

T. C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.

**NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT
LENFOSİT ORANININ KOLPOSKOPİK BULGULAR İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞÜKRİYE KARACA

DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ DERYA KILIÇ

DENİZLİ 2020

T. C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.

**NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT
LENFOSİT ORANININ KOLPOSKOPİK BULGULAR İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞÜKRİYE KARACA

DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ DERYA KILIÇ

DENİZLİ 2020

TEZ ONAYI

Dr. Öğr. Üyesi Derya Kılıç danışmanlığında Dr. Şükriye Karaca tarafından yapılan “Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Trombosit Lenfosit Oranının Kolposkopik Bulgular İle İlişkisi” başlıklı tez çalışması 01/06/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

PAÜ Eđt. Üy. ve Arş. Hast.
Yrd. Doç. Dr. Derya KILIÇ
Kadın Hast. ve Doğum Uzm.
Dip. No: 15220
Dip. Tes. No: 105230

ÜYE:

PAÜ Eđt. Üy. ve Arş. Hast.
Doç. Dr. Ferit Tolga GÜLER
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzm.
Dip. Tes. No: 100649
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Prof. Dr. Hasan YAKSEL
Dip. Tes. No: 99852
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı

ÜYE:

İmza

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

01/06/2020

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI
Prof. Dr. Osman AİFTA:

III

TEŞEKKÜR

Tezimin yapım aşamasında beni yalnız bırakmayan, güler yüzüyle ve sabrıyla her zaman yanımda olan, yol göstericiliği sayesinde bu çalışmayı tamamlayabildiğim hocam Dr. Öğr. Üyesi Derya KILIÇ'a ve bu çalışmaya emeğini ve deneyimlerini veren hocam Doç.Dr. Ömer Tolga GÜLER'e;

Asistanlık eğitimim boyunca hem mesleki hem hayat tecrübelerini, desteklerini benden esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, mesleğimi bana sevdiren bölüm hocalarımız Sayın Prof. Dr. Babür KALELİ'ye, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ'a, Prof. Dr. Veysel FENKÇİ'ye, Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Cihan KABUKÇU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Ümit ÇABUŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Soner GÖK'e;

Bana karşı sabır ve anlayışlarını hiç esirgemeyen kıymetli kıdemlilerim Dr. Onur TÜRKMEN'e, Dr. Nilhan ÖZTÜRK'e, Dr. Rıfat ŞENER'e;

Bölümde birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ekrem ÇİFTÇİ'ye, Dr. Elif AVŞAROĞLU'na, Dr. Mübetcel OCAK TURGUT'a, Dr.Gülşah ÇETİNDARI'ya, Dr. Ertan KARAMAN'a, Dr. Deniz Aydın CEYLAN'a;

Nöbetlerimin neşesi, destekleri ve anaçlıklarıyla her zaman yanımda olan başta Muhteber GÜRSOY, Sultan ŞİMŞEK, Seher KONAKÇI olmak üzere diğer tüm hemşire ve personel ablalarım ve arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim, varlıklarıyla bana güç veren en kıymetlilerim canım annem, canım babam, canım kardeşime;

Hayatın bana getirdiği en güzel armağanım, can yoldaşım sevgili eşim EREN'e, yürekten sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Şükriye KARACA
DENİZLİ, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	IX
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	25
SONUÇLAR.....	30
KAYNAKLAR.....	31

KISALTMALAR

NLO: Nötrofil lenfosit oranı

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

TLO: Trombosit lenfosit oranı

PLR: Trombosit lenfosit oranı

ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (önemi belirlenemeyen anormal yassı epitel hücreleri)

ASC-H: Atypical Squamous Cells-can not exclude

HSIL :(yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri)

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasia (servikal intraepitelyal neoplazi)

CIS: Carsinoma In Situ (karsinoma in situ)

HPV: Human Papillomavirus

HSIL: High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (yüksek dereceli yassı epitel lezyonları)

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü)

LSIL: Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions (düşük dereceli yassı epitel lezyonları)

PAP: Papanicolaou

SKB: Skuamokolumnar Bileşke

ORF: Açık okuma çerçevesi

LCR: Uzun kontrol bölgesi

APACHE 2: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment

MPV: Ortalama trombosit hacmi

PCT: Prokalsitonin

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

LNM: Lenf nodu metastazı

RFS: Rekürrensiz sağkalım

PFS: Progresyonsuz sağkalım

OS: Genel sağkalım

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1	Uterus ve serviks anatomisi.....	3
Şekil-2	Kolumnar hücreler.....	4
Şekil-3	Çok katlı skuamöz epitel.....	4
Şekil-4	Skuamöz metaplastik epitelin gelişimi.....	5
Şekil-5	Kolposkopi ile serviks muayenesi.....	7
Şekil-6	Transformasyon zonu.....	7
Şekil-7	Transformasyon zonu tipleri.....	8
Şekil-8	Skuamokolumnar bileşke (SKB) yerleşimi.....	9
Şekil-9	HPV genomu.....	12
Şekil-10	Virionların ekspresyonu ve epitel yüzeyine dökülmesi.....	12
Şekil-11	Onkogenik HPV patogenezi.....	13
Şekil-12	Servikal premalign lezyonların sitolojik ve histolojik sınıflandırması.....	15
Şekil-13	Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırılması.....	16

ÖZET

Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Trombosit Lenfosit Oranının Kolposkopik Bulgular İle İlişkisi

Dr. Şükriye Karaca

Çalışmamızda Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yüksek riskli HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopik incelemesi yapılan hastalar taranmış olup; klinik özellikleri ve bulguları, sosyodemografik özellikleri ve kolposkopi sonuçlarına dosya bilgilerinden ve elektronik veri tabanından ulaşılmıştır. Çalışma kapsamında sistemik inflamasyon ve immün sistemle ilgili olduğu düşünülen nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeylerinin kolposkopik değerlendirme sonuçları ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışma kriterlerini sağlayan toplamda 133 hasta analize dahil edildi ve bu hastalar kolposkopik bulguları normal olgular ve yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (HSIL) saptanan olgular olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Çalışmamızda HSIL grubu ve kontrol grubu arasında yaş, sigara kullanımı, menapozal durum, parite, seksüel partner sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. HSIL grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NLO değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte HSIL grubu ile kontrol grubu arasında TLO ve MPV değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde NLO, TLO ve MPV düzeylerinin yüksek dereceli servikal lezyon gelişimi ve prognozu ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bildiğimiz kadarı ile literatürde yüksek dereceli servikal lezyonlar üzerinde yürütülmüş benzer bir çalışma mevcut değildir. Sistemik inflamatuvar ve immün sürecin yüksek riskli HPV pozitif hastalarda, HSIL gelişimi ve HSIL prognozu açısından önemi olup olmadığını araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: HPV, servikal kanser, HSIL, NLO, TLO, MPV

SUMMARY

The Relationship Between Neutrophil Lymphocyte Rate and Platelet Lymphocyte Rate

with Colposcopic Findings

Dr. Şükriye Karaca

Patients who underwent colposcopic examination due to high-risk HPV positivity at Pamukkale University Faculty of Medicine; Department of Obstetrics and Gynecology between January 2018 and January 2020 were reviewed in this study. Clinical features and findings, sociodemographic features and colposcopy results were obtained from file archive and electronic database of the hospital. Within the scope of the study, the relationship between ‘neutrophil lymphocyte ratio (NLO), platelet lymphocyte ratio (TLO) and mean platelet volume (MPV) levels’ which are thought to be related to the systemic inflammation and immune system, and colposcopic evaluation results were evaluated. A total of 133 patients who met the inclusion criteria were included in the analysis, and these patients were divided into two groups as control group with normal colposcopic findings and high grade cervical intraepithelial neoplasia (HSIL) group with confirmed HSIL diagnoses.

