients was as follows; ASCUS n=18 (17.8%), LSIL n=25 (24.8%), HSIL n=4 (4.0%), ASC-H n=2 (2.0%), normal n=52 (51.5%). The results of the patients who underwent colposcopy were as follows; normal histology results n=50 (49.5%), HSIL/CIN3 n=21 (20.8%), LSIL/CIN1 n=30 (29.7%). No CIN2 finding was observed in the results. The distribution of HPV types in HPV positive patients was as follows: HPV type16 n=47(46.5%), HPV type18 n=9 (8.9%), HPV type31 n=4 (4.0%), HPV type33 n=1 (1.0%), HPV type51 n=2 (2.0%), other type n=38 (37.6%). The levels of vitamins and anti-oxidants, except vitamin D, were found at normal levels in all cytology results, and vitamin D was below the normal value (<20ng/ml) in all results. There was no significant relationship between cytology results and vitamin levels. Vitamin D levels were found at normal levels in the group with normal histology results,

and vitamin D levels were found below the normal value (<20ng/ml) in the group with abnormal histology results ($p<0.01$). There was no significant relationship between other vitamin levels ($p>0.05$). Among the variables examined by univariate logistic regression analysis, the variables satisfying the $p<0.25$ criterion; age, smoking, being single, presence of multiple partners, age at first coitus, vitamin B12 level, 25-OH vit D level and HPV persistence.

Conclusion: A significant correlation was found between low 25-OH vitamin D levels and abnormal histology results in patients with positive HPV-DNA test. No correlation was observed between other vitamins such as vitamins B12, A, E and C, folic acid and abnormal histology results. It was determined that vitamin B12 level and 25-OH vit D level, which were determined as significant as a result of univariate analyzes, were not effective on the detection of cervical intraepithelial lesions as a result of multivariate analyzes.

Keywords: Colposcopy, HPV-DNA, Cytology, Cervical Intraepithelial Lesions, Vitamins, Immune System

GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri dünya çapında kadınlarda görülen jinekolojik kanserler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Başlıca sebebi HPV enfeksiyonu olan serviks kanseri ülkemizde üçüncü sıklıkta görülmektedir. Serviks kanseri açısından riskli hastaları saptamak için düzenli olarak tarama yapılması önerilmektedir. Serviks kanserinin insidansını ve mortalitesini azaltmak için tarama testleri olarak HPV-DNA PCR testi ve smear kullanılmaktadır. Tarama sonucunda anormal sonuç izlenen hastalarda tanı amacıyla kolposkopi ile birlikte servikal biyopsi yapılması ve sonuca göre de tedavi edilmesi önerilmektedir (1).

Servikal sitoloji incelenmesi, PAP-smear alınarak vajene dökülen hücrelerin incelenmesi ile yapılmaktadır. Servikal sitoloji anormallikleri; Atipik Skuamöz Hücrelilerde (ASC); Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon ekarte edilemeyen (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL), skuamöz hücreli kanser (SCC); Atipik Glandüler Hücreliler (AGC) ise; AGC-Not Otherwise Specified (AGC-NOS), AGC-Favor Neoplazi, Endoservikal Adenokarsinoma İn Situ (AIS) şeklinde belirtilmektedir.

Servikal intraepitelyal neoplaziler, servikte gelişen mitoz, atipi, proliferasyon şeklinde tanımlanmaktadır. Servikal intraepitelyal neoplaziler; CIN (servikal intraepitelyal neoplazi) şeklinde yorumlanmaktadır ve düşük (CIN 1) ya da yüksek dereceli (CIN 2 veya CIN 3) olarak sınıflandırılmıştır. Yüksek dereceli CIN lezyonlarında malignite gelişme riski yüksektir.

Servikal kanser tarama programımızda, 30-65 yaş arası her kadının HPV-DNA testi ve beraberinde Papanicolaou Testi Pap-smear ile değerlendirilmesi bulunmaktadır. Eğer HPV-DNA testi negatifse 5 yıl sonra tekrarlanmalıdır.

American Society For Colposcopy And Cervical Pathology 2019 kılavuzunda HPV tip16 veya HPV tip18 pozitifliği varlığında smear normal bile olsa kolposkopi yapılması önerilmektedir. Diğer yüksek riskli HPV tipleri

pozitif olup smearde sitolojik anormallik var ise kolposkopik inceleme önerilirken, smearı normal olan 30 yaş ve üstü kadınlara 1 yıl sonra tekrar kotest (HPV ve PAP-smear testlerinin birlikte bakılması) yapılması önerilmektedir. Kansere sebep olabilecek yüksek onkojenik riskli HPV tipleri; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 'dir. Türkiye'de kansere neden olabilen en sık görülen HPV tipleri sırasıyla 16, 18, 45, 31, 33'tür (1).

Human Papilloma Virüsü (HPV), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan biridir. HPV, çift sarmallı deoksiribonükleik asit (DNA) virüsler sınıfında bulunmaktadır ve sadece insanları enfekte etmektedir. Tespit edilebilen 200'den fazla HPV türü olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon genellikle asemptomatik olmaktadır ve çoğu kadında spontan olarak gerilemektedir. Serviks kanseri olan kadınlarda HPV insidansı %99,7 olduğu belirtilmektedir.

HPV enfeksiyonu ile serviks kanseri arasındaki önemli korelasyona rağmen enfeksiyonların %80-90' ı yaklaşık 1 yılda gerilemekte olup persiste eden %10-20' lik grupta ise ileri dönemde CIN veya serviks kanseri gelişebilmektedir. Yüksek riskli HPV pozitifliğinde hastalardaki preinvaziv lezyon veya kanseri saptamak için kolposkopik inceleme yapılması gerekmektedir. Bağışıklık sistemi zayıf olan kadınlarda, HPV enfeksiyonu persiste olabilmekte, genital kondilomlar, servikal sitoloji anormallikleri, servikal intraepitelyal neoplaziler ve serviks kanseri ile sonuçlanabilmektedir (2).

Bağışıklık sisteminin güçlü bir şekilde çalışabilmesi için bazı vitamin ve minerallere ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Sağlıklı beslenme ve servikal intraepitelyal neoplazi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda folat, A vitamini, E vitamini ve bazı sebzelerin koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. Vitamin D'nin anti-proliferatif, pro-apoptotik, anti-anjiogenik fonksiyonları sayesinde çeşitli kanserlerde engelliyici rolü olduğu bilinmektedir. Makrofajlar, lenfositler, nötrofiller gibi bağışıklık sisteminin major hücrelerinin çekirdeklerinde vitamin D reseptörü mevcut olup bu durum Vitamin D'nin bağışıklık sistemindeki önemini vurgulamaktadır. Vitamin D'nin karsinogenezisteki engelleyici etkisinin kanser tedavisinde doğal silah gibi

davrandığı düşünölmektedir (3,4).

Vitamin B12 ve Folat'ın, DNA metilasyonu, onarımı ve nükleotid sentezinde önemli rolleri mevcut olup hücre siklusundaki önemi nedeniyle karsinogenezis ile ilişkisi bulunmaktadır. Folat seviyesi düşöklüğünde kolorektal, meme, over, pankreas ve akciğer malignitelerinin gelişme riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Folat, servikal hücrelerin DNA'sında HPV penetrasyonunu engelleyici faktör olarak görev yapmaktadır. Folik asidin etkin şekli olan tetrahidrofolik aside dönüşmesi askorbik asidin (Vitamin C) yardımı ile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda B12 vitamini haricinde diğer B vitaminlerinin takviye olarak alınmasının bağırsak florasının olumlu yönde değişmesini ve dolayısı ile daha çok B12 vitamini sentezlenmesine katkıda bulunduğı görölmüştür (5,6).

Askorbik asidin immün sistem üzerindeki olumlu etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve herhangi bir enfeksiyon durumunda doku ve sıvılardaki askorbik asit miktarının azaldığı bilinmektedir (7).

HPV enfeksiyonunun vitamin eksiklikleri nedeniyle bağışıklık sisteminin zayıf olması durumunda servikal lezyona sebep olabileceğı düşünölmektedir (7,8). Çalışmamızda HPV pozitif olan, tüm hastalara kolposkopik inceleme yapılarak servikal biyopsi alındı ve serviksteki histolojik kesin tanı koyuldu. Ayrıca hastalarda folik asit, B12, D, A, E ve C vitaminlerine bakıldı.

Çalışmamızdaki amacımız, HPV pozitif olan hastalarda servikal sitoloji sonuçları, histoloji sonuçları ve vitamin seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek, düşük vitamin seviyelerinin histoloji sonuçlarına olan etkisini göstermektir.

GENEL BİLGİLER

1. SERVİKS EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

1.1. Serviks Embriyolojisi

Müllerian kanal ilk olarak 6-7 haftalık embriyoda izlenmektedir. Orta hatta birleşen Müllerian kanallardan tuba, uterus ve vajina 1/3 üst kısmı oluşmaktadır. Üretra, vestibulum, vajina ve Bartholin bezleri ise ürogenital sinüsten meydana gelmektedir. Müllerian kanal, ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşmektedir. Serviks ve vajeni oluşturan Müllerian kanal kolumnar epitelle döşeli olup bu epitel intrauterin 4.ayda skuamöz metaplazi ile skuamöz epitele dönüşmeye başlamaktadır. Bu kolumnar-skuamöz epitel hattı orijinal skuamöz-kolumnar bileşke (SCB) şeklinde tanımlanmaktadır (9).

1.2. Serviks Histolojisi

Vajen ve ektoserviksin orijinal skuamöz epiteli 4 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar;

1.Bazal Tabaka: Tek sıralı geniş nükleuslu, az sitoplazmalı immatür hücreler bulunmaktadır.

2.Parabazal Tabaka: Normal mitotik özellikleri olan 2-4 sıra immatür hücre dizisi, üstünü kaplayan epitel için ise yedek hücreler bulunmaktadır.

3.İntermediate Tabaka: İntersellüler boşluklarla ayrılmış daha çok sitoplazma içeren altıgen şekilli 4-6 sıra hücre bulunmaktadır.

4.Süperfisyal Tabaka: Sitoplazması glikojen dolu, küçük tekdüze nükleuslu 5-8 sıra yassı hücreden oluşmaktadır, nükleus piknotik olmaktadır, hücreler yüzeyden ayrılmaktadır (eksfoliasyon). Böylece bu hücreler Papanicolaou testinin temelini oluşturmaktadır (10).

Skuamöz-kolumnar bileşke; puberte, gebelik, menopoz gibi hormonal uyarılara yanıt veren bir alan olarak tanımlanmaktadır. Kolumnar epitelin altındaki hücrelerde immatür skuamöz metaplazi gelişmektedir.

Perimenopozal yaşama olan geçiş döneminde metaplazinin gelişmesiyle, aktif skuamokolumnar bileşke oluşmaktadır.

Transformasyon zonu; orjinal ve aktif skuamo-kolumnar bileşke arasında kalan serviks kısmı olup servikal neoplazilerin tamamının kaynaklandığı bölge olarak tanımlanmaktadır. Kolposkopik muayenede bu alan kırmızı olarak görülmektedir. Servikal premalign lezyonlar ve malignitenin geliştiği alan burasıdır (9).

Servikal skuamöz metaplazi; Matür bir hücre veya epitel tipinin diğer matür bir hücre tipine dönüşümü olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir açıklama ile kolumnar epitelin skuamöz epitel ile yer değiştirmesi olarak da ifade edilmektedir. Hayatın farklı dönemlerinde hormonal uyarılarla ortaya çıkan fizyolojik ve benign bir durum olarak belirtilmektedir. Skuamöz hücre metaplazisinin erken dönemleri, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi bakımından en önemli dönem olarak görülmektedir. Bu dönemde HPV ile karşılaşan epitelde premalign lezyonlara dönüşüm izlenebilmektedir. İmmatür skuamöz metoplastik odaklar, bazı kadınlarda HPV'nin onkojenik tipleriyle oluşan enfeksiyonlar nedeniyle premalign lezyonlar gösteren bir epitele dönüşebilmektedir (11).

1.3. Serviks Anatomisi

Serviks, uterusun alt 1/3 kısmı olan ve istmus uteri ile vajina arasında bulunan yaklaşık 2–4 cm uzunluğunda bir organdır. Endometriuma açılan kısmı internal os, vajine açılan kısmı ise eksternal os olarak tanımlanmaktadır. Serviksin endoserviks ve ektoserviks olmak üzere 2 kısmı bulunmaktadır. Serviksin iç kısmında bulunan iki os arasındaki yaklaşık iki-üç santimetrelilik yapıya endoservikal kanal denilmektedir.

Ektoserviks ise spekulum yerleştirildiğinde görülebilen dış kısım olarak tanımlanmaktadır. Ektoserviks ile vajina duvarı arasında bulunan dairesel kısma ise vajinal forniks denilmektedir. Serviks ile lateral vajen duvarı arasındaki bölüm lateral forniks, serviks ile ön vajen duvar arasındaki bölüm anterior forniks, arka bölüm ise posterior forniks olarak belirtilmektedir (12). Serviksin stroması içinde serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçtiği

yoğun fibromusküler doku bulunmaktadır. Serviksin arterleri, uterin arterden ve vajinal arterden gelmekte olup serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 hizasında bulunmaktadır. Venler arterlere paralel seyretmektedir ve bu damarlar hipogastrik venöz ağa drene olmaktadır. Serviksin lenfatikleri; mukoza altı ve bağ dokusu stromasının derin kısımları olmaktadır ve serviks lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olmaktadır. Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken almaktadırlar (13).

2. SERVİKAL SİTOLOJİ ANORMALLİKLERİ

1. Atipik Squamöz Hücreler (ASC): önemi belirlenemeyen (ASC-US) ve HSIL ekarte edilemeyen (ASC-H) olarak ayrılmaktadır. ASC-US olan bir kadının biyopsi sonucunda CIN2/CIN3 olma olasılığı %5-%17 arasında olmaktadır. ASC-H olan kadınlarda ise biyopsi sonucunda CIN2/CIN3 saptanma oranı %24-%94'tür. Serviks kanser riski %0.1-%0.2 arasında görülmektedir (14).
2. Düşük Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyonlar (LSIL): LSIL olan kadınların biyopsi sonuçlarının CIN2/CIN3 olma olasılığı ise yaklaşık %15-%30 arasında olmaktadır (15).
3. Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyonlar (HSIL): HSIL olan kadınlarda ise biyopsi sonuçlarının yaklaşık %70-%75'i CIN2/CIN3, %1-%2'si ise serviks kanseri olarak saptanmaktadır.
4. Atipik Glandüler Hücreler (AGC): neoplazi lehine AGC veya başka şekilde belirtilmemiş (NOS) olarak ayrılmaktadır. AGC olan kadınlara yapılan biyopsilerin %54'ünde CIN, %0.1-%8'inde in situ adenokarsinom (AIS), %1-%9'unda ise serviks kanseri tespit edilmektedir (15).

3. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER

Papanicolaou tarafından 1949'da ilk defa kullanılan 'displazi' terimi, invaziv kansere progresyon gösterebilen lezyonları ifade etmek için ortaya atılmıştır. Displaziler;

CIN 1-Hafif displazi

CIN 2-Orta displazi

CIN 3-Ağır displazi ve karsinoma in situ şeklinde sınıflandırılmıştır.

Barton ve Richart ise 1960'lı yıllarda önceki sınıflamayı değiştirerek preinvaziv lezyonları "Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)" olarak tanımlamışlardır. 1988'de preinvaziv servikal lezyonlar için Bethesda sistemi adında farklı bir sistem oluşturulmuş, 1991 ve 2001'de bu sınıflandırma tekrar düzenlenmiştir. Tekrar düzenlenen bu sistemde sitolojik veya histolojik sonuçlara göre farklı terminolojiler kullanılmaktadır (16). Sitolojik anormallikler "skuamöz intraepitelial lezyon (SIL)" ile belirtilirken, histolojik anormallikler ise "servikal intraepitelial neoplazi (CIN)" şeklinde belirtilmektedir.

2012'de LAST (the Lower Anogenital Squamous Terminology) ve ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) tarafından farklı bir terminoloji oluşturulmuştur (17). LSIL; CIN 1, HSIL; CIN2, CIN3. CIN2; p16 pozitifliğinde HSIL olarak, p16 negatifliğinde ise LSIL olarak sınıflandırılmaktadır.

Preinvaziv lezyonlar transformasyon zonunda gelişir ve hücre sel immatürite, hücre sel düzensizlik, nükleer anormallikler, artmış mitoz ile karakterizedir. Bu lezyonların stromal invazyonu olmayıp bazal membran bütünlüğü korunmuştur. Tablo 1'de preinvaziv lezyonların seyri hakkında bilgi verilmektedir. CIN1 lezyonlarının regrese olma olasılığı yaklaşık %60 olmaktadır. Maligniteye ilerleme oranı ise %12 ile CIN3 lezyonlarında daha yüksek görölmektedir. Persiste olma olasılığı CIN1 lezyonlarında %30 iken CIN2'de ise bu oran %40 olarak bulunmaktadır (Tablo-1).

CIN1; Skuamöz epitelin bazal 1/3'lük kısmında hafif nükleer atipi, hafif nükleer anormallikler ve az sayıda mitoz bulunmaktadır.

CIN2; Mitoz bazal 2/3 'de izlenmektedir. Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmektedir ve nükleer anormallikler daha belirgin olmaktadır.

CIN3; Matürasyon yoktur ve nükleer anormallikler epitelin tamamında olmaktadır. Çok sayıda mitoz mevcuttur (18).

Tablo 1: Preinvaziv Lezyonların Seyri

	Regrese olması	Persiste olması	CIN3'e Persiste olması	Maligniteye dönüşümü
CIN1	%60	%30	%10	%1
CIN2	%40	%40	%20	%5
CIN3	%33			>%12

4. EPİDEMİYOLOJİ

HPV enfeksiyonunun insidansı dünya çapında yaklaşık %30 olarak bildirilmektedir ve en yaygın HPV tiplerinin 16 ile 18 olduğu bilinmektedir. Cinsel aktif genç kadınların çoğu, farklı onkojenik HPV tipleri ile enfeksiyonlara maruz kalmaktadır. HPV enfeksiyonunun insidansı siyah ve beyaz kadınlar arasında benzer olup siyah ırk olan kadınlarda yüksek riskli HPV insidansı daha yüksek bulunmaktadır. Bundan dolayı siyah kadınlarda daha yüksek oranda serviks kanseri görülmektedir. Türkiye'de ise serviks ca görülme riski yaklaşık %1,1 olup insidans ise 4/100.000 olarak bilinmektedir.

Genç hastalarda HPV enfeksiyon oranı yüksek olsa da, lezyonların ve enfeksiyonun spontan olarak gerilediği bilinmektedir. 18-30 yaş arası kadınlarda yapılan bir çalışmada, yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %60'ında takiplerde 1 yılda enfeksiyonun gerilediği gösterilmiştir (19).

5. BETHESDA SİSTEMİ

İlk olarak 1928'de skuamöz hücreleri temsil eden atipik hücrelerin tanınabileceği Papanicalou tarafından bildirilmiştir. 1940'da Papanicalou ve Traut tarafından servikal sitoloji Pap-smear testi ile ortaya koyulmuştur. Papanicolaou, 1954'de sitoloji sonuçlarını kanser hücreleri bakımından 5 kategoride sınıflamıştır (Tablo-2).

Tablo 2: Papanicolaou Sitoloji Sınıflandırma Sistemi

Class I (Negatif I)	Tamamen normal Atipik hücre görünümü yok
Class II (Negatif II)	Anormal ancak benign hücreler ve tam iltihabi yayma görünümü
Class III (Şüpheli)	Anormal hücreler mevcut Hafif, orta, şiddetli displazi (kesin kanser tanımına uymaz)
Class IV (Zayıf pozitif)	Büyük olasılıkla malign (karsinoma İn situ)
Class V (Kuvvetli pozitif)	Çok sayıda kanser hücreleri

ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 1988 yılında Papanicolaou sınıflandırma sistemi yetersiz kabul edilmiştir ve Bethesda sistemi önerilmiştir (20). Bu sistem 1991, 2000 ve 2001 tarihlerinde tekrar revize edilmiştir. Günümüzde kullandığımız Bethesda III (2001) sistemi olmaktadır (Tablo-3) (21).

Bethesda Sistemi 2001

EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ

Skuamoz Hücre:

Atipik skuamoz hücreler:

- Önemi belirsiz (ASCUS)
- HSIL şüphesi (ASC-H)

Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)

- HPV/hafif displazi /CIN1

Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)

- Orta ve şiddetli displazi (CIS/CIN 2/CIN3)
- Skuamoz hücreli karsinom (SCC)

Glandüler Hücre:

Atipik glandular hücreler:

- Endoservikal hücreler
- Endometrial hücreler
- Kökeni belirlenemeyen (AGC-NOS)

Glandüler hücreler

Atipik

- Endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine
- Glandüler hücreler, daha çok neoplazi lehine (AGC-FN)

Endoservikal insitu adenokarsinom (AIS)

Adenokarsinom

- Endoservikal
- Endometrial

Tablo 3: Servikal Sitoloji Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması

Bethesda	CIN	Displazi	Pap
Normal	Normal	Normal	I
Enfeksiyon	Atipik inflamasyon	Atipik inflamasyon	II
ASC-US	Skuamoz+HPV	Skuamoz+HpV	IIR
LSIL	CIN I	Hafif displazi	III
HSIL	CIN II CIN III CIN III	Orta displazi Şiddetli displazi Karsinoma insitu	III IV IV
SCC	SCC	SCC	V

2014'de tekrar değerlendirilmiştir. 2014'deki sistemde 2001'dekinden farklı olarak endometrial örnekleme 45 yaş ve üstü olarak değiştirilmiştir (Tablo-4) (22).

Tablo 4: Bethesda Sistemi 2014

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

6. HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV)

Human Papilloma Virus, DNA'ları 8000 baz çiftinden oluşan, çift sarmallı parvovirüs ailesinden DNA virüsüdür. Ülkemizde insidansı yaklaşık 154/100.000 olup persiste olma olasılığı ise yaklaşık %15-37 arasında bulunmaktadır. Dünyada cinsel aktif kadınların hayat boyu HPV ile enfekte olma olasılığı en az %50, 50 yaşında olan kadınların bu enfeksiyonu geçirmiş olma olasılığı ise en az %80 olarak bilinmektedir. HPV E6 ve E7 proteinlerinin ölümsüzleştirme ve transformasyon işlemlerinde rol aldığı gösterilmiştir (23). E6 ve E7 onkoproteinlerinin, tümör supresör gen ürünleri ile etkileşime girmeleri çok önemli bir özelliktir. HPV tip16 ve 18'in E6 proteini bu özellik ile, tümör supresör gen olan p53'ü bağlayabilmektedir. Tümör supresör proteinlerinin inaktivasyonu veya mutasyonu, hücresel proliferasyonun kontrolünü bozmaktadır (24). HPV tip18 ile ilişkili kanserlerin çoğunda, HPV tip 16 ile ilişkili kanserlerin ise yaklaşık %75'inde, HPV genomu konakçı kromozomuna yapışır ve böylece E6-E7 ekspresyonu sonucu hücrelerin proliferasyonu kontrolsüzce çoğalır. HPV tip 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82 yüksek riskli tipler; 26, 53, 66 orta riskli tipler; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 düşük riskli tipler olarak kabul edilmektedir (25). Düşük riskli tipler nadiren maligniteye neden olur ve sıklıkla kondülom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli tipler ise intraepitelyal lezyonlar ve kanserlerde bulunmuştur. Servikal kanserlerin %85'ten fazlasında yüksek riskli HPV tipleri saptanmaktadır (Tablo-5).

Tablo 5: HPV-DNA tiplerinin risklere göre sınıflandırılması

Yüksek (onkojenik veya kanserle ilgili) tipler
Yaygın türler: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Düşük riskli (onkojenik olmayan) tipler
Yaygın türler: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

HPV tip 6 ve 11 genital kondülom ve LSIL/CIN1 ile ilişkili olup, HPV tip16 ve 18 ise servikal kanser ve HSIL CIN2/CIN3 ile ilişkili bulunmuştur. HPV'nin yüksek riskli tipleri (özellikle tip16 ve 18) LSIL/CIN1 tanısında mevcutsa hastanın HSIL CIN2/CIN3 lezyonlarına progrese olması veya invaziv kansere ilerleme riski artmaktadır (26). HPV enfeksiyonu pozitif olup normal servikal sitolojiye sahip kadınların ileriki dönemde CIN veya serviks kanseri riskleri artmaktadır (27,28). Sigara, oral kontraseptif kullanımı, multiparite ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar HPV enfeksiyonuna direnç gelişimini şiddetli derecede etkilemektedir (29,30). HPV enfeksiyonunun adölesanlarda insidansı yaklaşık %10-20 olarak bulunmuştur. Enfekte kadınların yaklaşık %5-10'unda HPV enfeksiyonu direnç göstermektedir.

6.1. Servikal Karsinogenezis

Transformasyon zonunda bulunan immatür skuamöz metaplazi, HPV için ve malign transformasyon için yüksek riskli bölge olmaktadır (31). HPV, skuamöz hücrelerde koilositoz ve diskeratoz gibi değişikliklere yol açmaktadır. Koilositoz tanımı için piknotik nükleus, perinükleer sitoplazmik halo, multinükleasyon gibi kriterlerden en az bir tanesi olmalıdır. Diskeratositler, çekirdekleri koilositler ile aynı özellikte olan hücreler olarak tanımlanmaktadır.

HPV enfeksiyonu 3 aşamadan oluşmaktadır;

1.Latent Evre: HPV virüsü ilk kez cinsel ilişki sırasında travmaların en sık olduğu stratum germinatumdaki bazal hücreleri enfekte etmektedir. Virus genomu önce hücre çekirdeğine girer ve burada latent olarak kalır. Yaklaşık 3hf-8 ay arası olan bu evre hiç anlaşılmanan yıllarca sürebilmektedir. Bu dönemde HPV enfeksiyonu sadece PCR bakılarak belirlenebilir, ancak sitolojik veya histolojik bozukluğa neden olmaz (32).

2.Subklinik Evre: Bağışıklık sisteminin kontrol kaybı ve HPV'nin kontrolsüz çoğalmasıyla bu evreye geçilmektedir. Bu evrede epitel proliferasyonu, akantozis, hiperkromazi gibi değişiklikler gerçekleşmektedir. Servikal

intraepitelyal neoplaziler ve stratum granulosum hücrelerinden oluşan koilositler bu evreye örnek verilmektedir. Bu evrede sitoloji ve kolposkopi bulguları pozitif olabilmektedir. HPV bu evrede konak genomuna entegre olabilir veya olmayabilir, ancak olsa da olmasa da bu evrede anormal smear sonuçlarına neden olup anormal kolposkopik bulgular verebilmektedir. Maligniteye ilerlemesini engellemek için bu evrede hasta mutlaka tedavi edilmelidir.

3.Klinik evre: Kondilom, premalign lezyonlar ve kanser gelişimi ile geçen evredir. Malignite oluşması için her zaman virüs genomunun konak DNA' sına entegre olması gerekmektedir, bu birleşme E1 ve E2 bölgeleri sayesinde olmaktadır. E2 inaktivasyonu, E6 ve E7' nin aktifleşmesine yol açmaktadır. Böylece P53 ve RB tümör supressör genleri baskılanır ve virüsün kontrolsüz çoğalmasına ve maligniteye dönüşmesine neden olur (33). E6 ve E7 onkogenlerinin bazal ve parabazal hücrelerdeki ekspresyonu karsinogenezis başlamasına neden olmaktadır. Böylece epitelde diferansiyasyon engellenir (34).

6.2. Risk Faktörleri

6.2.1 Cinsellik

Erken yaşta cinsel ilişki önemli risk faktörlerinden biri olmaktadır. Partner sayısı ile beraber risk daha da artmaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan herhangi birine sahip olan kadınlarda HPV enfeksiyonu görülme olasılığı artmaktadır.

6.2.2. Multiparite

Parite sayısı fazla olan kadınlarda, hipertrofiye olan serviksin kolumnar epitelinin ektoservikse dönmesi veya skuamöz metaplazi gelişmesi sebebi ile risk artmaktadır (10)

6.2.3. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Madeleine ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klamidya trachomatis saptanan hastalarda skuamöz hücreli kanser için risk artışının fazla olduğu bulunmuştur fakat adenokanser için anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (34). HIV pozitif hastalarda, immünsüpresyon karsinojenik süreci hızlandırmaktadır (35).

6.2.4. Oral Kontraseptiflerin Kullanımı (OKS)

Uzun süre OKS kullanımı sonucu serviks kolumnar epitel adenomatöz hiperplaziye uğramaktadır, bu değişiklik malignite için riskli bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 5 yıldan uzun süre OKS kullanımı nedeniyle malignite riskinin dört kat artmış olduğu ve özellikle son beş yıl içinde ve 20 yaşından önce kullanılması ile riskin arttığı sonucuna varılmaktadır (36). Özellikle servikal adenokanser için riskli olduğu düşünülmektedir (37).