In our study, there was no statistically significant difference between the HSIL group and the control group in terms of age, smoking, menopausal status, parity, and number of sexual partners. Comparing HSIL group with control group, NLO values were found to be statistically higher than control group. However, no statistically significant difference was found between the HSIL group and the control group in terms of TLO and MPV values.

There are few studies in the literature that examine the relationship of NLO, TLO and MPV levels with high-grade cervical lesion development and prognosis. To the best of our knowledge, there is no similar study in the literature on high-grade cervical lesions. Further studies are needed to investigate whether systemic inflammatory and immune processes are important for HSIL development and HSIL prognosis in high-risk HPV positive patients.

Key words: HPV, cervical cancer, HSIL, NLR, PLR, MPV

GİRİŞ

Servikal kanser en sık görülen ve mortalitesi en yüksek 4. kadın kanseri olmakla beraber gerek tarama stratejileri gerekse aşılama programları ile önlenabilir kanser türleri arasında yer almaktadır (1). Servikal kanser taramalarındaki hedef kansere progresyondan önce yer alan yüksek dereceli servikal neoplazileri yakalamaktır (2). Bu hastaların tedavi ve takip sürecinde kullanılabilecek kolay biyobelirteçler hem prognostik öneme sahip olabilir hem de tedavi yaklaşımlarını değiştirebilir.

Lökosit, nötrofil ve platelet seviyelerindeki değişiklikleri içeren hematolojik parametreler sistemik inflamasyonun bulgularıdır (2). Bununla birlikte immun sistemin ve kronik inflamasyonun da birer göstergesidir. HPV enfeksiyonunun servikal neoplazilere ve kansere progresyonu sürecinde selüler düzeydeki sitokin düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Aynı zamanda nötrofil migrasyonunun ise anti-tümör aktivitesi olan tüm organlar için immün yanıtta temel rollerde yol aldığı bilinmektedir (4). Servikal neoplazi sürecinde ise inflamasyon-immun sistem ilişkisi mevcudiyeti net olarak tanımlanamıştır.

İnflamasyon ve immun sistemin kompleks yapısını bazı açılardan bizlere yansıtan birçok belirteç olmakla beraber hematolojik parametreler ulaşması oldukça kolay ve temel belirteçler arasında yer almaktadır (5). Nitekim Nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) birçok kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar hastalık ve malignitelerde prognozla ilişkili olabilecekleri gösterilmiştir (2, 5, 6, 7).

NLO, TLO ve MPV oranları bu amaçlarla sıklıkla kullanılmakla birlikte yüksek riskli HPV pozitif hastalarda yüksek dereceli servikal lezyonu olan ve olmayan gruplarda değerlerini araştıran yeteri kadar çalışma mevcut değildir (8, 9). Burdan yola çıkarak biz çalışmamızda, yüksek riskli HPV pozitif hastalarda yüksek dereceli servikal neoplazisi olan hastalar ve kolposkopik bulgusu normal olan hastalar arasında NLO, TLO ve MPV açısından anlamlı farklılık olup olmadığını araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Serviks kanseri dünya çapında tahmini 570000 yeni vaka ve 2018'de 311000 ölümle hem insidans hem mortalite açısından en sık görülen dördüncü kanserdir (10). Ülkemizde ise GLOBOCAN 2018 verilerine göre 2356 yeni vaka, tüm yaşlarda beş yıllık prevalansta 6683 vaka saptanmıştır. Bunların 1280'i ölümle sonuçlanmıştır. Bu oran ülkemizde görülen ölümle sonuçlanan tüm kanserlerin %1.1'ine tekabül etmektedir (11). Serviks kanseri ve servikal preinvaziv lezyonlarla ilgili belirtilen risk faktörleri; oral kontraseptif kullanımı, sigara içimi, multiparite, multipartner öyküsü, erken yasta ilk cinsel ilişki, ırk, immünsupresyon, HPV enfeksiyonudur (12).

George N. Papanicolaou adlı bir doktor-bilim adamı, 1940'larda Pap testini geliştirdi ve bu test serviks kanserine bağlı mortalite ve morbiditedeki düşüşten büyük oranda sorumludur. Papanicolaou, ilk olarak gine domuzlarının oositlerini araştırdı sonrasında gine domuzlarından oosit alımı için uygun zamanı öngören bir vajinal smear geliştirdi. Buradan, insan deneklerin vajinal kazımlarını incelemeye başladı ve bu vajinal kazımalarda servikal karsinoma ait malign hücrelerin tespit edilebileceğini belirledi. Bu bulgular 1928'de Michigan'daki konferansta sunuldu. Jinekolog ve patolog Dr. Herbert Traut ile birlikte, vajinal hücresel smearler ile serviksin karsinoması arasında bir ilişki buldular ve bu bulgular Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Dergisi, 1942'de "Uterus karsinomunda vajinal smearlerin tanısal değeri" başlıklı bir makalede yayınlandı. Günümüzde en etkili, ucuz ve basit servikal kanser tarama yöntemidir. Pap testinin kabulünden sonra rahim ağzı kanseri insidansında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (13).

Genital HPV enfeksiyonları ve rahim ağzı kanseri arasındaki bağlantı ilk olarak 1980'lerin başında bir Alman virolog olan Harold zur Hausen tarafından gösterilmiştir. HPV ile servikal skuamöz hücreli karsinom arasındaki ilişkinin büyüklüğü, sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiye göre daha yüksektir. 40 yaşından küçük kadınlarda, adenokarsinomların %89'unda HPV mevcut iken, 60 yaş ve üzerindeki kadınlarda HPV sadece % 43 oranında gözlemlendi (14).

SERVİKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Serviks, uterusun fibromusküler yapıda alt bölümüdür. Silindirik ya da konik şekilli olup 3-4 cm uzunluğunda ve 2,5 cm çapındadır. Vajinaya orificium externa ile açılır. Serviksin boyutları ve şekli yaşa, doğum sayısına göre farklılık gösterir. Nulliparlarda eksternal os, küçük yuvarlak bir açıklık şeklindedir. Serviksin eksternal osa doğru olan kısmına ektoserviks

denir. Spekulum muayenesi ile görülebilen kısım burasıdır. Eksternal osun proksimalindeki kısma ise endoserviks denir. Eksternal ve internal os arasında bulunan ve uterin kavite ve vajen arasındaki açıklığa endoservikal kanal denilir. Uzunluğu ve eni yaşa, hormonal duruma göre değişir. Reprodüktif dönemde en geniş halindedir. Çocukluklarda 2:1 olan serviksin uterin korpusa oranı, gelişme döneminde 5:1 olarak artar. Matür uterus 1:3; paröz uterus 1:4 olabilmektedir (15).