6.2.5. Sigara

Yapılan bir meta-analizde, sigara kullanımının artmış skuamöz hücreli serviks kanseri riski ile ilişkisi bulunurken, serviks adenokarsinomu ile ilişkisi bulunmamıştır (38). Yapılan çalışmalarda CIN3 gelişme riskindeki artış daha fazla bulunmuştur, bu duruma sigaradaki karsinojenlerin HPV ile enfekte olan hücrelerde neoplastik transformasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (39).

6.2.6. Beslenme Alışkanlıkları

Yapılan çalışmalarda, folik asit, B12 vitamini ve A vitamini açısından eksik beslenmenin enfeksiyon riskini ve persiste olmasını arttırdığı düşünülmektedir. Folik asit eksikliği, HPV genomunun, servikal dokulara penetrasyonunun daha kolay olmasına yol açtığı bilinmektedir (40).

6.2.7. Dietilstilbestrol (DES) Maruziyeti

Gebeyken kullanılan dietilstilbestrol, fetüste servikal kolumnar epitelin skuamöz epitele dönüşmesini engellemesi sonucu servikal ve vajinal berrak hücreli adenokarsinom riskini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle 16. gebelik haftasından önce DES'e maruziyetin, riski daha fazla arttırdığı bilinmektedir (41).

6.2.8. HPV

Serviks kanseri ve prekanseröz lezyonlara neden olan başlıca etkindir.

7. ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ YÖNETİMİ

7.1. Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-US) / Atipik Skuamöz Hücreler-Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Dışlanamayan (ASC-H)

ASC-H, preinvaziv lezyonlar ve serviks kanseri riski ile daha fazla ilişkilidir.

Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler (ASCUS);

25 yaş ve üstü kadınlarda 2 şekilde yönetilmektedir (42,43);

1- Human Papilloma Virüs (HPV) testi yapılır;

- HPV testi negatif ise 3 yıl içinde servikal sitoloji ve HPV testi ile birlikte kotest tekrarlanmalıdır.
- HPV testi pozitif ise kolposkopi yapılmalıdır.

2-Servikal sitoloji yılda bir kez tekrar edilir;

- Negatif sitoloji ise hasta rutin tarama programına devam etmelidir.
- ASC-US veya üzeri bir anormal sitoloji sonucu var ise (ASC-H, LGSIL, HGSIL, atipik glandüler hücreler); kolposkopi yapılmalıdır

Eğer kolposkopi yapıldığında, lezyonu olmayan veya yetersiz kolposkopi sonucu gelirse hastaya mutlaka endoservikal örnekleme yapılmalıdır. ASC-US'ta biyopsi sonucu olmadan tanısal bir eksizyonel prosedür uygulanmamaktadır.

- Persiste HPV pozitif, sitoloji ASC-US ve negatif kolposkopi sonucu olduğunda, herhangi bir lezyonu atlamamak için endoservikal örnekleme yapılmalıdır.
- Persiste HPV negatif, sitoloji ASC-US sonucu genelde inflamasyon veya atrofi sebebiyle olmaktadır. Hastaların postkoital veya anormal uterin kanama gibi şikayetleri yoksa ve pelvik muayenede patoloji izlenmemişse hastalar her üç yılda bir HPV ve servikal sitoloji co-test ile takip edilmelidir.

ASCUS;

25 yaş ve altı kadınlarda 2 şekilde yönetilmektedir;

Anormal sitoloji sonuçları yüksek riskli veya persiste ise kolposkopi yapılmalıdır. Adölesan grubunda HPV enfeksiyon sıklığı yüksek olup servikal intraepitelyal lezyonlar spontan gerilemektedir (44-49). Dolayısıyla yılda bir sitoloji tekrarı uygun görülmektedir. HPV-DNA testi önerilmez.

1- Yılda bir kez sitoloji tekrarı:

- Sitoloji negatif, ASCUS veya LGSIL ise yılda bir kez sitoloji tekrarı uygundur. Sitolojinin tekrarı da negatif ise 1 yıl içinde tekrarlanır. Yine negatif olması durumunda hasta rutin taramaya devam etmelidir. Sitolojinin tekrarı ASC-US veya üzeri bir lezyon ise hastaya kolposkopi yapılması gerekmektedir.
- ASC-H, HSIL, AGC ise hastaya mutlaka kolposkopi yapılmalıdır.

2) HPV testi alternatif olarak yapılabilir:

- HPV pozitif gelirse 1 yıl içinde sitoloji tekrarlanmalıdır. Sonrasında sitoloji takibi yukarıda anlatıldığı gibi yapılmalıdır.
- HPV negatif ise hasta rutin taramaya devam etmelidir.

Atipik Skuamöz Hücreler-Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Dışlanamayan (ASC-H),

Hastaya mutlaka kolposkopi yapılmalıdır. Human papilloma virüsü (HPV) testi yapılmasına gerek görülmemektedir çünkü ASC-H durumunda

hastalar yüksek sıklıkta zaten HPV enfeksiyonuna sahip olmaktadır, bu yüzden HPV testin sonuçları hasta yönetimini etkilememektedir (49).

- Kolposkopi sonucu negatif gelirse, kolposkopi yeterli olacak şekilde tekrar edilmelidir,
- Kolposkopi yetersiz ise (squamocolumnar junction ve transformasyon zonu tam olarak görünmemesi demektir), endoservikal örnekleme yapılmalıdır. Kolposkopi veya endoservikal örnekleme sonucu pozitif gelir ise hastaya tanısal eksizyonel bir prosedür uygulanmalıdır.

Gebe; ASCUS gebe olmayan kadınlarla aynı şekilde yönetilir. Ancak,

- Küret ile endoservikal ve endometrial örnekleme kontraendikasyondur.
- Kolposkopi muayenesi postpartum 6.haftadan sonraya ertelenebilir.
- Kolposkopi yapılması halinde servikal biyopsi sadece yüksek dereceli şüpheli bir lezyon varsa yapılmalıdır.
- ASC-H sonucu olan gebeler kolposkopi ile mutlaka değerlendirilmelidir ve ertelenmemesi gerekmektedir. Servikal biyopsi, eğer yüksek dereceli şüpheli bir lezyon izlenmişse yapılmalıdır.

Adölesan: ASCCP, ACS, ACOG klavuzlarında serviks kanseri taramasına 21 yaşında başlanması gerektiği belirtilmektedir. Adölesanlarda sitoloji sonuçları, 25 yaş altı kadınlarda olduğu gibi yönetilmelidir. HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden gerilemektedir (50,51).

İmmünespresif İlaç Kullanımı: Serviks kanseri tarama sonuçları (sitoloji testi veya HPV testi), immün yetmezliği olan kadınlardaki gibi yönetilmelidir (42).

7.2. Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LSIL):

Kılavuzlara göre, 25 ila 29 yaşları arasındaki kadınların yalnızca sitoloji ile taranması, 30 yaş ve üstü kadınların ise servikal sitoloji ve HPV testi co-test ile taranması önerilmektedir (42).

30 yaş ve üzeri kadınlarda,

- HPV testi negatif ise HPV testi ve servikal sitoloji testi co-testi yılda bir tekrar edilmelidir. Sitoloji sonucu normal HPV testi negatif ise co-test 3 yılda bir tekrar edilmelidir. Sitoloji sonucu pozitif (ASC-US veya üzeri) veya HPV testi pozitif ise, hastaya mutlaka kolposkopi yapılmalıdır.
- HPV testi pozitif ise kolposkopi yapılmalıdır.
- HPV sonucu bilinmiyor ise de kolposkopi yapılmalıdır.

25-29 yaş arası kadınlarda,

HPV pozitifliği sık görülse de servikal intraepitelyal lezyonlar çoğu zaman spontan geriler ve bu yaş grubunda serviks kanseri nadiren görülmektedir (51,52). Önerilen serviks kanseri tarama programı sadece sitoloji taramasından oluşmaktadır ve HPV negatif sitoloji LSIL olması durumunda, bu grup sadece sitoloji ile yönetilmelidir.

21-24 yaş arası kadınlarda,

Sadece anormal sitoloji sonuçları yüksek riskli veya persiste olduğunda kolposkopi yapılmalıdır (52). Çünkü bu yaş grubunda serviks kanseri nadiren görülür ve HPV enfeksiyonu spontan geriler. Dolayısıyla önerilen serviks kanseri taraması sadece sitoloji bakılmasıdır. LSIL sonucu olan hastalara, yılda bir tekrar sitoloji bakılmalıdır ve tekrarlanan sitoloji testinde;

- Sitoloji sonucu negatif, ASCUS veya LSIL ise: sitoloji tekrarı yılda bir yapılmalıdır. Sitoloji negatif ise yılda bir tekrar edilir ve tekrar negatif gelirse hasta rutin tarama programına devam etmelidir. Sitoloji ASC-US veya üzeri bir sonuç gelir ise hastaya kolposkopi yapılması gerekmektedir.

- ASC-H, AGC: kolposkopi yapılmalıdır.

Gebe; Kolposkopi yapılmalıdır (42,43);

- Kolposkopi postpartum 6.haftaya kadar ertelenebilir. Kolposkopi sonucunda CIN2 veya CIN3 tespit edilmez ise takip postpartum dönemde yapılabilir.
- Küretle endometriyal ve endoservikal örnekleme kontraendikasyondur.
- Servikal biyopsi sadece yüksek dereceli şüpheli bir lezyon izlenmişse yapılmalıdır.

Adölesan: ASCCP, ACS, ACOG klavuzlarında serviks kanseri taramasına 21 yaşında başlanması gerektiği belirtilmektedir. Adölesanlarda sitoloji sonuçları, 25 yaş altı kadınlarda olduğu gibi yönetilmelidir. HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden gerilemektedir (51,52).

İmmüsupresif İlaç Kullanımı: Serviks kanseri tarama sonuçları (sitoloji testi veya HPV testi), immün yetmezliği olan kadınlardaki gibi yönetilmelidir (42).

7.3. Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (HSIL):

25 yaş ve üzeri kadınlarda,

İki şekilde olmaktadır (42,43);

- Kolposkopi yapılabilir.
- Elektro cerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) yapılabilir.

21-24 yaş arası kadınlarda,

- Kolposkopi yapılmadan, LEEP uygulanmaması gerekmektedir. LEEP yapılması tanı ve tedaviyi sağlasa da bu yöntem fertilitasını tamamlamış olan

kadınlarda uygulanmalıdır. Kolposkopi yapılmadan ablatif tedavi yapılmamalıdır.

- HSIL sitoloji sonucu olan çoğu kadında yüksek riskli human papilloma virüsü (HPV) tipleri pozitif olduğu bilinmektedir. Kolposkopi yapıldığında mutlaka endoservikal örnekleme de yapılması gerekmektedir. Kolposkopi sonucu yetersiz gelirse, tanısal eksizyonel prosedür uygulanmalıdır. Kolposkopi sonucu negatif gelirse, kolposkopi tekrar edilmelidir ve endoservikal örnekleme yapılmalıdır. Kolposkopi sonucu yeterli olduğunda, obstetrik komplikasyonlar riski artmış olması ve serviks kanseri nadiren olması nedeniyle tanı için LEEP önerilmemektedir.
- HSIL sonucunda öneriler ASC-H'deki gibi olmaktadır.

Gebe; HSIL olması durumunda kolposkopi gerekmektedir (42,43).

- Eksizyonel prosedür yapılmamalıdır.
 - Küret ile endometriyal ve endoservikal örnekleme yapılmamalıdır
 - Servikal biyopsi malignite açısından yüksek riskli veya şüpheli görünen bir lezyon varsa yapılmalıdır.
 - Yetersiz muayene olması durumunda, kolposkopinin 6-12 hafta sonra tekrar edilmesi gerekmektedir.
 - Servikal kanser düşündürülen bir sonuç olduğunda obstetri açısından multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.
- Herhangi bir malignite bulgusu yok ise, her 12 haftada bir kolposkopi ve sitoloji yapılabilir. Eksizyonel işlemler, yüksek malignite şüphesi olması durumlarında önerilmektedir.
- Değerlendirme postpartum 6.haftaya kadar ertelenebilir (42,43).
 - CIN2 ya da CIN3 sezaryen ile doğum için bir endikasyon değildir.

Adölesan: ASCCP, ACS, ACOG klavuzlarında serviks kanseri taramasına 21 yaşında başlanması gerektiği belirtilmektedir. Adölesanlarda sitoloji sonuçları, 25 yaş altı kadınlarda olduğu gibi yönetilmelidir. HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden gerilemektedir (50,51).

İmmüsupresif İlaç Kullanımı: Serviks kanseri tarama sonuçları (sitoloji testi veya HPV testi), immün yetmezliği olan kadınlardaki gibi yönetilmelidir (42).

7.4. Atipik Glandüler Hücreler (AGC) / Adenokarsinoma İn Situ (AIS)

Sitoloji sonucu AGC olması durumunda, ilk olarak kolposkopi, endoservikal örnekleme, HPV testi yapılmalıdır. Eğer kadın 35 yaş üzerinde ise veya 35 yaş altında olup endometrial kanser risk faktörleri varsa endometriyal biyopsi de yapılmalıdır. Sitoloji sonucu atipik endometrial hücreler gelirse ilk olarak endometrial ve endoservikal örnekleme yapılmalı, sonuç normal ise kolposkopi yapılmalıdır. AGC ve AIS durumunda, sadece HPV-DNA testi ile veya tekrarlayan servikal sitoloji ile takibi uygun değildir (53).

Kolposkopi sonrası takipler HPV-DNA pozitifliği varsa 6.ayda servikal sitoloji ve HPV-DNA testi tekrarı, HPV-DNA negatif ise 1.yılda servikal sitoloji ve HPV-DNA testi tekrarı şeklinde olmalıdır. İki test de negatif ise, hasta rutin tarama programına devam etmelidir (53). AIS ve tekrarlayan AGC durumlarında tanısal eksizyonel yöntemler önerilmektedir.

8. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ YÖNETİMİ

8.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Grade 1 (CIN1)

Sitoloji ASCUS ya da LSIL olup histoloji sonucu CIN1 olması durumunda, yılda bir HPV testi ve servikal sitoloji testi co-test ile takip edilmesi gerekmektedir. Yıllık takip sonucunda, ASC-H ya da HSIL gelirse kolposkopi yapılmalıdır. İki negatif co-test sonucunda hasta rutin tarama programına devam etmelidir.