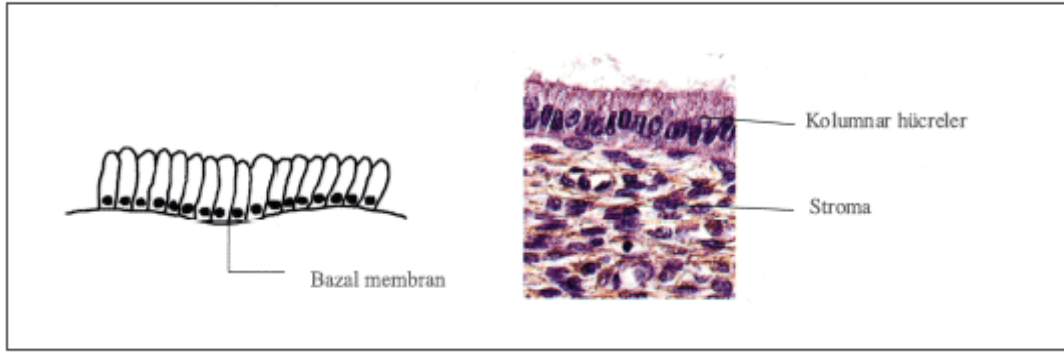
Vajinal kavitede serviksi çevreleyen boşluğa vajinal forniks adı verilir. Endoserviks sinir açısından oldukça zengin, ektoservikte ise sinir noktaları azdır. Bu nedenle biyopsi, elektrokoagülasyon, kriyoterapi gibi işlemler bazı hastalar tarafından anestezişiz tolere edilebilir. Endoserviks sempatik ve parasempatik lifler açısından daha zengindir ve bu sebeple de dilatasyon ve küretaj esnasında vasovagal reaksiyon gelişebilir. (Şekil-1)



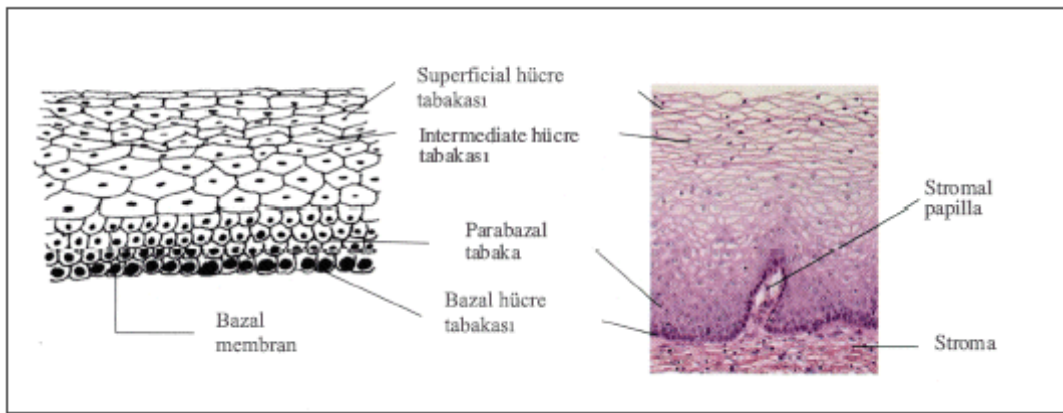
Şekil-1 : Uterus ve serviks anatomisi

İntrauterin hayatta 6-7. haftalarda müllerian kanal birleşmesi sonucu alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yapar. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitel ile döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epitel metaplazi ile skuamoz epitel dönüşür (16).

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitel. Skuamoz epitel ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, hücre tabakasından oluşur. İncelemlerle soluk pembe renkli görünür. Koyu boyanan, büyük çekirdekli ve küçük sitoplazmalı, yuvarlak bazal hücrelerden oluşan tek tabakalı bir bazal membran içerir. (Şekil-2 ve Şekil-3)



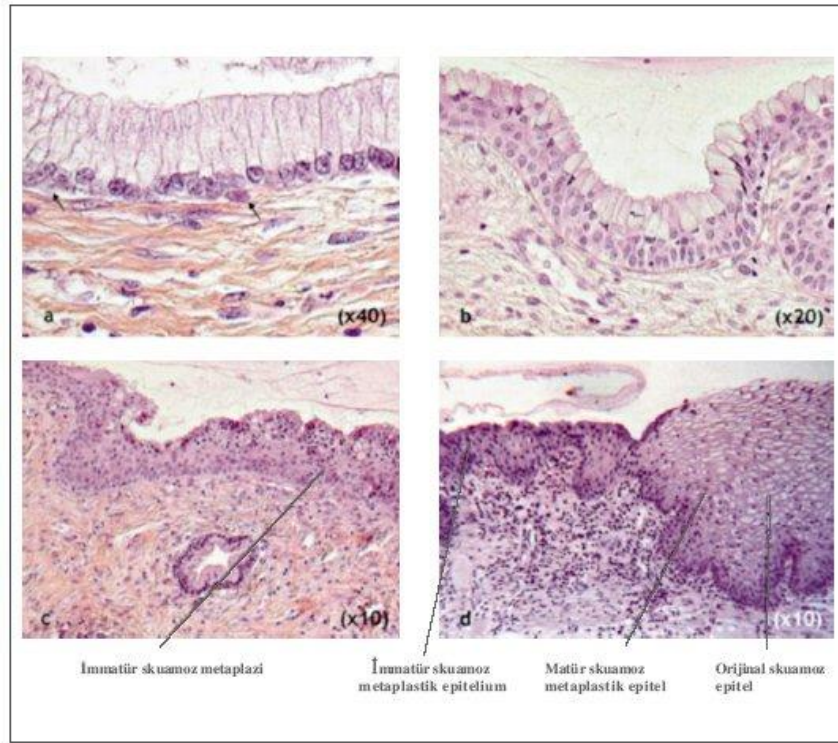
Şekil-2: Kolumnar hücreler



Şekil-3: Çok katlı skuamöz epitel

Endoservikse ait silindirik epitelin bitip, ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yere skuamokolumnar bileşke (SKB) denir. Bu bölge puberte, hamilelik, menopo ve hormonal durumlara yanıt veren dinamik bir yerdir. Yeni doğanlarda SKB ektoservikse yerleşir. Reprodüktif dönemde, östrojen üretimi ile birlikte vajinal epitelin glikojenle dolması sağlanır. Laktobasillerin glikojene etki etmeleriyle pH değişimleri olur ve asidite yönünde kayma oluşur. Yassı epitel metaplazisinin gelişiminde serviks ortamındaki asiditenin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Vajendeki fizyolojik laktobasiller pH'ı değiştirir, skuamokolumnar rezerv hücrelerinin metaplaziye geçişini uyarır. (17 ve 18).

Metaplazi, orijinal SKB'nin iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasına neden olur. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde (reprodüktif dönem, gebelik sonrası) onkojenlerle karşılaşma (özellikle HPV) servikal premalign lezyonların gelişmesinde önemlidir. Serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ı bu bölgeden oluşur. (19 -20-21) (Şekil-4)



Şekil-4: Skuamöz metaplastik epitelin gelişimi

- Oklar subkolumnar rezerv hücrelerini göstermektedir.
- Rezerv hücreleri üstteki kolumnar epitel tabakasının iki sıra halinde rezerv hücre hiperplazisi oluşturmak için çoğalırlar.
- Rezerv hücreleri immatür skuamöz metaplastik epitel oluşturmak için çoğalmaya devam eder ve farklılaşırlar. Glikojen yapımı belirtisi yok.
- Matür skuamöz metaplastik epitel orijinal skuamöz epitelden ayrılamaz.