Sitoloji ASC-H ya da HSIL olup histoloji CIN1 olması durumunda, 6 ayda bir kolposkopi ve sitoloji ile takip edilmesi gerekmektedir. Persiste HSIL olması durumunda tanısal eksizyonel yöntemler uygulanmalıdır (54).

CIN1 tanısı olan gebeler sadece takip edilir. Gebelerde tedavi yapılmaz.

8.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Grade 2 / Grade 3 (CIN2 / CIN3)

CIN2 tanısında CIN3'e göre spontan gerileme oranı yüksek olsa da tedavi edilmelidir. CIN3, yaş ve fertilitate isteğine göre değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası ilk 2 yılda iki negatif co-test sonucunda 3 yılda bir rutin takip önerilmektedir.

Persiste CIN2 ve CIN3'de tanısal eksizyonel yöntemler uygulanmalıdır. Tedavi sonrası takiplerde, HPV-DNA pozitifliği veya sitolojide ASCUS ve üzeri bir lezyon olması halinde hastaya kolposkopi ve endoservikal örnekleme yapılmalıdır. CIN3, gebelik için risk değildir ve gebelik sırasında tedavi uygun değildir. CIN2 ve CIN3 olması durumunda ablatif veya eksizyonel yöntemler uygulanmalıdır (54).

İlk tedavi histerektomi değildir. Eksize edilen servikste, cerrahi sınırlarda CIN2 veya CIN3 var ise 6 ay sonra sitoloji ve endoservikal biyopsi yapılmalıdır. Persiste CIN2 ya da CIN3 olursa eksizyonel yöntemlerin tekrar edilmesi veya histerektomi yapılması uygundur. Tedavi sonrası, takiplerde yılda bir co-test yapılması önerilmektedir. Histerektomi sonrası, tüm testler negatif olsa bile en az 20 yıl rutin tarama yapılmalıdır. CIN2 ya da CIN3 olan gebelerde tanısal eksizyonel yöntem sadece invazyon, malignite şüphesi varsa önerilmektedir. Yeniden inceleme, postpartum 6.haftaya kadar ertelenebilir.

9. KOLPOSKOPİ

Kolposkopik muayene, 6-40 kat büyütme özelliği olan kolposkop adı verilen ışıklı aletle serviksi daha net görüntüleyerek değerlendirme işlemidir. Hasta litotomi pozisyonuna alınır, dış genital sistem dikkatlice değerlendirilir, serviksi tamamen gösterecek şekilde spekulum vajinaya yerleştirilir. Üst vajina ile serviks değerlendirilir ve mukus serum fizyolojik ile ıslatılmış pamukla alınır. Bu ilk değerlendirmeden sonra %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanır ve yaklaşık 60-90 saniye kadar beklenir ve ardından

serviks ve vajina tekrar dikkatlice incelenir (55).

Anormal epitelde gri-beyaz görünüm oluşur. Bu etkiye Asetobeyaz etki adı verilir, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından denatüre edilmesi ve bunun da daha altta yer alan stromaya ışığın ulaşmasını engellemesiyle ortaya çıkar.

Normal kolposkopik bulgular; orijinal skuamöz epitel, kolumnar epitel, normal transformasyon zon şeklinde olmaktadır. Anormal kolposkopik bulgular; asetowhite epitel, mozaisizm, punktuasyon, lökoplaki, atipik damarlanma şeklinde olmaktadır. Bu bulgular prekanseröz lezyonlar ile ilgili olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir (56).

Yeterli kolposkopi söylenebilmesi için, kolumnar epitel, skuamokolumnar bileşke ve skuamoz epitel tamamen görüntülenmiş olmalıdır. Yetersiz kolposkopi, skuamokolumnar bileşke veya kolumnar epitel görülemediğinde, inflamasyon ve atrofi olduğunda veya serviks görülemediği zaman ifade edilmektedir.

Kolposkopi endikasyonları;

- İnvaziv kanser şüphesi olan sitoloji sonuçları
- Anormal sitoloji sonuçları
- Servikal intraepitelyal lezyon tedavisinin takiplerinde
- Yüksek riskli HPV pozitifliği
- Altı ay arayla 2 kez LSIL ya da hafif diskaryoz/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear
- HSIL, orta veya şiddetli diskaryoz
- Sürekli yetersiz smear
- Sitoloji sonucunda glandüler lezyonların varlığı
- Menstrüasyon arası ve cinsel ilişki sırasında veya sonrasında olan kanamalar
- Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- İntrauterin DES maruziyeti

- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak
- Servikal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertilitede
- Himenin adli nedenlerle incelenmesi
- Sitolojik değerlendirme mümkün olmayan durumlarda tanı koymak

10. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Hastanın yaşı, fertilité isteği, histoloji sonucu tedavi seğimini belirleyen önemli faktörlerdir.

Tedavi seğenekleri şu şekilde olmaktadır;

- Ablatif tedaviler (kriyoterapi, elektrokoterizasyon, lazer ablasyon)
- Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP)
- Konizasyon
- Histerektomi

10.1. Ablatif Tedaviler

Bunlar; kriyoterapi, elektrokoterizasyon, lazer ablasyondur. Ablatif yöntemler; kolposkopik muayenenin yeterli olduğu ya da endoservikal örnekleme ve kolposkopik muayene ile beraber invaziv servikal kanserin ekarte edildiği kadınlara önerilmektedir.

Ablatif tedavi endikasyonları;

1. Sitoloji ya da biyopsi sonuçlarının herhangi birinde malignite tanısı veya şüphesi olmamalıdır.
2. Lezyon ektoservikte olmalı ve tüm sınırları görülmelidir.
3. Kolposkopi ve endoservikal örnekleme yapılarak lezyonun endoservikal ile ilgisi olup olmadığı bulunmalıdır (57).

10.1.1. Kriyoterapi

İntrasellüler sıvıyı kristalize ederek serviksin yüzey epitelinin yapısını bozar. Böylece hücreler yok olur. İşlem, probun kenarından 5 mm'lik dondurma alanı sağlanması ile gerçekleşir. İşlem için gerekli zaman gazın basıncına bağlı olmaktadır.

Kriyoterapi endikasyonları:

1. CIN1
2. Küçük lezyonlar
3. Lezyonun sadece ektoservikal olması
4. Endoservikal örnekleme negatif olması

10.1.2. Lazer Ablasyon

Malignitenin olmadığı, tüm lezyonun izlenebildiği ve endoservikal örnekleme negatif olduğu hastalar için uygun olmaktadır (58).

Lazer endikasyonları: (58)

1. Kriyoterapide probun ulaşamadığı geniş lezyonlar
2. "Balık ağzı" görünümü ve derin kleftli düzensiz serviks görünümü
3. Vajende lezyonların olması
4. Yaygın glandüler tutulum

10.2. Eksizyonel Yöntemler

Bunlar; konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP)'dür.

10.2.1. Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP)

CIN tanı ve tedavisi için çok önemlidir (59). Litotomi pozisyonunda, vajinaya spekulum yerleştirilir ve serviks değerlendirilir. Daha sonra ucunda elektrik akımını ileten yarım halka şeklinde bir tel bulunan kaleme benzeyen elektrokoter yardımı ile serviksten bir parça çıkartılır. Bu elektrik akımı hem dokuyu kesmeye hem de geride kalan dokuyu yakarak kanamayı durdurmaya yarar.

LEEP endikasyonları: (59)

- 1-Skuamöz intraepitelial neoplazi şüphesi
- 2-Adenokarsinoma in situ veya skuamöz mikroinvazif hastalık şüphesi
- 3-Anormal sitoloji sonucu ile birlikte uyumsuz kolposkopi sonucu
- 4-Persiste CIN3 varlığı ve hasta uyumunun olmadığı CIN1 varlığı
- 5-Semptomatik servikal ektropion

10.2.2. Konizasyon

CIN tedavisinde çok önemlidir. Serviks üzerinden lezyonu içine alacak şekilde bistüri ile dairesel bir insizyon yapılır. Parça bir bütün halinde çıkartılır (60).

Konizasyon endikasyonları: (61)

1. Lezyonun sınırlarının belli olmaması
2. Kolposkopide skuamöz-kolumnar epitel sınırının izlenmemesi
3. Endoservikal örnekleme pozitif olması
4. Sitoloji, biyopsi, kolposkopi sonuçları arasında uyumsuzluk olması
5. Malignite şüphesi

10.2.3. Histerektomi

CIN1/LSIL tanısında tedavi histerektomi değildir. Sitolojik tanıyla kesinlikle histerektomi yapılmamalıdır. HSIL olması durumunda öncelikle tedavi histerektomi olmamakla beraber histerektomi ve lokal tedavinin rekürrens riski aynı olmaktadır.

Endikasyonlar;

1. İnvazyon şüphesi
2. Konizasyonda çıkarılan dokuda cerrahi sınırdaki servikal intraepitelyal neoplazi pozitifliği
3. Histerektomi gerektiren diğer jinekolojik patolojilerin bulunması
4. Hastalarda kanser korkusu veya takiplerde devamsızlık olması

11. ÖNLEME YOLLARI

Primer önleme yolu, HPV enfeksiyonuna karşı aşı yapılmasıdır. Sekonder olarak ise servikal lezyonların maligniteye ilerlemesini önlemek amacıyla lezyonlara uygun tanı ve tedavinin yapılmasıdır. Prezervatif kısmen koruyucu olup ona göre dikkat edilmelidir. Sağlıklı beslenmek de çok önemlidir. Vitamin ve anti-oksidanlardan zengin beslenilmelidir.

Mevcut aşılardan;

İnsan papilloma virüsü dördümlü aşısı (Gardasil), HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı

İnsan papilloma virüsü 9-değerli aşısı (Gardasil 9), HPV tip 6, 11, 16, 18, 33, 45, 52 ve 58'e karşı

İnsan papilloma virüsü bivalan aşısı (Cervarix), HPV tip 16 ve 18'e karşı

12. VİTAMİNLER

12.1. Vitamin B12 (Kobalamin) ve Folik Asit (B9 Vitamini)

Vitamin B12 ve folik asit'in DNA sentezi ve onarımında rolü olup, eksikliğinin DNA onarımında sorunlara yol açabileceği bilinmektedir (62).

Folik asit, servikal hücrelerin DNA'sına HPV'nin penetre olmasını engellediği bilinmektedir. Vitamin B12 de DNA sentezi ve onarımında folik asit ile beraber çalışmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının servikal lezyonlar açısından malignite riski arttırdığı bilinmektedir ve bu etkisi folat eksikliğine bağlanmıştır. İlaç kullanırken folik asit kullanmaları önerilmiştir. Vitamin B12 ve folik asitin hücre siklusundaki önemi çoğu prekanseröz lezyonlarda belirtilmektedir (63).

12.2. 25-OH Vitamin D3

Anti-proliferatif, proapoptotik, anti-anjiojenik etkileri değişik kanser türlerinde engelleyici ve immün sistemi destekleyici rol oynar. Yapılan çalışmalara göre, HPV-DNA pozitif hastalarda 25-OH vitamin D3 düşüklüğü ve CIN arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Eksikliğinde, anti-inflamatuar etkisinin kaybı nedeniyle HPV-DNA pozitifliğinin persiste olması ve servikal intraepitelyal neoplazi ile ilişkili olduğu görülmüştür. İlişkili olduğu bilinen kanser türleri; meme ve kolorektal kanserlerdir (64).

HPV-DNA pozitifliğinin servikal hücrelerde persiste olması DNA'da yapısal değişikliklere neden olmaktadır ve bu değişikliklerle tumor supresor genlerin inhibisyonu kanser gelişiminin prekürsörleri olarak kabul edilmektedir (65).

12.3. C Vitamini (Askorbik Asit)

Dokularda hasara neden olan serbest oksijen ürünlerini etkisiz hale getirmesi nedeniyle antioksidan olarak kullanılabilir. Hidrojen peroksit üreten kimyasal reaksiyonlar aracılığıyla kanser hücreleri için öldürücü etki yarattığı gösterilmiştir. Bilinen görevleri arasında en çok bağışıklık sistemine yardımcı olduğu bilinmektedir. C vitamininin mevcut bir HPV enfeksiyonunu azaltabileceği, CIN ve serviks kanseri gelişimini de engelleyebileceği rapor edilmiştir (66,67).

12.4. A Vitamini (Retinoidler)

A vitamininin ön maddeleri olan karotenoidler, güçlü antioksidan özelliği taşır ve vücutta A vitaminine dönüşür. Retinol, retinal ve retinil esterler gibi yağda çözünebilir retinoidin genel adı olan A vitamini, yağda çözülebilen ve bağışıklık sistemini destekleyen güçlü bir antioksidandır. A vitamininden zengin beslenmek servikal lezyonlar açısından malignite riskini azaltmaktadır (68).

12.5. E Vitamini (Tokoferol)

Antioksidan özelliği sayesinde vücuttaki sağlıklı hücreleri, serbest radikallerin yok edici etkisine karşı koruyucu özelliğe sahiptir. Bağışıklık sistemini güçlendirir, vücudu virüs ve bakterilere karşı dayanıklı hale getirir ve böylece kansere karşı koruyucudur. Hücrelerle etkileşime geçer. Toksik maddelerin etkisini azaltarak, güçlü antioksidan özelliği ile hücrelerin oksidasyonunu önler (69,70).

13. SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMI

Amerika kanser topluluğu tarafından önerilen kılavuzda ard arda yapılan son 3 co-test sonucu negatif olması durumunda hastanın rutin tarama programına devam etmesi önerilmektedir (Tablo-6).