SERVİKS MUAYENESİ

Kolposkopi

Eksizyonel tanılar, çoğu durumda kolposkopik biyopsiye dayanan, histolojik bir tanı koymanın yararını sağlar. Kolposkopinin ortaya çıkışı Almanya’da 1920’lerin başındadır. Hans Hinselmann ilk kez 1925 yılında in vivo servikal lezyonları değerlendirmek amacıyla tanımlamıştır. İlk zamanlarda serviksin ekarte edilmesi ve mikroskop altında muayenesi yapıldı. O zaman, kitle “bir güvercin yumurtasının büyüklüğü” kadar ise ‘erken serviks kanseri’ tanısı kabul edildi. 1925’te Avusturyalı histolog Walter Schiller, displastik ve neoplastik dokularda glikojen olmadığını gözlemledi. Bu nedenle, bir iyot çözeltisiyle dokuların lekelenmesinin, iyot bağlayıcı glikojen içermeyen dokuları vurgulayacağını öne sürdü. Fransız doktor Jean Guillaume Auguste Lugol tarafından geliştirilen iyot çözeltisini seçti. 1938’de Hinselmann, Lugol’un iyot ve asetik asidini kolposkopi prosedürüne dahil etti

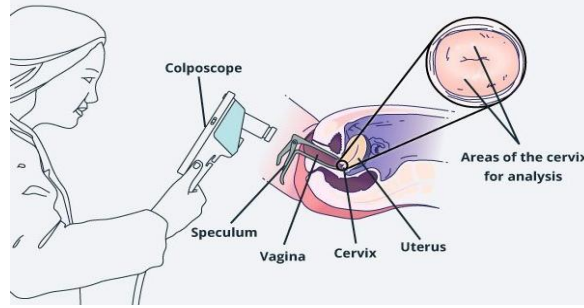
ve görünürlüğü arttırdı. Bu yöntemle rahim ağzı kanseri odaklarının çok daha küçük olduğunu tespit edebildi. Topikal çözeltilerin uygulanmasından sonra epitelyal değişiklikleri değerlendirebilen (günümüzde bilinen elementleri içeren ilk kolposkop) doğrudan aydınlatmalı bir mikroskop hazırlamak, 1949 yılına kadar sürdü. (22)

Kolposkop parlak ışıktaki serviksin 6-40 defa büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal kolposkopinin amacı; vajende, ektoservikte, transformasyon zonunda ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz servikal lezyonların varlığının araştırılması ve anormal Pap smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir. Tekrarlayan ASC-US veya yüksek riskli HPV ile birlikte ASC-US raporlanmış smear, altı ay arayla 2 kez LSIL ya da hafif diskaryoz yani sınırda değişikliklerin olduğu smear varlığında, HSIL, smearda glandüler lezyon, özellikle şiddetli glandüler atipi, adenokarsinoma in situ varlığında, invaziv kanser şüphesi olan smear varlığında, metroraji veya postkoital kanama, daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi varlığında kolposkopi endikedir.

Kolposkopi işleminden önce hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem incelendikten sonra, serviksi tamamen ortaya koyacak tarzda spekulum vajinaya yerleştirilir. Serviks incelenir, gerekli görülür ise smear tekrarlanır. Sonrasında iki farklı teknik ile incelemeye devam edilir. Klasik veya uzun kolposkopi tekniği; ilk tanımlanan ve en çok kullanılan tekniktir. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir. Mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra, %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir. Ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir. Bu aşamadan sonra serviks ve üst vajinaya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu, anormal epitel hücrelerini glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen, iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller pozitif), iyodu tutan, koyu kahverengi boyanan bölgeler ise iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir. Başka bir teknik salin tekniğinde ise; asetik asit ve Schiller solüsyonunun subepitelial damar yapısını gizlemesi nedeni ile servikse asetik asit yerine tuzlu su uygulanmakta, yeşil filtre kullanımı ile de kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır. (23)

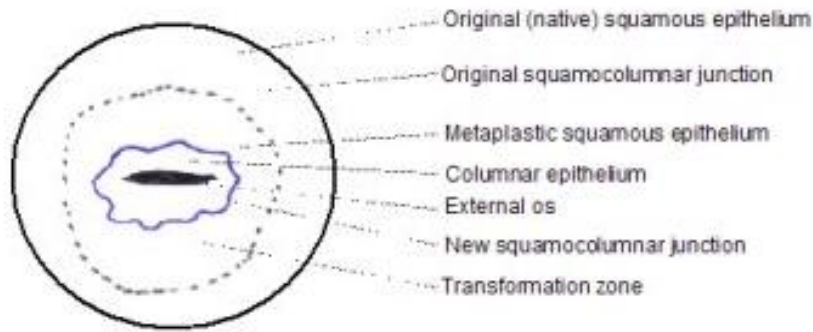
Serviks kanseri genellikle transformasyon zonu adı verilen mukoza halkasından kaynaklanır. Bu transformasyon zonu doğal halinde genellikle gri ya da kırmızıdır. Kuru bir

spançla serviks ve vajeni temizledikten sonra kolposkopik gözlem genellikle, düzenli dallanma damarlarını, servikal bezlerin açıklıklarını ve nabothi bezlerini gösterecektir. Bu yapıların tümü asetik asit uygulandıktan sonra daha net görülebilir (Şekil-5).



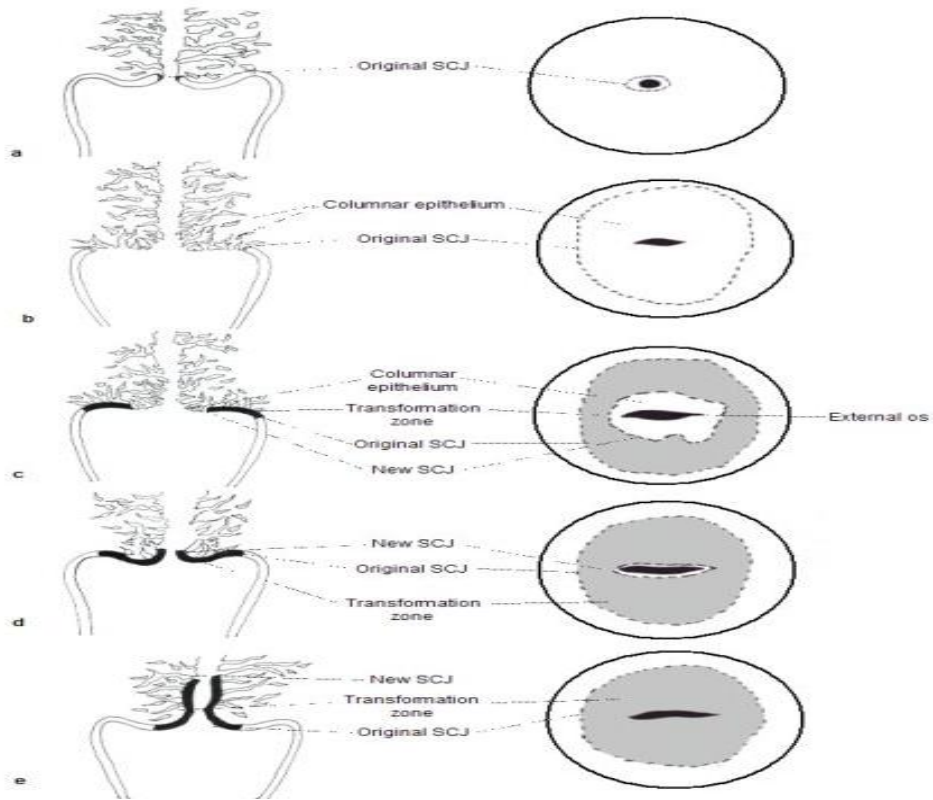
Şekil-5: Kolposkopi ile serviks muayenesi