Tablo 6: ASCCP, ACS, ACOG birliklerinin servikal kanser tarama programı için ortak kararları

Yaş	Önerilen metod	Sonuca göre tedavi metodu	Yorumlar
<21y	Tarama önerilmez		HPV taraması gereksiz
21-29y	3 yılda bir defa sitoloji	21-24 y ASCUS/LSIL ise bir yıl sonra sitoloji tekrarı. HPV bakılmış ve negatifse rutin tarama devamı, pozitifse bir yıl sonra sitoloji tekrarı 21-24 y ASC-H/HSIL ise kolposkopi >24 y HSIL ise Kolposkopi + ECC/LEEP Smear AGC ise kolposkopi + ECC (Anovulatuvar siklus, anormal uterin kanama vb gibi endometrial kanser riski olana D&C) Smear AIS ise eksizyonel prosedür + ECC	
30-65y	Co-test (sitoloji + HPV) 5 yılda bir tercih edilmeli (ASCCP: 3 yılda bir) (Alternatif olarak 3 yılda bir sadece sitoloji kabul edilebilir)	Her HPV pozitif ve sitoloji ASCUS ya da üzeri ise kolposkopi HPV 16/18 pozitif ancak sitoloji normal olsa da kolposkopi HPV 16/18 negatif ancak diğer her HPV pozitif ve sitoloji normal ise bir yıl sonra co-test	Tek başına HPV taraması önerilmez İn utero DES maruziyeti, immün yetmezlik, CIN2 ve üstü lezyonu olan kişiler için taramalarda farklılıklar vardır

		<p>Co-test negatif ya da Smear ASCUS ve HPV negatif 5 yıl sonra Co-test ASCCP: 3 yıl sonra Co-test</p> <p>Smear LSIL ve HPV negatifse 1 yıl sonra Co-test önerilir fakat HPV'den bağımsız direk kolposkopi yapılabilir.</p> <p>Smear ASC-H HPV'den bağımsız kolposkopi</p> <p>Smear HSIL HPV'den bağımsız kolposkopi + ECC /Leep Smear AGC kolposkopi+ ECC+ P/C</p> <p>(35 yaş üstü ya da Anovulatuvar siklus nedeni bilinmeyen anormal uterin kanama vb gibi endometrial ca riski olana) Smear AİS diagnostik eksizyonel prosedür + ECC</p>	
30-65y	Ya da 3 yılda 1 sadece sitoloji kabul edilebilir	<p>Smear ASCUS ya da üstü lezyon ise HPV bak</p> <p>Sitoloji normal ise 3yılda bir sitoloji tekrarı</p>	
>65y	Tarama, primer taramanın negatif olduğu durumlarda önerilmemektedir	<p>Takip eden 3 sitolojik negatiflik ya da 10 yıl içerisinde iki kez negatif co-test varlığı</p> <p>(son test taramanın bırakılmasından önceki 5 yıl içinde)</p>	CIN2 ya da üzeri lezyon öyküsü olanlarda tarama 20 yıl kadar devam etmelidir.
Histerektomi sonrası	Tarama önerilmemektedir		<p>Serviksi olmayanlar ve geçmişinde CIN2 veya daha üzeri lezyon öyküsü olmayanlar için geçerlidir</p> <p>Bu öyküsü olanlar 20 yıl takibe devam etmelidir</p>
HPV aşılması sonrası	Bulunduğu yaş grubuna göre tarama		Hiç aşılınmamış gibi takip edilmelidir

Servikal sitoloji tarama programı, 30 yaş üzerinde 3 yılda 1 sadece smear, 5 yılda bir HPV testi ve sitoloji testi beraber co-test şeklinde yapılmaktadır (71). En az 3 yıl ara ile servikal sitoloji testi yapılan kadınlarda yapılmayanlara göre malignite riski 1/10 olarak bilinmektedir. HPV-DNA bakılması da taramaya eklendikten sonra serviks kanser tarama testinin başarısı artmıştır.

13.1. Servikal Sitoloji

Pap-Smear Testi:

George Papanicolaou 1928'de vajendeki dökülmüş hücreleri değerlendirirken rastlantısal olarak kanser hücrelerini saptamıştır ve 1939'da bir jinekolog olan Traut ile birlikte çalışarak "vaginal pool" adını verdikleri posterior forniksten topladıkları hücreleri değerlendirerek serviks kanseri tanısı koyulabileceğini bulmuşlardır. 1947'de Dr. Ayre kendi adını verdiği bir tahta spatulu oluşturmuş ve böylece spatulle transformasyon bölgesinde skuamokolumnar bileşkeyi kazıyarak hücrelerin toplanabileceğini bulmuştur (72). Alınan hücre örneği, lamın üzerine yayılır ve özel bir sıvı ile dolu olan kaba koyduktan sonra uygun şartlarda patolojiye gönderilir. Yanlış pozitifliğe sebep olarak; atrofi, kronik servisit, trikomonas enfeksiyonları, kronik servisit, metaplazi, geçirilmiş radyasyon gibi faktörler sayılabilir. İki büyük çalışmanın sonuçlarında pap-smear testin sensitivitesi %51, spesifitesi %90 olarak bulunmuştur (73,74).

13.2. HPV Testi

Polimeraz chain reaction (PCR), biyolojik örneklerde bulunan HPV parçacıklarının arttırılmasını sağlayarak ölçülebilir düzeylere getiren belirli hedefli bir amplifikasyon yöntemidir. Çalışmalarda, PCR'ın yüksek dereceli CIN tanılarının yaklaşık %82'sinde (%75-95), HPV DNA'sını doğru olarak belirleyebildiği saptanmıştır (75).

Spekulum takılmasını takiben serviksi vizüalize ettikten sonra, HPV testi için servikal fırça kullanılarak endoserviksten ve transformasyon bölgesinden alınan örnek uygun sıvı kabına koyulur ve uygun şartlarda

mikrobiyolojiye incelenmesi için gönderilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Eylül 2021-Eylül 2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, jinekoloji ve jinekolojik onkoloji polikliniği'ne başvuran hastalardan toplam 101 hasta dahil edilmiştir. Çalışma öncesi Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Etik Kurulu'ndan 2021-12/28 numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

1.HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

HPV testi pozitif olan 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara sitoloji testi ve kolposkopi ile servikal biyopsi uygulandı. Tüm sonuçlar bilgisayarda excell programında kayıt altına alındı.

Çalışmaya, 30-65 yaş arası olan ve HPV testi, sitoloji testi, kolposkopi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya gebeler, histerektomi öyküsü, servikal cerrahi öyküsü, malignite öyküsü, immunsupresif hastalıkları olan ya da immunsupresif ilaç kullanımı olan, OKS kullanan hastalar dahil edilmedi.

2.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin HPV testi pozitif. HPV testi için servikal fırça kullanılarak endoserviksten ve transformasyon bölgesinden alınan örnek uygun sıvı kabına koyuldu ve laboratuvara teslim edildi.

Sitolojik değerlendirme, Papanicolaou Smear örnekleri ile yapıldı. Servikal sitoloji alırken spatula kullanıldı. Takiben spatula tek bir lam üzerine eşit şekilde dağıtıldı ve daha sonra lam, etil eter +% 95 etil alkol ya da sadece % 95 etil alkolün olduğu patoloji kabına koyuldu. Patolojiye teslim edildi.

Tüm hastalara kolposkopi uygulandı, serviksten şüpheli görünen alanlardan saat yönlerine göre uygun şekilde biyopsi alındı ve patolojiye

gönderildi. Takiben hastalar, 25-OH vitamin D, vitamin C, B12 vitamini, folik asit, A vitamini, E vitamini değerlendirilmesi amacıyla kan alınması için tetkiklerden istekler yapıp laboratuvara yönlendirildi;

Düzeeye Bakılacak Vitaminler ve Referans Aralıkları:

- Vitamin B12; 200 - 700 pg/ml
- Folik asit; 4-20 ng/ml
- 25-OH vitamin D; 20 – 50 ng/ml
- Vitamin C; 4 – 15 mg/l
- Vitamin E; 0.5 – 1.7 mg/dl
- Vitamin A; 32,5 – 78 mg/dl

Hastaların HPV tipleri, histoloji sonuçları, sitoloji sonuçları, vitamin seviyeleri ve demografik bilgileri bilgisayarda excell programına kaydedildi.

3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n(%) şeklinde ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 101 hastanın demografik özellikleri tablo 7'de verilmiştir. Hastalarda yaş, vücut kitle indeksi, sigara, sistemik hastalık, partner sayısı, gravide ve parite öyküsü, medeni durum, menopoz durumu, HPV persistansı (1 yıl ve üzeri HPV pozitifliği) gibi özellikler kaydedildi.

Çalışmamızda yer alan 101 hastanın yaş ortalaması 41, vücut kütle indeksleri (BMI) ortalama 30 kg/m² olarak bulunmuştur. Diğer özellikler ise şu şekildedir; sigara içen n=45(%44,6) içmeyen n=56(%55,4), sistemik hastalığı olan n=37(%37,6) hastalığı olmayan n=64(%63,4), multiple partner olan n=41(40,6) olmayan n=60(%59,5), ilk koit yaşı ortalama 25, evli olan n=60(%59,4) bekar olan n=41(40,6), menopozda olan n=36(%35,6) olmayan n=65(64,4), HPV persistansı olan n=38(37,6) olmayan n=63(%62,4), multigravida n=75(%74,4) primigravida n=26(%25,8), multipar n=74(%73,3) primipar n=27(%26,8), kontrasepsiyon olarak koitus interruptus n=24(%23,8) prezervatif n=41(%40,6) herhangi bir kontraseptif kullanmayan n=36(%35,6).

Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri

	MEDİAN (min-maks)	SAYI (n)	YÜZDE (%)
YAŞ	41,0 (23-62)	101	100
BMI (kg/m ²)	30,0 (23-35)	101	100
SİGARA -var -yok	-	45 56	44,6 55,4
SİSTEMİK HASTALIK -var -yok	-	37 64	37,6 63,4
MULTİPLE PARTNER -var -yok	-	41 60	40,6 59,5
İLK KOİT YAŞI	25,0 (18-40)	101	100
MEDENİ DURUM -evli -bekar	-	60 41	59,4 40,6
MENOPOZ -var -yok	-	36 65	35,6 64,4
HPV PERSİSTANSI -var -yok	-	38 63	37,6 62,4
GRAVİDA G2> G2 G2<	-	26 32 43	25,8 31,7 42,7
PARİTE P2> P2 P2<	-	27 33 41	26,8 32,7 40,6
KONTRASEPSİYON Koitus interruptus Prezervatif Yok	-	24 41 36	23,8 40,6 35,6

Çalışmaya dahil edilen HPV testi pozitif hastalarda HPV tiplerinin dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir; HPV tip16 n=47 (%46,5), HPV tip18 n=9 (%8,9), HPV tip31 n=4 (%4,0), HPV tip33 n=1 (%1,0), HPV tip51 n=2 (%2,0), other tip n=38 (%37,6).

Tablo 8: HPV tiplerinin dağılımı

	SAYI (YÜZDE)
HPV TİP 16	47 (%25,7)
HPV TİP 18	9 (%3,0)
HPV TİP 31	4 (%4,0)
HPV TİP 33	1 (%1,0)
HPV TİP 51	2 (%2,0)
HPV OTHER TİP	38 (%37,6)

Hastaların sitoloji sonuçlarının dağılımı tablo 9 'da gösterilmiştir; ASCUS n=18 (%17,8), LSIL n=25 (%24,8), HSIL n=4 (%4,0), ASC-H=2 (%2,0), normal sitoloji n=52 (%51,5).

Tablo 9: Servikal sitoloji sonuçları (PAP-smear)

	SAYI (YÜZDE)
ASCH	2 (%2,0)
HSIL	4 (%4,0)
LSIL	25 (%24,8)
ASCUS	18 (%17,8)
NORMAL	52 (%51,5)

Kolposkopi yapılan hastaların sonuçları tablo 10'da gösterilmiştir; normal histoloji sonuçları n=50 (%49,5), HSIL/CIN3 n=21 (%20,8), LSIL/CIN1 n=30 (%29,7). Sonuçlarda CIN2 bulgusu izlenmemiştir.

Tablo 10: Histoloji sonuçları (kolposkopi)

	SAYI (YÜZDE)
HSIL/CIN3	21 (%20,8)
LSIL/CIN1	30 (29,7)
NORMAL	50 (%49,5)

Hastalarda bulunan ortalama vitamin değerleri tablo 11'de gösterilmiştir; vitamin B12; 286 pg/ml (80-492), C vitamini; 13,5 mg/dl (3,8-41,6), folik asit 6,5 ng/ml (3,4-18,5), A vitamini 58,3 mg/dl, 25-OH vitamin D; 14,5 ng/ml (4,0-40,0) olup normal değerinin altında (< 20 ng/ml) olduğu görülmektedir. Diğer vitamin sonuçları ise normal referans aralığında bulunmaktadır.

Tablo 11: Ortalama vitamin seviyeleri

	MEDİAN (min-maks)
VİTAMİN B12 (pg/ml)	286,0 (80-492)
25-OH VİTAMİN D (ng/ml)	14,5 (4,0-40,0)
C VİTAMİNİ (mg/dl)	13,5 (3,8-41,6)
FOLİK ASİT (ng/ml)	6,5 (3,4-18,5)
A VİTAMİNİ (mg/dl)	58,3 (13,0-389,5)
E VİTAMİNİ (mg/dl)	1,43 (0,6-11,6)

Sitoloji sonuçları ve vitamin seviyelerinin karşılaştırılması ve p değerleri tablo 12'de gösterilmiştir. D vitamini dışındaki vitamin ve anti-oksidanların seviyeleri tüm sitoloji sonuçlarında normal seviyelerde bulunmuş olup D vitamini ise tüm sonuçlarda normal değerinin altında (<20ng/ml) izlenmiştir. Böylece, sitoloji sonuçları ile vitamin seviyeleri arasında herhangi bir farklılık olmaması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 12: Servikal sitoloji sonuçları ve vitamin seviyeleri (PAP-smear)

	ASCUS Median Mean±st sapma (min-maks)	HSIL Median Mean ±st sapma (min-maks)	LSIL Median Mean ±st sapma (min-maks)	NORMAL Median Mean ±st sapma (min-maks)	P
25-OH VIT D	18,1 (6,4-34,5)	12,7 (4,0-18,9)	14 (5,4-28,0)	14,9 (4,7-40,0)	0,336
VIT B12	294,39 ±102,616 (141-467)	290,67 ±77,4 (216-410)	284,2 ±80,018 (131-492)	291,0 ±91,7 (80-473)	N/A
VIT C	16,5 (8,2-28,7)	14,95 (6,0-25,9)	12,20 (6,0-41,6)	13,35 (3,8-25,6)	0,104
VIT A	55,0 (21,9-103,0)	50,8 (23,8-80,3)	49,6 (21,7-389,5)	66,9 (13,0-166,8)	0,067
VIT E	1,24 (0,87-2,84)	1,38 (0,91-1,84)	1,41 (0,88-11,6)	1,48 (0,60-2,22)	0,199
FOLİK ASİT	5,7 (3,5-14,7)	5,6 (4,0-8,6)	6,2 (3,4-13,0)	7,0 (3,4-18,5)	0,237

Kolposkopi yapıp servikal biyopsi alınan tüm hastaların, histoloji sonuçları ve vitamin seviyelerinin karşılaştırılması ve p değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir. Tüm histoloji sonuçlarında, D vitamini dışındaki tüm vitamin ve anti-oksidanların seviyeleri normal seviyelerde bulunmuştur. Histoloji sonuçları ile sadece D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Normal histoloji sonuçları olan grupta D vitamini normal seviyelerde bulunmuş olup anormal histoloji sonuçları olan grupta ise D vitamini seviyeleri normal değerinin altında (<20ng/ml) bulunmuştur (p 0,01).