Skumöz ve kolumnar epitel arasındaki sınırın belirlenmesi, transformasyon bölgesinin tip 1, 2 veya 3 olarak sınıflandırılması için ön koşuldur. Skumöz ve kolumnar epitel arasındaki sınır, transformasyon zonunu oluşturur (Şekil-6). “Tamamen görünür”, “kısmen görünür”, hatta “görünmez” olabilir. Eğer transformasyon zonu 1 veya 2 mevcutsa, skumöz ve kolumnar epitel arasındaki sınır tamamen görülebilir olacaktır. Bir transformasyon zonu tamamen ektoservikal olduğunda tip 1 olarak sınıflandırılır (endoservikal kısmı olmadan). Tip 2 ve 3 transformasyon bölgeleri her zaman bir endoservikal kısma sahiptir, yani bunlarda skumöz ve kolumnar epitel arasındaki sınır servikal kanala uzanır. Transformasyon zonu tamamen görünüyorsa tip 2 dönüşüm bölgesi olarak; ek enstrümanlar yardımıyla bile görünmüyorsa tip 3 olarak sınıflandırılır. Bu durumda, kolposkopi yalnızca transformasyon bölgesinin görünür kısmı hakkında bilgi sağlayabilir. (Şekil-7)

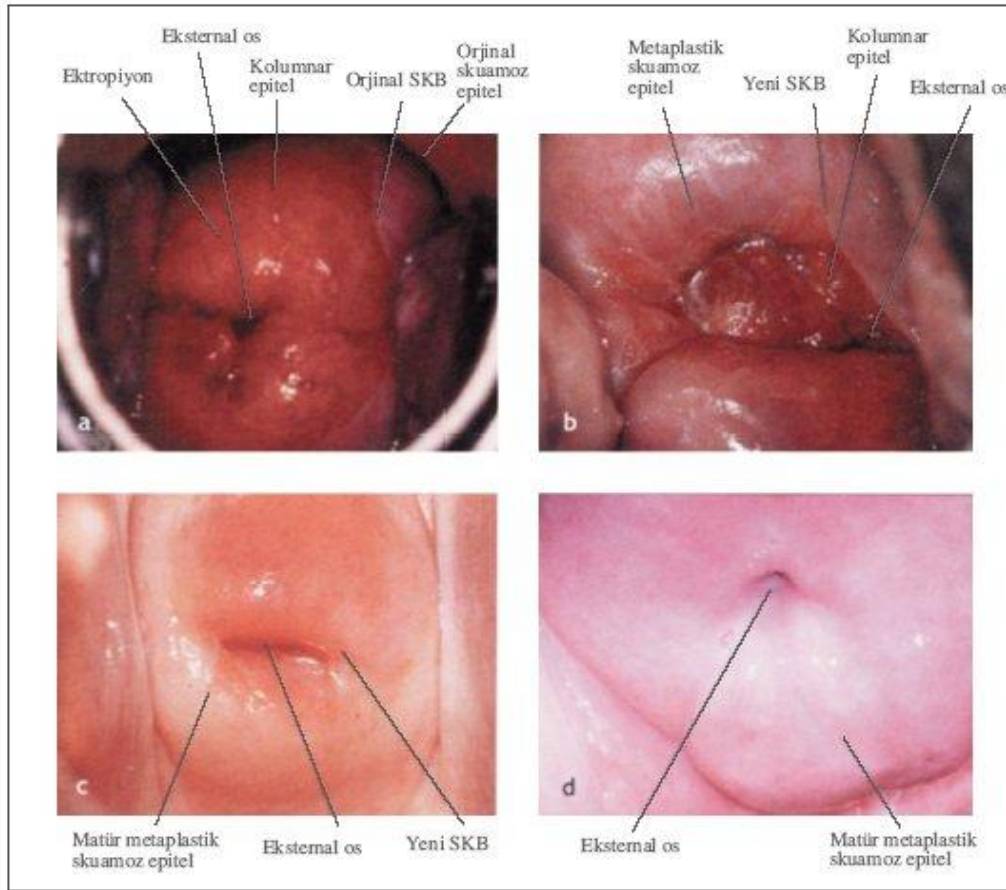


Şekil-6: Transformasyon zonu

Kansere duyarlı transformasyon bölgesinin pozisyonu dinamikdir, yıllar geçtikçe endoservikal kanala doğru ilerleyen tabakalı skuamöz epitel mukus üreten glandüler epitelinin yerini almaktadır. (Şekil-7 ve Şekil-8) (24 ve 25)



Şekil-7: Transformasyon zonu tipleri (a ve b: yok, c: Tip1, d:Tip2, e:Tip3)



Şekil-8: Skuamokolumnar bileşke (SKB) yerleşimi

- a) Erken reproduktif yaş grubunda genç bir kadında SKB. Eksternal ostan uzakta yer almaktadır.
- b) Yeni SKB 30 yaşlarındaki kadında eksternal os yaklaşmıştır. %5 asetik asitle boyandığında beyaz çizgi halinde görülür.
- c) Perimenopozal kadında yeni SKB eksternal ostadır.(Tip 2 transformasyon zonu)
- d) Postmenopozal kadında yeni SKB görülemiyor, endoservikse çekilmiş. Matür metaplastik skuamöz epitel ektoserviksi kaplıyor. (Tip 3 transformasyon zonu)

TANI YÖNTEMLERİ

Leep

Serviksin prekanseröz lezyonlarının ayaktan/günübirlik tedavisinde loop elektro-cerrahi eksizyonel prosedür (LEEP) etkili bir tanı ve tedavi yöntemidir. Teknik olarak kolay uygulanması ve ucuz olması nedeniyle kullanımı yaygındır, cold knife konizasyona göre daha sık kullanılır. LEEP ofis tedavisine uygun olma avantajına sahipken, cold knife konizasyon tedavisi genel anestezi altında ameliyathane koşullarında gerçekleştirilir. Günümüzde CIN 2-3 lezyonlarının eradikasyonunda etkinliği belirlenmiş bir tekniktir. Tedavideki başarısı %60 ile %95 arasında değişmektedir. Erken dönem komplikasyonlar içinde en sık kanama,

postoperatif ağrı ve enfeksiyon vardır. Uzun dönemde ise servikal stenoz, stenoza bağlı dismenore-hipomenore, servikal yetmezlik ve erken doğum riskinde artış görülebilmektedir. (26-27-28-29)

LEEP için gerekli ekipmanlar; bir elektrocerrahi jeneratörü, duman tahliyesi için aspirasyon katateri ve çeşitli ebatlarda looplardır. İşlemin etkili olması için hasta sisteme geri dönüş elektrodu ile topraklanmalıdır. Hastalar öncelikle hastalığın yayılımını değerlendirmek ve tedaviyi planlamak için kolposkopik muayeneye tabi tutulur (Şekil-5). Asetik asitle boyamaya ilaveten, lezyonu tanımlamak için ek olarak lugol çözeltisi de kullanılabilir. Lokal anestezi intraservikal ve paraservikal vazokonstrüktif ajan enjeksiyonuyla sağlanır. Bu ajanlar aynı zamanda kanama miktarını en aza indirdikleri için önemlidir. Asetowhite boyanan alana göre uygun loop boyutu seçilir ve makroskobik olarak patolojik serviks alanı çıkarılır. Bu yaklaşımın amacı servikal dokunun çıkarılmasını en aza indirmek ve tüm hastalığı tedavi etmektir. Sonrasında klinik numuneyi doğru patolojik değerlendirme için mümkün olan en iyi şekilde yönlendirmek (saat yönünde değerlendirerek) önemlidir. Servikal doku alındıktan sonra, rahim ağzının tabanı koterize edilir. Servikal kanal koterizasyonu en aza indirilirse, servikal stenoz şansının azaldığına dair iyi kanıtlar vardır (30).