Diğer vitamin seviyeleri arasında ise anlamlı ilişki izlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 13: Histoloji sonuçları ve vitamin seviyeleri (kolposkopi)

	HSIL/CIN3 Median Mean ±st sapma (min-maks)	LSIL/CIN1 Median Mean ±st sapma (min-maks)	NORMAL Median Mean ±st sapma (min-maks)	P
25-OH VIT D	12,1 (4,0-26,1)	12,2 (5,4-40,0)	20,1 (5,8-36,2)	0,01
VIT B12	291,76 ±85,99 (154-492)	262,87 ±91,474 (80-460)	305,34 ±86,79 (154-470)	N/A
VIT C	13,0 (6,0-25,9)	13,9 (3,8-28,7)	13,65 (6,0-41,6)	0,484
VIT A	49,65 (20,5-97,4)	65,57 (21,7-166,8)	56,96 (13,0-389,5)	0,107
VIT E	1,40 (0,6-2,37)	1,47 (0,88-2,50)	1,36 (0,73-11,6)	0,271
FOLİK ASİT	6,4 (4,0-17,0)	6,8 (3,4-16,0)	6,1 (3,4-18,5)	0,677

Servikal intraepitelyal lezyonların oluşması üzerine etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla tablo 14'de yer verilen değişkenler öncelikle tek değişkenli Lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonucunda $p < 0,25$ kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir(76). Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenen değişkenler arasından $p < 0,25$ kriterini sağlayan değişkenler; yaş, sigara kullanımı, bekar olunması, multiple partner varlığı, ilk koit yaşı, B12 vitamin düzeyi, 25-OH vit D düzeyi ve HPV persistansı varlığı olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli analizler ve çok değişkenli analize ait analiz sonuçları tablo 14'de sunulmuş olup servikal intraepitelyal lezyonların oluşması üzerine etki ettiği düşünülen risk faktörleri tabloda raporlanmıştır. Analiz sonucunda elde edilen çok değişkenli lojistik regresyon modelinin veriyile uyumlu olduğu (Hosmer and Lemeshow test $p = 0,137$) ve elde edilen lojistik regresyon modelinin de anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Analiz sonucunda BMI düzeyinde gözlenecek olan bir birimlik artışın servikal intraepitelyal lezyonların oluşma riski 1,3 kat arttırdığı belirlenmiştir. Ek olarak sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayan hasta grubuna göre servikal intraepitelyal lezyonların oluşma riski 8,2 kat; bekar olan hasta grubunda ise servikal intraepitelyal lezyonların saptanma riskinin evli olan hasta grubuna göre 5,3 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Multiple partneri olan hastalarda servikal intraepitelyal lezyonların saptanma riskinin 5,3 kat daha yüksek olduğu belirlenirken, ilk koit yaşında gözlenecek olan bir birimlik artışın ise servikal intraepitelyal lezyonların saptanma riskini 1,2 kat arttırdığı saptanmıştır. Ek olarak HPV persistansı gözlenen hasta grubunda HPV persistansı bulunmayan hastalara göre servikal intraepitelyal lezyonların saptanma riskinin 18,5 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı olarak belirlenen B12 vitamin düzeyi ve 25-OH vit D düzeyinin çok değişkenli analizler sonucunda servikal intraepitelyal lezyonların saptanması üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

Tablo 14: Servikal intraepitelyal lezyonların olması üzerine etki eden risk faktörleri

	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli				Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli			
	OR	(%95G.A.)		p	OR	(%95G.A.)		p
		A.S.	Ü.S.			A.S.	Ü.S.	
Yaş (yıl)	1,022	0,979	1,066	0,322				
BMI	1,149	0,993	1,330	0,063	1,339	1	1,794	0,050
Sigara Kullanımı (var)	17,956	6,493	49,657	<0,001	8,213	2,153	31,324	0,002
Medeni Durum (Bekar)	6,200	2,540	15,132	<0,001	5,326	1,249	22,717	0,024
Multiple Partner (var)	6,200	2,540	15,132	<0,001	5,326	1,249	22,717	0,024
Menopoz (Var)	1,226	0,542	2,771	0,625				
Kontrasepsiyon								
• Prezervatif	0,888	0,324	2,439	0,818				
• Yok	0,757	0,269	2,133	0,598				
İlk koit yaşı (yıl)	1,138	1,031	1,257	0,011	1,208	1,006	1,452	0,043
GRAVİDA	1,555	0,703	3,438	0,276				
PARİTE	1,562	0,702	3,474	0,274				
Sistemik Hastalık (Var)	1,056	0,470	2,372	0,896				
B12 Vit	0,996	0,991	1,001	0,087	0,996	0,988	1,004	0,347
25-OH DVİT	0,904	0,855	0,955	<0,001	0,932	0,862	1,008	0,079
C VİT	0,972	0,901	1,05	0,474				
Folik Asit	1,042	0,928	1,170	0,490				
A VİT	0,998	0,989	1,008	0,736				
E VİT	0,920	0,627	1,350	0,671				
HPV persistansı (Var)	16,50	5,559	48,971	<0,001	18,516	3,770	90,941	<0,001
Smear								
• ASCUS	1,705	0,579	5,021	0,333				
• HSIL	>100	0	-	0,999				
• LSIL	1,477	0,567	3,852	0,425				

OR: Odds ratio(odds oranı), GA: Güven aralığı, AS: Alt sınır, ÜS: Üst sınır

Referans Kategorisi: Sigara kullanımı: "kullanmıyor", medeni durum: "evli", multiple partner: "yok", menopoz: "yok", kontrasepsiyon: "koitus interruptus", sistemik hastalık: "yok", HPV persistansı: "yok".

Sigara içen ve içmeyen hastalarda, histoloji sonuçları ile D vitamini seviyesi değerlendirilmiştir. Sonuçları tablo 15'de gösterilmiştir. Sigara içen 45 hastadan 38'inde servikal intraepitelyal lezyon tanısı mevcut olup D vitamini normal değerinin altında (<20 ng/ml) izlenmiştir. 7'sinde ise normal histoloji sonuçları bulunmuştur ve D vitamini normal seviyede izlenmiştir. Sonuç olarak sigara içen, servikal intraepitelyal lezyon tanısı olan hastalarda D vitamini düşük saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p 0,008).

Sigara içmeyen 56 hastanın 13'ünde servikal intraepitelyal lezyon tanısı olup D vitamini normal değerinin altında (<20 ng/ml) izlenmiştir. 43'ünde ise normal histoloji sonuçları bulunmuştur ve D vitamini normal seviyede bulunmuştur. Sonuç olarak, sigara içmeyen servikal intraepitelyal lezyon

tanısı olan hastalarda D vitamini düşük saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p 0,281).

Tablo 15: Sigara faktörü ile histoloji sonuçları ve vit D arasındaki ilişki

Sigara	Histoloji Sonuçları	25-OH Vit D	P
İçen (n:45)	CIN (n:38)	12 (4-29,5)	0,008
	Normal Histoloji (n:7)	20 (12,2-30)	
İçmeyen (n:56)	CIN (n:13)	15 (5,9-40)	0,281
	Normal Histoloji (n:43)	20,2 (5,8-36,2)	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Servikal kanseri önlemek için yapılan tarama programları sayesinde dünya genelinde serviks kanserinin insidans, prevelans, morbidite ve mortalite sonuçlarında gözle görülür azalma izlenmiştir.

Anormal servikal sitoloji sonuçları ve anormal histoloji sonuçları olması durumunda tanı, tedavi ve takip için, servikal intraepitelyal neoplazilerinin doğal seyri ve HPV moleküler patogenezinin bilinmesi, tarama programlarının uygulanması ve HPV aşısı sayesinde kansere karşı önemli başarılar elde edilmiştir.

HPV pozitifliğinin ve persiste enfeksiyon durumunun servikal kansere neden olabileceği bilinen bir durumdur. Folik asitin servikal kansere karşı koruyucu etkisi, DNA hasarının onarımı ve HPV'nin konakçı DNA içerisine entegre olmasının engellenmesi ile ilişkilidir. Folik asit eksikliğinin sonucu olarak bağışıklık sisteminin baskılanması, HPV enfeksiyon riskini arttırmaktadır (77). Diğer çalışmalarda da folik asit yetersiz olması durumunda serviks kanser riskinde artış izlenmiş olup HPV persistansının, kanser için çok önemli rolü olduğu da bilinmektedir. Folik asit eksikliği, enfektif DNA sentezine yol açar (78).

Vitamin B12, DNA sentezi için gerekli olan folik asitin metabolik yolunda

önemli rol oynamaktadır. Folik asit eksikliği, yüksek riskli HPV enfeksiyonu durumunda viral yükü arttırdığı bulunmuştur. Folik asit eksikliği olup HPV tip16 pozitifliği durumunda hastalarda serviks kanseri riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek folik asit düzeylerinin CIN2 ve CIN3 lezyonlarına karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (79).

Vitamin B12 de folik asit gibi yeterli seviyede olduğunda CIN2 ve diğer lezyonlar için koruyucudur. Aynı zamanda anti-oksidan etkilere sahiptir. DNA sentezi ve onarımında, yeterli seviyede olduğunda sorun olmaz ve HPV gibi kanser için önemli risk faktörleri olması durumlarında koruyucu etki sağlar. Eksikliğinde ise yine folik asit eksikliğinde olduğu gibi DNA onarımında problemlere ve hasara neden olarak enfeksiyonlara ve maligniteye karşı hücreleri savunmasız bırakır (80).

HPV tip16 pozitif ve folik asit seviyesi düşük olan hastalar araştırıldığında bu hastalarda servikal intraepitelyal neoplazi sıklığının artmış olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada CIN ve vitamin C arasındaki ilişkiye de bakılmış ve HPV enfeksiyonu ile arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir. Fakat folik asit, vitamin A ve C alımının servikal kanserogeneze karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir (81).

Folik asit seviyesindeki değişikliklerin epitel dokularda neoplastik transformasyon ile ilişkisi araştırılmış, serviks, akciğer, mide, özafagus dokularında bir miktar etki izlense de kesin ilişki sadece kolorektal dokular için saptanmıştır (82). Dhur ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, HPV enfeksiyonu pozitif olsun olmasın folik asit eksikliği servikal intraepitelyal lezyon risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Riboflavin, tiamin, B12 ve folik asit alımının HSIL lezyonlarının gerilemesine veya oluşmasına karşı önemli rolü olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda tiamin, riboflavin, vitamin B12, folik asit takviyelerinin servikal karsinogeneze karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (83).

Yüksek riskli HPV pozitif olan hastalarda folik asit takviyesinin serviks kanserini engellemede rolü olduğu bulunmuştur. Maggini ve ark, HPV testi pozitif olan hastalarda folik asit ve vitamin B12 seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir (84). Benzer bir çalışmada ise ASCUS olan hastalarda folik asit

düzeyinin, normal sitoloji sonuçları olan hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada HPV pozitif olup servikal intraepitelyal lezyonları olan hastalarda folik asit seviyesi, HPV negatif olup servikal intraepitelyal lezyonları olan hastalardan daha düşük bulunmuştur (85).

Normal folik asit ve vitamin B12 seviyelerinin DNA hasarını azalttığı bilinen bir gerçektir. Ek olarak, yüksek folik asit seviyeleri HPV testi negatifliğinde görülmemektedir. Yapılan bir çalışmada, HPV tipleri ile vitamin B12 ve folik asit seviyeleri karşılaştırılmıştır. Vitamin B12 seviyeleri, diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan hastalarda HPV tip 16-18 pozitif olan hastalardan daha düşük olduğu bulunmuş olup folik asit seviyeleri benzer olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, HPV enfeksiyonu, düşük vitamin B12 ve folik asit seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir. Düşük vitamin seviyeleri olan hastalarda, HPV enfeksiyonunun persiste olmasını engellemek için vitamin takviyesi yapılması önerilmektedir (86).

Abike ve ark, folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin serviks dokusunda megaloblastik değişiklikleri ve bağışıklık sisteminde zayıflamayı uyardığını göstermiştir. Bu vitamin seviyelerini düşük olması HPV enfeksiyonunun persiste olmasına neden olmuştur. Vitamin B12 seviyesinin düşük olması, tümör supresor genlerin inhibisyonuna ve protoonkogenlerin aktivasyonuna yol açan DNA hipometilasyonuna neden olabilmektedir (87).

Vitamin B12 seviyesi ile anormal sitoloji ilişkisini inceleyen birçok çalışmada vitamin B12 seviyesinin düşük olmasının anormal sitoloji ile ilişkili olduğu bulunmuştur (88,89). 10,073 hastadan oluşan bir meta-analizde, vitamin B12 takviyesinin ve seviyesinin yüksek olmasının preneoplastik servikal lezyonlara karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (90). 950 hastadan oluşan bir çalışmada ise vitamin B12 ve servikal kanser arasında ilişki değerlendirilmiştir ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır (91). Diğer bir çalışmada yine aynı şekilde vitamin B12 ve servikal kanser arasında bir ilişki bulunamamıştır (92).

Folik asitin nükleik asit sentezi ve DNA metilasyonunda önemli rolü vardır. Seviyesinin düşük olması DNA hasarına ve hasarın onarımının engellenmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, anormal sitoloji

sonuçları veya servikal kanser olan kadınlarda folik asit seviyeleri düşük bulunmuştur (93,94). Folik asit takviyesinin ve seviyesinin yüksek olmasının preneoplastik servikal lezyonlara karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada anormal histoloji sonuçları olan kadınlarda folik asit seviyeleri normal bulunmuştur. Çoğu çalışmada yüksek dereceli servikal lezyonları olan kadınlarda folik asit seviyeleri düşük olduğu bilinmesine rağmen, yapılan çalışmada anlamlı fark bulunamamıştır (95). Çalışmamızda ise vitamin B12 ve folik asit seviyeleri ile anormal sitoloji ve histoloji sonuçları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Vitamin D seviyelerinin <20 ng/ml olması vitamin eksikliği olarak değerlendirilmektedir. Türkiye’de yaklaşık %74.9 oranında 25-OH vit D eksikliği görülmektedir. D vitamini düşüklüğü dünya çapında yaygın bir durum olduğundan, D vitaminin düşük olması servikal intraepitelyal lezyonların riskini artırır diye net bir sonuç söylenememektedir (96).