Soğuk Bıçak Konizasyon (CKC)

CKC genel anestezi ile ameliyathanede gerçekleştirilir. Vajene spekulum yerleştirilir; rahim ağzının ön dudağı tenakulum ile tutulur. Saat 10, 15, saat 8 ve saat 10'da servikse 10 cc ila 15 cc seyreltik vazopressin enjekte edilir, blanching görülecektir. Açılı bir bistüri, transformasyon zonunun dışında saat ikiden başlayarak kesmek için kullanılır. Lezyon ve transformasyon bölgesini içermek için çevresel olarak bir jigsaw kesme tekniği uygulanır. Açılı bıçak koni numunesini oluşturur ve çevresel eksizyondan sonra koninin tabanı mayo makasıyla eksize edilir. Daha sonra 40 W bilyalı elektrotta Bovie koter ile hemostaz yapılır veya koni yatağı için sütür kullanılabilir. Koni çıkarıldıktan sonra, patoloğa işaretlemek için saat 12 pozisyonunda bir sütür yerleştirilir. (31)

Genel olarak CKC numuneleri leep e göre daha büyük olma eğilimindedir ve kanalın ortalama derinliği yaklaşık 2 cm'dir. Örneklerin daha büyük olması nedeniyle, bu işlemde geçen kadınlarda erken doğum eyleminde artış olduğu gösterilmiştir. Yüksek dereceli lezyonların tedavisinde en sık kullanılır (30).

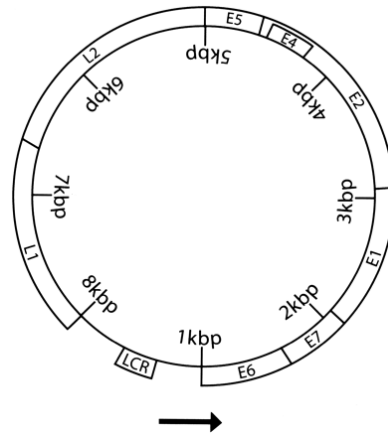
EPİDEMİYOLOJİ

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonu dünya çapında en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Yaşamları boyunca her iki cinsiyetten de koit pozitif olan bireyler en az bir tip HPV ile enfekte olmaktadır. İnsan papilloma virüsü tip 16 ve 18, tüm rahim ağzı kanserinin yaklaşık %70'ini oluşturur. Tip 16, insan papilloma virüsü enfeksiyonu olan kadınların yaklaşık %24'ünde tespit edilmiştir; tip 18, yaklaşık %9 oranında tespit edilmiştir.

Anogenital HPV enfeksiyonları, esas olarak cilt-cilt veya mukozadan mukozaya temas yoluyla bulaşır. Erkeklerle sıklıkla aynı anda birçok HPV tipi de bulaştırılır, bu da cinsel ilişkide aynı anda birkaç tipin bulaşabileceğini gösterir. Tipinden bağımsız olarak, enfekte viral partiküller bazal tabakadaki germinal hücrelere, muhtemelen minik gözyaşı yoluyla mukozaya ulaşır. Erkek sünneti, keratinize epitel yokluğundan dolayı erkek HPV enfeksiyonunu ve bulaşını azaltabilir (24 ve 32).

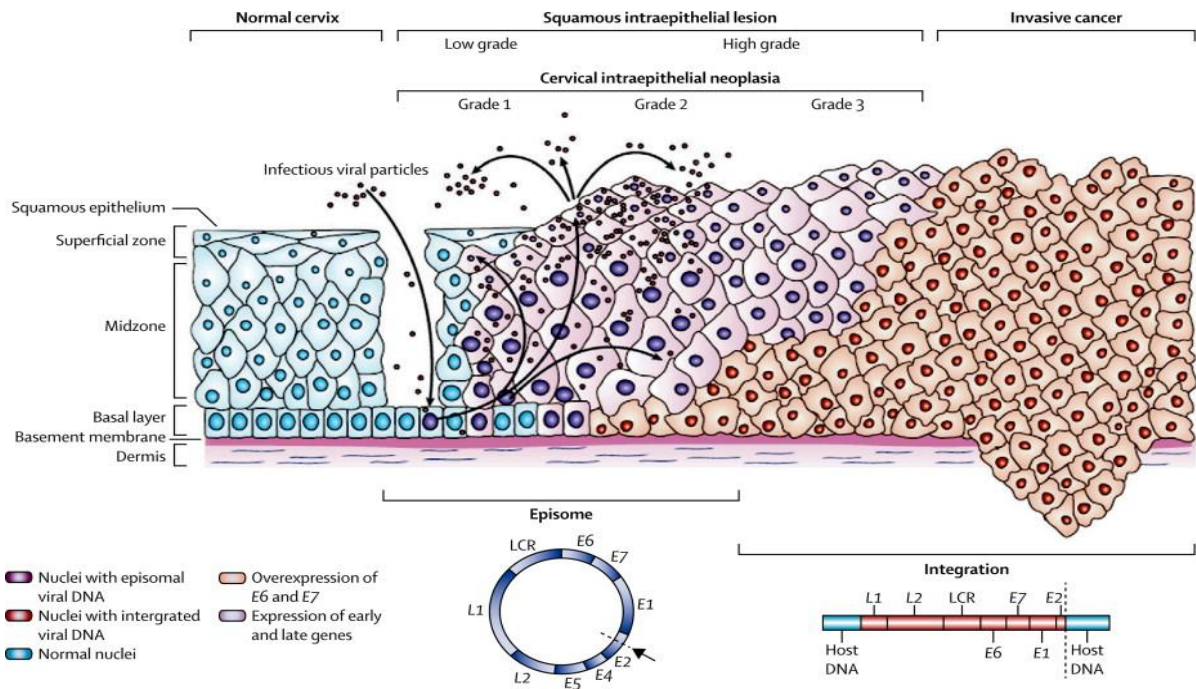
HPV SINIFLANDIRMASI VE PATOGENEZ

İnsan papilloma virüsü (HPV) ile ilişkili kanserler, özellikle de rahim ağzı kanserinin HPV onkogenleri tarafından doğrudan uyarıldığı düşünülmektedir. Papillomavirüsler, aynı zamanda polyovirüs ve simian vakumlayıcı virüs içeren *Papovaviridae* familyasının üyeleridir. HPV, 55 nm çapında, nispeten küçük, zarfsız bir virüstür. En az iki kapsid proteini olan L1 ve L2'yi içeren, 72 kapsülden oluşan bir ikosahedral kapsidi vardır. HPV genomu, histonlarla ilişkili yaklaşık 7.900 bp içeren tek zincirli, çift zincirli, dairesel bir DNA molekülünden oluşur. Tüm açık okuma çerçevesi (ORF) protein kodlama dizileri bir iplikçik ile sınırlandırılmıştır. Genom, işlevsel olarak üç bölgeye bölünmüştür (Şekil-9): (i) İlki, kodlayıcı olmayan bölge, uzun kontrol bölgesi (LCR) olarak adlandırılan, 400 ila 1,000 bplik bir kodlamayan yukarı akış düzenleme bölgesidir veya üst düzenleme bölgesi. Bu bölge, ORF'lerin transkripsiyonunu kontrol ederek DNA replikasyonunu düzenleyen arttırıcı ve susturucu sekanslarla birlikte p97 çekirdek promotörünü içerir. Bu bölge ayrıca viral genomdaki en yüksek değişkenlik derecesini de içerir. (ii) İkincisi, viral replikasyon ve onkogeneze yer alan ORF E1, E2, E4, E5, E6 ve E7'den oluşan erken bir bölgedir. (iii) Üçüncüsü, viral kapsid için L1 ve L2 yapısal proteinlerini kodlayan geç bir bölgedir (14).



Şekil-9: HPV genomu

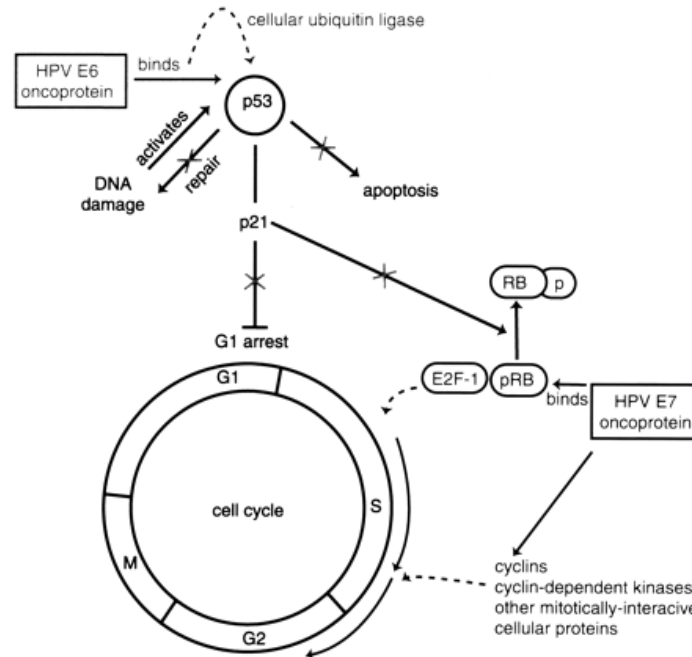
İnsan papilloma virüsü, mikroabrazyonlar yoluyla yalnızca epitelin bazal tabakasındaki hücreleri enfekte eder. Enfeksiyöz internalizasyon birkaç saat sürer; bundan sonra viral DNA, kapsidden serbest bırakılır ve serbest genetik materyal veya ekstrasözomal epizomlar olarak çekirdeğe taşınır. HPV antijeni, birlikte hücresel proliferasyonu destekleyen, hücre döngüsü progresyonunu uzatan ve apoptozu önleyen iki proteini (E6 ve E7) kodlar. L1 ve L2 kapsid proteinleri, viral düzeneğin gerçekleştiği epitelin en yüzeysel tabakalarında eksprese edilir ve yeni bulaşıcı virüs partikülleri (viryonlar) epitel yüzeyinden dökülür. (Şekil-10) Papillomavirüs yaşam döngüsü, servikal bir hücrenin, epitelin bazalinden en yüzeysel tabakalarına geçmesi, olgunlaşması, yaşlanması ve ölmesi için gereken süre 2-3 haftadır. (32)



Şekil-10: Virionların ekspresyonu ve epitel yüzeyine dökülmesi (32)

HPV'ler, onkogenik yeteneklerine dayanarak 3 gruba ayrılan DNA virüslerinin üyesidir. Yüksek riskliler (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68, -73, -82), muhtemel yüksek riskliler (HPV-26, -53, -66) ve düşük riskliler (HPV-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -70, -72, -81). Yüksek riskli HPV'ler, özellikle HPV-16 ve HPV-18, rahim ağzı kanserinin ana nedeni olduğu kanıtlanmıştır.

Kalıcı HPV enfeksiyonu kroniktir ve HPV kaynaklı kanserlerin ilerlemesinden inflamasyon sorumludur. Kronik inflamasyon, doku hasarını takiben hücre dönüşümü ve çoğalmasına katkıda bulunabilir. HPV genomunda, E5, E6 ve E7'de kodlanan erken proteinler HPV ile en iyi ilişkili onkoproteinlerdir. HPV E5, E6 ve E7'nin siklooksijenaz (COX) -2 ve prostaglandin (PG) E2 ekspresyonunun ardından COX-PG yolunun aktivasyonunu düzenlediği düşünülmekte ve bu yolun HPV kaynaklı inflamasyonun ana nedeni olduğu varsayılmaktadır. P53, E6 için ana hedef olduğu kanıtlanmıştır. Genel olarak HR HPV E6; p53 bozulmasına, telomeraz aktivasyonuna, enfekte olmuş hücrenin ölümsüzleşmesine, genom kararsızlaşmasına, G protein sinyalleşmesi, doğal immün sistemin bozulması, hücrel apoptotik sinyalin zayıflaması ve hücre adezyonu ve farklılaşmasında değişikliklere neden olur. E7'nin ana hedefinin bir başka önemli hücrel tümör baskılayıcı, retinoblastoma proteini olduğu bildirilmektedir. HR HPV E7; hücrel S-fazının pRB degradasyonu, interferon sinyal patolojisi, kromozomal kararsızlaşma, epigenetik modifikasyona neden olur. HR HPV E5 onkoproteini ise EGFR sinyal yoluna müdahale ederek başka bir hücrel transformasyonda rol alır (33) (Şekil-11).



Şekil-11: Onkogenik HPV patogenezi

HPV E6 ve E7 genleri öncelikle hücresel p53 ve pRB proteinlerine bağlanan, fonksiyonlarını bozan ve hücre dönüşümüne yol açan hücre döngüsü yolaklarını değiştiren çok fonksiyonlu proteinleri kodlar. (14)

İnsan papilloma virüsünün kalıcılığı ve ilerlemesi için başlıca risk faktörleri; immün yetmezlik (örn; HIV pozitif bireyler ve transplant alıcıları), HPV tipi, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, ve *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonudur (32).

SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

1900 yılında Cullen uterus neoplazmı ile ilgili yayınında ilk kez non-invaziv lezyonlara dikkat çekmiştir. 1927'de Schiller preinvaziv neoplazi kavramını desteklemiştir. 1932 yılında Broders karsinoma insitu (CIS) terimini ilk kez kullanmıştır. 1943 yılında Papanicolaou servikal sitolojiyi pratiğe sunmuştur. Reagan ve arkadaşları 1956'da CIS ile normal epitel arasındaki farklılıkları gösteren anormallikleri displazi olarak adlandırmış ve bunları hafif, orta, şiddetli olmak üzere 3 gruba ayırmıştır. Displazi ve CIS'in sürekli bir olayın farklı basamaklarını gösterdiğini öne süren Richart, 1967 yılında servikal intraepitelial neoplazi (CIN I, II, III) terimini ortaya atmıştır. Bundan sonraki çalışmalarda bu lezyonların tedavi edilmemeleri halinde servikal kansere yol açabilecekleri gösterildi. Bugün ise tedavi edilmediğinde erken CIN lezyonlarının büyük bir kısmının gerilediği bilinmektedir (34).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) sınıflandırma sistemi, farklı derecelerde displaziyi (CIN1 / ılımlı, CIN2 / orta ve CIN3 / şiddetli displazi arasında değişen) göz önüne alarak 1968'de gelişti. CIN sınıflandırması birçok ülkede, sadece histolojik yani doku örneklerinin patoloji sonuç raporlarında kullanılmaktadır.

CIN'i değerlendirmede göz önüne alınan histolojik özellikler:

1) Nükleer anormallikler

- Nükleus/sitoplazma oranı
- Hiperkromazi
- Nükleer pleomorfizm

2) Diferansiasyon (Matürasyon)

- Varlığı veya yokluğu
- Diferansiasyon gösteren epitelin oranı

3) Mitotik aktivite

- Mitoz sayısı
- Epiteldeki seviyesi
- Anormal konfigürasyon

CIN 1: Hafif nükleer atipiyle birlikte, çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyondadır. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir.

CIN 2: Nükleer atipi yüzeye kadar izlenir, epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 'de mevcuttur ve anormal formları görülebilir.

CIN 3: Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamında izlenebilir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar çoktur (35).