Makrofajlar, lenfositler, nötrofiller gibi bağışıklık sistemi hücrelerinin çoğunun hücre çekirdeklerinde D vitamini reseptörlerinin bulunması D vitaminin bağışıklık sisteminde önemli rolü olduğunu göstermektedir (3,4). D vitaminin antikanser etkilerinin mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, apoptozis uyarımı, inflamasyon baskılanması, tumor anjiogenezis, metastaz ve invazyonun inhibisyonu şeklinde etkilerinin olduğu bulunmuştur. Kanser tedavisi alan hastalarda D vitamin takviyesinin yararlı etkileri olduğu tedaviye iyi yanıt gösterdiği belirlenmiştir (97).

Prostat kanseri ile 1,25 vit D seviyesi arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada, prostat kanseri tedavisi gören D vitamin seviyesi normal veya yüksek olan hastalarda tedaviye daha iyi yanıt gösterdiği görülmüştür. Düşük olan hastalarda ise D vitamin takviyesi verilerek daha iyi yanıt alındığı saptanmıştır (98).

Kolon kanseri ile D vitaminin anti-inflamatuar etkisi arasındaki ilişki araştırılmış ve düşük D vitamini seviyesi olan hastalarda kolon kanseri ve inflamatuvar bağırsak kanseri gibi inflamatuvar hastalıkları için risk artışı olduğu izlenmiştir. Böylece artan D vitamini takviyelerinin, erken evre karsinogenezis

ya da neoplazi başlangıcı boyunca inflamatuvar cevapları baskılayarak inflamasyon ile ilişkili kolon kanserini önlemede yararlı olduğu görülmüştür (99). Bununla ilgili diğer bir çalışma D vitamini seviyesinin kolon kanserinin gelişmesi ve ilerlemesinde etkili olduğu düşüncesi ile yapılmış ve D vitamini takviyesinin intestinal tümörün gelişmesini baskılamada efektif olduğu izlenmiştir. Pathak ve ark, düşük D vitamini seviye oranları ile beraber kolon kanseri insidansında da artma ve polip rekürrensinde azalma izlendiği, yeterli D vitamini seviyesi olması durumunda kolon kanseri survivinde iyileşmeler olduğunu belirtmişlerdir (100).

Meme kanseri olan hastalarda düşük veya yeterli olan D vitamini seviyesi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada, yeterli D vitamini seviyesi olan hastalarda meme kanseri riskinin düşük olduğu belirlenmiştir. Daha net sonuç için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu ayrıca söylenmiştir (101).

25-OH vit D ile vajinal enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, yeterli D vitamini seviyesinin servikste bazal tabakaya HPV enfeksiyonunun penetrasyonunu engellediği, mukozal bariyeri güçlendirdiği bulunmuş olup, yetersiz seviyede ise HPV enfeksiyonunun tabakaya penetrasyonunu arttırarak enfeksiyonun prevelansının artmasına yol açtığı, böylece virüsün vücuttan klirensinin zorlaştığı saptanmıştır (102).

Sadjo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, D vitamini seviyesinin anormal sitoloji sonuçları olan HPV pozitif kadınlarda, HPV negatif olan kadınlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur (103).

Çalışmamızda da 25-OH vit D seviyelerini, kolposkopi yapıp anormal histoloji sonuçları olan hastalarda normal histoloji sonuçları olan hastalardan daha düşük bulunmuştur.

HPV, hücresel oksidatif stresi arttırarak ve DNA hasarına neden olarak neoplastik değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle anti-oksidanlardan zengin beslenmek HPV enfeksiyonunun persiste olmasına karşı koruyucu olmaktadır. Anti-oksidanlar açısından yapılan çalışmada, anti-oksidanların servikal kanserin ilerlemesine karşı koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (104). Başka bir çalışmada ise vitamin C'nin HPV persistans riskiyle ilişkisi

olmadığı belirtilmiştir (105). Meeker ve ark, vitamin A ve C'den zengin besinlerin HPV pozitif olan kadınlarda daha az tüketildiğini göstermiştir. Anti-oksidanlar açısından zengin beslenmek, HPV enfeksiyonunu engeller ve vücuttan klirensini arttırmaktadır (106).

Vitaminler ve mineraller, vücudun bağışıklık sistemini, cilt ve mukoza bariyerini destekler. Hücrel bağışıklık sistemi ve antikor üretiminde rolü vardır. Vitamin A,C,E, çinko cilt bariyer fonksiyonuna yardım etmektedir. A,B6,B12,C,D,E,folik asit, çinko, demir, bakır, selenyum gibi vitamin ve mineraller bağışıklık hücrelerinin koruyucu aktivitesine katkı sağlamaktadır. C vitamini ve demir hariç hepsinin antikorların üretiminde önemli rolü vardır. Yetersiz alım veya eksikliklerinde bağışıklık sisteminde zayıflamaya yol açar. Bu durum vücudu enfeksiyonlara açık hale getirir (107).

Anal HPV enfeksiyonu ile vitamin A ve E seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, enfeksiyonun anal kansere ilerleme riskinin düşük vitamin seviyeleri olan hastalarda daha fazla olduğu bulunmuştur (108).

HPV enfeksiyonu persiste olan hastalar ile ilgili yapılan çalışmada, vitamin C, E, A'nın koruyucu etkisi olduğu araştırılmış ve servikal lezyonlara karşı, besinle yeterli folik asit, vitamin A, E ve B12 alımlarının koruyucu etkisi gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada yine besinle yeterli alımı olmayan hastalarda HPV enfeksiyonun persiste olma riski daha fazla olduğu bulunmuştur. Vitamin A, kolesterol, trigliserit seviyeleri ile servikal kanser evreleri arasındaki duruma bakılan bir çalışmada ise bu besin değerlerine bu hastalarda daha fazla dikkat edilmesi sonucuna varılmıştır. Servikal kanser riski ile vitamin A ve folik asit eksikliği ile ilgili iki ayrı çalışmada, düşük seviyeleri olan hastalarda risk artışı izlenmiş olup sonuçlar anlamlı bulunmuştur (101-106).

Başka bir çalışmada servikal intraepitelyal neoplazi ve vitamin C ile ilgili yaptıkları çalışmada, artan vitamin C alımı ile neoplazi riskinin azaldığı kesin sonuç için daha fazla çalışmaya gerek olduğu bulunmuştur. Besin alımları ile ilgili benzer bir çalışmada, bol sebze ve meyve tüketiminde viral yükün azaldığı, servikal karsinogenezisin ilerlemesinin önlenmesinde fayda sağladığı bulunmuştur. Anti-oksidan içeriği zengin besinlerin bol tüketimiyle

servikal intraepitelyal lezyonlar arasındaki durum araştırılmış ve HSIL ve LSIL gelişim riskinde anlamlı azalma saptanmıştır Çin'de yapılan çalışmada yine aynı şekilde anti-oksidan (vitamin A,E,C) içeriği zengin besin tüketiminin fazla olduğu hastalarda sigara içenlerde bile invaziv servikal kanser riskinde azalma bulunmuştur. Kore'de yine benzer bir çalışma yapılmış ve antioksidanlardan zengin besin alınımında serviks kanser riskinde azalma saptanmıştır (91-101).

Multivitamin ve multimineralerle ilgili yapılan çalışmada servikal neoplaziler ile vitamin B12, vitamin E, A, C seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış ve bu anti-oksidanların alınımında veya seviyelerinin yeterli olduğu durumda, anti-oksidanların servikal lezyonlara karşı koruyucu rolleri olduğu saptanmıştır (103-105). Çalışmamızda ise vitamin A, E ve C seviyeleri ile anormal sitoloji ve histoloji sonuçları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

- Kolposkopi yapılan hastalardan sadece HPV pozitif olanlar dahil edilmesi nedeniyle hasta sayısında kısıtlılık gerçekleşmiştir.
- HPV tipleri ile arasındaki ilişkiye bakılmamıştır.

Çalışmamızın güçlü yönleri:

- HPV pozitifliği olan hastalarda sitoloji sonuçları ile vitamin seviyeleri arasındaki ilişki gibi benzer konularla ilgili çalışmalar incelenmiştir. Çalışmamız HPV pozitifliği olan hastalarda histopatoloji sonuçları ile vitamin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.
- HPV enfeksiyonunun risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HPV pozitif olan hastalardaki servikal sitolojik ve histolojik değişiklikler ile vitamin seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada araştırılan vitaminlerden sadece D vitamininin düşük olması ile birlikte anormal histolojik bulguların anlamlı olarak arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Vitamin seviyeleri ile anormal sitoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Vücudumuzun bağışıklık sisteminin temel yapıtaşı olan vitaminler ve anti-oksidanlar enfeksiyonlara karşı mücadelede büyük rolleri mevcut olduğu bilinmektedir. HPV enfeksiyonunun vücuttan spontan klirensi için bağışıklık sisteminin güçlü olmasına ihtiyaç vardır. Vitaminlerin bağışıklık sistemi üzerinde önemli rolleri olması nedeniyle gerekli vitaminlerin alınması ile hastalara fayda sağlanabileceği düşünülmüştür. Diğer vitaminler açısından net bir sonuca ulaşmak için daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Usubütün, A., Alemany, L., Küçükali, T., Ayhan, A., Yüce, K., de Sanjosé, S., et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. *International journal of gynecological pathology :official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2009;28(6):541–8.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü web sitesi (Internet). 2018. (Erişim tarihi 10. 09. 2018) Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Is_tatistikleri_2015.pdf.
3. Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune response, and outcome. *Prog Food Nutr Sci*. 1986;10(5):1–65.
4. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007; 98:29-35.
5. Yenigula N N, Yılmaz F, Ayhan I. Can Serum Vitamin B12 and Folate Levels Predict HPV Penetration in Patients with ASCUS. *NUTRITION AND CANCER* 2020.
6. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39:401-18.
7. Siegel, E. M., Craft, N. E., Duarte-Franco, E., Villa, L. L., Franco, E. L., & Giuliano, A. R. Associations between serum carotenoids and tocopherols and type-specific HPV persistence: the Ludwig-McGill cohort study. *International journal of cancer*, 2007;120(3):672–80.
8. Giuliano, A. R., Papenfuss, M., Nour, M., Canfield, L. M., Schneider, A., & Hatch, K. Antioxidant nutrients: associations with persistent human papillomavirus infection. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 1997;6(11):917–23.

9. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papilloma virus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* 2003;348:489-90.
10. Berek & Novak's Gynecology, 16th Edition, 2017;577-8
11. Sankaranarayanan, R., Basu, P., Wesley, R. S., Mahe, C., Keita, N., Mbalawa, et al. & IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *International journal of cancer,* 2004;110(6):907–13.
12. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. *Jeffcoate's Principles of Gynecology,* Seventh International Edition; 2006; 31:409-22.
13. Pagliusi, S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at:www.who.int/vaccine_research 2006.
14. Limpvanuspong, B., Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Khunnarong, J., Thavaramara, T., & Leelahakorn, S. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) from cervical pap smears. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health,* 2008;39(4):737–44.
15. M.Sinan Beksaç, A.Ayhan, D. Kösebay, K.Yüce. *Jinekolojik Onkoloji Kitabı* 2006;1317-1325:1633-44.
16. The 1988 Bethesda system for reporting cervical / vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262-931.
17. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012;120-465.
18. Atasü T., Şahmay S.; *Jinekoloji;* 2001;2:249-178-259.
19. Berek, Jonathan S., and Neville F. Hacker. "Cervical Preinvasive Lesions." *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology,* Wolters Kluwer, Philadelphia 2021.
20. E. J. Mayeaux Jr, J.Thomas Cox, *Modern Kolposkopi.*
21. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, et

- al. Forum Group Members, & Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 2002;287(16):2114–19.
- 22.** Nayar R., David C. Wilbur. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica* 2015;59:121–32.
- 23.** Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*, 2003;348(6):518–27.
- 24.** Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000;723-35.
- 25.** Doorbar JJs. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. 2006;110(5):525-41.
- 26.** Rubin IC, The pathologic diagnosis of incipient carcinoma of the uterus *Am J Obstet NY Schottlandr J, Kermauner F: Zur enntnis des Uterus Karzinoms. 1912, Berlin, Karger. 1910;62:668-10*
- 27.** Sherman ME, Schiffman M, Herrero R. Performance of a semiautomated Pap smear screening system: results of a population based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Cytopatology* 1998;84(5):273-80.
- 28.** Gay J.D, Donaldson LD; Goellner JR. False negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 1985;29:1043-6.
- 29.** Koutsky LA, Holmes KK, Critclow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to HPV infection. *N. Engl J Med* 1992;327:1272.
- 30.** Scott, J. M., Ghanta, V., & Herbert, V. Trouble-free microbiologic serum and red cell folate assays. *The American journal of medical technology*, 1974;40(3):125–34.
- 31.** Coppleson M, Reid B. The etiology squamous carcinoma of the cervix. *ObstetGynecol* 1968;32:432-6
- 32.** Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front*

Biosci.2002;7:641-9

- 33.** Matsukura T, Koi S, Sugase M. Both episomal and integrated forms of human papillomavirus type 16 are involved in invasive cancers. *Virology* 1989;172:63-7211.
- 34.** Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;41-6.
- 35.** Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM . Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer* 2006;120:650-5.
- 36.** Disaia J.Ph I p, Creasman T. William; *Klinik Jinekologjik Onkoloji*: 2003;6:361-633.
- 37.** Moreno, V., Bosch, F. X., Muñoz, N., Meijer, C. J., Shah, K. V., Walboomers, et al. & International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group .Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* (London, England), 2002;359(9312):1085–92.
- 38.** Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23.017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. *International Journal of Cancer* View issue TOC Volume 118, Issue 6. 2006;1481-95.
- 39.** Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Diener-West M, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia *Obstet Gynecol* 2005;105(1):174-81.
- 40.** Hilary J. Powers Interaction among Folate, Riboflavin, Genotype and Cancer with Reference to Colorectal and Cervical Cancer *Journal. Nutrition.* 2005;135: 2960-66.
- 41.** Acladiou, N. N., Sutton, C., Mandal, D., Hopkins, R., Zaklama, M., Kitchener, H. Persistent human papillomavirus infection and smoking

increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *International journal of cancer*, 2002;98(3):435–39.

42. Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, et al. & 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*, 2013;17(5 Suppl 1):1–27.

43. Gage JC, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. Comparison of measurements of human papillomavirus persistence for postcolposcopic surveillance for cervical precancerous lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1668-74.

44. Winer, R. L., Lee, S. K., Hughes, J. P., Adam, D. E., Kiviat, N. B., & Koutsky, L. A. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American journal of epidemiology*, 2003;157(3): 218–26.

45. Moscicki, A. B., Hills, N., Shiboski, S., Powell, K., Jay, N., Hanson, E., et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*, 2001;285(23): 2995–3002.

46. McAllum, B., Sykes, P. H., Sadler, L., Macnab, H., Simcock, B. J., & Mekhail, A. K. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011;205(5): 478.e4787.

47. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009; 113:18.

48. Moscicki, A. B., Schiffman, M., Burchell, A., Albero, G., Giuliano, A. R., Goodman, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*, 2012;30:24–33.

49. Castle, P. E., Fetterman, B., Thomas Cox, J., Shaber, R., Poitras, N., Lorey, T., et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and

human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstetrics and gynecology*, 2010;116(1):76–84.

50. Winer, R. L., Lee, S. K., Hughes, J. P., Adam, D. E., Kiviat, N. B., & Koutsky, L. A. . Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American journal of epidemiology*, 2003;157(3):218–26.

51. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;87:129-32.

52. Wright, T. C., Jr, Massad, L. S., Dunton, C. J., Spitzer, M., Wilkinson, E. J., Solomon, D., & 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference .2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Journal of lower genital tract disease*, 2007;11(4):223–39.

53. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224-9.

54. Richart RM Cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Pathol Ann* 1973; 8:301–28.

55. Gagné HM. Colposcopy of the vagina and vulva. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35:659-69

56. Atasü T, Aydınlı K. Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi. *Jinekolojik Onkoloji* 1996;12:182.

57. Barreth, D., Schepansky, A., Capstick, V., Johnson, G., Steed, H., & Faught, W. Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a result not to be ignored. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 2006;28(12):1095–8.

- 58.** Bostofte, E., Berget, A., Falck Larsen, J., Hjortkjaer Pedersen, P., & Rank, F.. Conization by carbon dioxide laser or cold knife in the treatment of cervical intra-epithelial neoplasia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1986;65(3):199–202.
- 59.** Murdoch JB, Grimshaw RN, Monaghan JM. Loop diathermy excision of the abnormal cervical transformation zone. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:105-11.
- 60.** M.Sinan Beksaç, A.Ayhan, D. Kösebay, K.Yüce. *Jinekolojik Onkoloji Kitabı* 2006;1317-1325:1633-44.
- 61.** Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins 2006;3:1011-27.
- 62.** Piyathilake, C. J., Macaluso, M., Alvarez, R. D., Bell, W. C., Heimbürger, D. C., & Partridge, E. E. Lower risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with high plasma folate and sufficient vitamin B12 in the post-folate fortification era. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 2009;2(7):658–64.
- 63.** Abike, F., Engin, A. B., Dunder, I., Tapisiz, O. L., Aslan, C., & Kutluay, L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2011;284(1):209–14.
- 64.** Hekimsoy, Z., Dinç, G., Kafesçiler, S., Onur, E., Güvenç, Y., Pala, T., et al Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC public health*, 2010;10:782.
- 65.** Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition*.2002;18:47-50.
- 66.** Goodman, M. T., Shvetsov, Y. B., McDuffie, K., Wilkens, L. R., Zhu, X., Franke, A. A., et al. Hawaii cohort study of serum micronutrient concentrations and clearance of incident oncogenic human papillomavirus infection of the cervix. *Cancer research*, 2007;67(12):5987–96.
- 67.** Siegel, E.M, Craft, N.E, et al. Associations between serum carotenoids and tocopherols and type-specific HPV persistence: The Ludwig-McGill cohort study. *Int. J. Cancer* 2007;120:672–80.

- 68.** Giuliano, A. R., Papenfuss, M., Nour, M., Canfield, L. M., Schneider, A., & Hatch, K. Antioxidant nutrients: associations with persistent human papillomavirus infection. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 1997; 6(11):917–23.
- 69.** Cao, D.; Shen, K.; Li, Z.; Xu, Y.; Wu, D. Association between vitamin C Intake and the risk of cervical neoplasia: A meta-analysis. *Nutr. Cancer* 2016;68:48–57.
- 70.** Hwang, J.H.; Lee, J.K.; Kim, T.J.; Kim, M.K. The association between fruit and vegetable consumption and HPV viral load in high-risk HPV-positive women with cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Causes Control*. 2010;21:51-9.
- 71.** Gültekin Murat, “Serviks kanseri tarama programı ulusal standartları.”
- 72.** Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H. *Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji*. Ankara. Medical Network İntraepitelyal serviks,vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-59.
- 73.** Sawaya GF., Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. *Obstet Gynecol*. 1999;94:307-310.
- 74.** W. T. Ann NY Acad Science Cancer and Pregnancy; 2001;943:281-6.
- 75.** Disaia J.Ph I p, Creasman T. William.; *Klinik Jinekolojik Onkoloji*: 2003;6:361-633.
- 76.** Alpar, C. *Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel yöntemler*, 6.basım, Ankara, 2017.
- 77.** Carter, J. J., Koutsky, L. A., Hughes, J. P., Lee, S. K., Kuypers, J., Kiviat, N., et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *The Journal of infectious diseases*, 2000;181(6):1911–9.
- 78.** Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah ~ KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244–65.
- 79.** Chew, G. K., Cruickshank, M. E., Rooney, P. H., Miller, I. D., Parkin, D. E., & Murray, G. I. Human papillomavirus 16 infection in adenocarcinoma of

the cervix. *British journal of cancer*, 2005;93(11):1301-4.

80. Butterworth CE. Jr, Effect of folate on cervical cancer. Synergism among risk factors. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;669(1):293–9.

81. Mason JB, Levesque T. Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention. *Oncology (Basel)*. 1996;10:1727–42.

82. Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune response, and outcome. *Prog Food Nutr Sci*. 1986;10(5):1–65

83. Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci*. 1991;15(1-2):43–60.

84. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007; 98:29–35.

85. Fenech M. Nutrition and genome health. In *Nutrigenomics-opportunities in Asia*. 2007;60:49–65.

86. Piyathilake, C. J., Badiga, S., Paul, P., Vijayaraghavan, K., Vedantham, H., Sudula, M., et al. Indian women with higher serum concentrations of folate and vitamin B12 are significantly less likely to be infected with carcinogenic or high-risk (HR) types of human papillomaviruses (HPVs). *International journal of women's health*, 2010;2:7–12.

87. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490-5.

88. Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull* 1999;55(3):578-92.

89. Yang, J., Yang, A., Wang, Z., Wang, W., Wang, Z., Wang, Y., Wang, et al. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study. *The American journal of clinical nutrition*, 2018;108(5):134–42.

90. Tomita, L. Y., D'Almeida, V., Villa, L. L., Franco, E. L., Cardoso, M. A., & BRINCA Study Group. Polymorphisms in genes involved in folate

metabolism modify the association of dietary and circulating folate and vitamin B-6 with cervical neoplasia. *The Journal of nutrition*, 2013;143(12):2007–14.

91. Flatley, J. E., McNeir, K., Balasubramani, L., Tidy, J., Stuart, E. L., Young, T. A., et al. Folate status and aberrant DNA methylation are associated with HPV infection and cervical pathogenesis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2009;18(10):2782–9.

92. Hernandez, B. Y., McDuffie, K., Wilkens, L. R., Kamemoto, L., & Goodman, M. T. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12. *Cancer causes & control : CCC*, 2003;14(9):859–70.

93. Xiao, S., Tang, Y. S., Kusumanchi, P., Stabler, S. P., Zhang, Y., & Antony, A. C. Folate Deficiency Facilitates Genomic Integration of Human Papillomavirus Type 16 DNA In Vivo in a Novel Mouse Model for Rapid Oncogenic Transformation of Human Keratinocytes. *The Journal of nutrition*, 2018;148(3):389–400.

94. Piyathilake, C. J., Henao, O. L., Macaluso, M., Cornwell, P. E., Meleth, S., Heimburger, D. C., et al. Folate is associated with the natural history of high-risk human papillomaviruses. *Cancer research*, 2004;64(23):8788–93.

95. Badiga, S., Johanning, G. L., Macaluso, M., Azuero, A., Chambers, M. M., Siddiqui, N. R., et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era. *PLoS one*, 2014;9(10):e110093.

96. Goodman LS, Gilman A. *As bases farmacologicas de Terapeutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2004:2112.

97. Higashi-Okai, K., Nagino, H., Yamada, K., & Okai, Y. Antioxidant and prooxidant activities of B group vitamins in lipid peroxidation. *Journal of UOEH*, 2006;28(4):359–68.

98. Fenech M. Micronucleus frequency in human lymphocytes is related to

plasma vitamin B12 and homocysteine. *Mutat Res.* 1999; 428:299–304.

99. Tong, S. Y., Kim, M. K., Lee, J. K., Lee, J. M., Choi, S. W., Friso, S., et al. Common polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with risks of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in women with low serum folate and vitamin B12. *Cancer causes & control: CCC*, 2011;22(1):63–72.

100. Pathak, S., Bajpai, D., Banerjee, A., Bhatla, N., Jain, S. K., Jayaram, H. N., et al. Serum one-carbon metabolites and risk of cervical cancer. *Nutrition and cancer*, 2014;66(5):818–24.

101. Butterworth, C. E., Jr, Hatch, K. D., Soong, S. J., Cole, P., Tamura, T., Sauberlich, H. E., et al. Oral folic acid supplementation for cervical dysplasia: a clinical intervention trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1992;166(3):803–9.

102. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:401-18.

103. Sedjo, R. L., Fowler, B. M., Schneider, A., Henning, S. M., Hatch, K., & Giuliano, A. R. Folate, vitamin B12, and homocysteine status. findings of no relation between human papillomavirus persistence and cervical dysplasia. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2003;19(6):497–502.

104. Bao BY, Hu YC, Ting HJ, Lee YF. Androgen signaling is required for the vitamin D-mediated growth inhibition in human prostate cancer cells. *Oncogene*.2004;23:3350-60.

105. Duthie SJ. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *J Inherit Metab Dis Feb* 2011;34(1):101-9.

106. Meeker, S., Seamons, A., Paik, J., Treuting, P. M., Brabb, T., Grady, W. M., et al. Increased dietary vitamin D suppresses MAPK signaling, colitis, and colon cancer. *Cancer research*, 2014;74(16):4398–408.

107. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*.2014;110:2772-84.

108. Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., de Sanjosé, S., Fakhry, C., Monk, B. J., et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*,2016; 2:16086.

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1	Preinvaziv lezyonların seyri	6
Tablo 2	Papanicolaou sitoloji sınıflandırma sistemi	7
Tablo 3	Servikal sitoloji sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması	9
Tablo 4	Bethesda sistemi 2014	10
Tablo 5	HPV tiplerinin risklere göre sınıflandırılması	11
Tablo 6	ASCCP,ACS,ASCP,ACOG birliklerinin servikal kanser tarama programı için ortak kararları	26
Tablo 7	Hastaların demografik özellikleri	33
Tablo 8	HPV tiplerinin dağılımı	34
Tablo 9	Servikal sitoloji sonuçları	34
Tablo 10	Histoloji sonuçları	35
Tablo 11	Ortalama vitamin seviyeleri	35
Tablo 12	Sitoloji sonuçları ve vitamin seviyeleri	36
Tablo 13	Histoloji sonuçları ve vitamin seviyeleri	37
Tablo 14	Servikal intraepitelyal lezyonların olması üzerine risk faktörleri	42
Tablo 15	Sigara faktörü ile servikal intraepitelyal lezyonlar ve D vitamini arasındaki ilişki	43

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
CIN	Servikal İntreapitelyal Neoplazi
ASCUS	Önemi Belirsiz Atipik Squamöz Hücreler
ASC-H	HSIL dışlanamadığı Atipik Squamöz Hücreler
AGC	Atipik Glandüler Hücreler
HPV	Human Papilloma Virus
LSIL	Düşük Dereceli Servikal İntreapitelyal Neoplazi
HSIL	Yüksek Dereceli Servikal İntreapitelyal Neoplazi

TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde her zaman yanımda olan sayın hocalarımdan, cerrahi becerileri ile örnek olan, tecrübelerini sabırla anlatan ve gösteren en başta tez danışmanım Doç. Dr. Yakup YALÇIN'a, uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri her zaman yanımda olan anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya, eğitim sürecimde çok büyük katkıları olan sevgili Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, sevdiğim obstetriyi daha da aşk ile sevmemi sağlayan sevgili Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, çalışma disiplini ile bana örnek olan sevgili Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU'na, her daim güler yüzlü olan, koşup danışabildiğim sevgili Doç. Dr. Adnan ORHAN'a, öz abim olsa en az bu kadar severim dediğim, her zaman yanımda olan, bir sorunum olduğunda yanına koşabileceğim, her zaman herşeyi danışabileceğim canım abim sevgili hocam Doç. Dr. Kiper ASLAN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Poliklinikte hasta araştırmama yardım eden, en az benim kadar takip edip benimle koşturan hemşirelerimiz sevgili Gülşen YEŞİLOVA, Hanife İZMİRLİ, personelimiz sevgili Şerife DORU'ya, doğumhane'de bilgi ve tecrübelerinden faydalandığımız başebemiz sevgili Gökçen ALADAĞ'a ve diğer tüm saygıdeğer sevgili ebelerimize ve personellerimize, klinik başhemşiremiz sevgili Sayfe AVCIOĞLU BİÇER'e ve diğer tüm hemşirelerimize, klinik personellerimize saygı ve sevgilerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Aşkın Nurseli EDEBALI
24.10.2022

ÖZGEÇMİŞ

01/01/1994 tarihinde Sakarya'da doğdum. İlköğretimimi Sakarya/Akyazı'da Konuralp İlköğretim Okulu'nda ve ortaöğretimimi Sakarya'da Dr.Nuri BAYAR İlköğretim Okulu'nda; lise eğitimimi Sakarya'da Şehit Üsteğmen Selçuk ESEDOĞLU Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında başladığım Bulgaristan/Sofya'da Sofya Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 3 yıl okuduktan sonra 2015 yılında İstanbul'da Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım ve 2018 yılında mezun oldum. 2018 Ekim'de İstanbul'da Arnavutköy Devlet Hastanesi'nde acil serviste pratisyen hekimlik görevime başladım ve 1 ay çalıştım. 2018 Kasım'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.