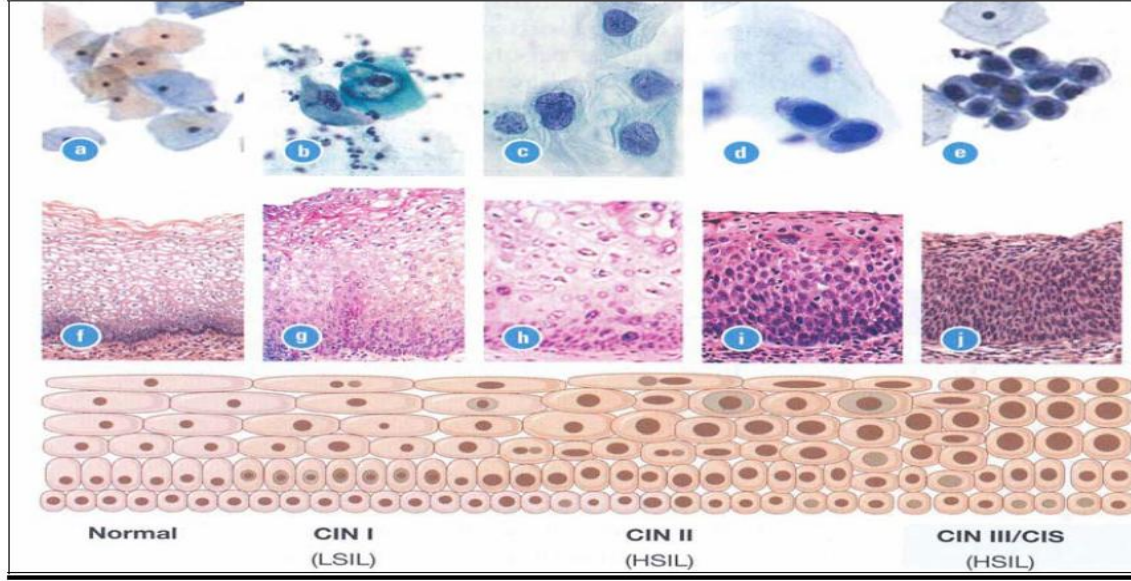
HPV ile ilişkili serviks premalign lezyonların sitolojik sınıflandırmasında Bethesda sistemi kullanılır ve iki kategoriye ayrılır; düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon [LSIL] ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon [HSIL]. Histopatolojik sınıflandırmada ise servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) sistemi kullanılır ve üç gruba ayrılır; CIN 1, 2 ve 3 (36). (Şekil-12).

Cytological classification (used for screening)		Histological classification (used for diagnosis)	
Pap	Bethesda System	CIN	WHO descriptive classifications
Class I	Normal	Normal	Normal
Class II	ASCUS ASC-H	Atypia	Atypia
Class III	LSIL	CIN1 including flat condyloma	Koilocytosis
Class III	HSIL	CIN2	Moderate dysplasia
Class III	HSIL	CIN3	Severe dysplasia
Class IV	HSIL	CIN3	Carcinoma in situ
Class V	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma

Şekil-12: Servikal premalign lezyonların sitolojik ve histolojik sınıflandırması

Bethesda Sistemi, 1990'larda Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsünde geliştirilmiştir. Sadece sitolojik raporlar için kullanılması gereken (smear mikroskopik

incelemesinin sonuçları) bu sistemde, CIN2 ve CIN3, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) olarak adlandırılan bir gruba birleştirilir. CIN2'yi CIN3'ten ayırt etmek imkansız değildir. CIN1 sonuçları düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) olarak adlandırılır. 2001 Bethesda Sisteminde atipik hücreler; ASCUS (önemi belirlenememiş atipik skuamöz hücreler) ve ASC-H'ye (yüksek grade lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler) ayrılmıştır. Bu sınıflandırma, WHO tarafından sitolojik raporlar için önerilmektedir (37) (Şekil-13).



Şekil-13: Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırılması

NÖTROFİL LENFOSİT ORANI

İnflamasyon, kanser gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Sistemik inflamatuvar belirteçlerin çeşitli kanser türlerinde prognostik ve prediktif belirteçler olduğu bildirilmiştir. C-reaktif protein, sistemik inflamasyonun bir indeksidir. Bununla birlikte, C-reaktif protein rutin olarak ameliyat öncesi muayenenin bir parçası olarak ölçülmez. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO), sistemik inflamatuvar yanıtın bir başka belirteçidir ve bazı çalışmalar NLO'nun çeşitli maligniteleri olan hastalarda anlamlı bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (38-39-40).

Doku destrüksiyonuyla aktive olan nötrofiller; elastaz, myeloperoksidaz, asit fosfataz enzimlerini salgırlar. İnflamatuvar yanıtta, kanda lökositlerin oranlarında değişiklik olur. Nötrofiliye sekonder lenfopeni eşlik eder. Bu sebeple nötrofil / lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak görülebilir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis

skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur (41).

NLO günümüzde hem akut inflamasyonu gösteren nötrofil artışının hem de fizyolojik stresi gösteren lenfosit düşüşünü beraber yansıtan bir parametredir (42). Bazı çalışmalarda NLO'daki artışın, strese sekonder artan kortizol salınımına bağlı olarak düşen lenfosit sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (43).

NLO'nun normal aralığı üzerinde henüz tam bir görüş birliği olmasa da genellikle 1,5 ile 2 arası olarak kabul edilmektedir (44-45).

TROMBOSİT LENFOSİT ORANI

Trombosit-lenfosit oranı (TLO), son zamanlarda akut enflamatuvar ve protrombotik durumlara bağlı olarak trombosit ve lenfosit sayılarındaki değişimleri gösteren bilgilendirici bir belirteç olarak öne çıkmıştır. TLO, immün supresyon ve trombozun eşlik ettiği neoplastik hastalıklarda daha çok değerlendirilmektedir. Birkaç büyük gözlemsel çalışma, enflamatuvar romatizmal hastalıklarda sistemik inflamasyonun şiddetini değerlendirmede ve enfeksiyonları, prognozu ve diğer komorbiditeleri tahmin etmede TLO'daki kaymaların değerini göstermiştir. Ayrıca düşük maliyetli kan testi ile kolayca elde edilebilir (46).

Dolaşımdaki trombositler vasküler hasar bölgelerinde damar lümenindeki eritrositler, nötrofiller ve lenfositlerle etkileşime girebilir (47 ve 48). Trombositlerin P-selektinin aracılık ettiği T-lenfositler ile etkileşimi, lenfosit proliferasyonunu azaltır. Bu da interferon-alfa (IFN- α), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokinlerde azalmaya, interleukin (IL) -17 ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerde artışa neden olur (49).

Komorbidi olmayan kanser hastalarında inflamasyon veya stres, birçok kanser türünde prognoz ile ilişkili olabilir; mide kanseri, endometriyal kanser ve renal hücre karsinomu (50-51-52-53-54-55). Giderek daha fazla araştırmacı serviks kanserinde NLO ve TLO uygulamasına odaklanmaktadır. Chen ve arkadaşlarının çalışması serviks kanserinde NLO ve TLO'nun prognostik değerini doğrularken, bazı araştırmacılar farklı sonuçlara ulaşmışlardır. Zhang ve ark. yüksek NLO ve TLO'nun tedavi öncesi değerlerinin olumsuz histopatolojik özelliklerle korele olduğunu göstermiştir (56-57-58).

Bu belirteçlerin kanser klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisinin kapsamlı bir analizi, serviks kanseri yönetimi için potansiyellerinin oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

ARAŞTIRMANIN GEREÇ VE YÖNTEMİ

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.02.2020 tarih ve 04 sayılı toplantı kararı ile onay alınmıştır. Bu çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Servikal kanser tarama programı ile yönlendirilen ve yüksek riskli HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopik incelemesi yapılan hastaların değerlendirilmesini kapsamaktadır. Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran hastaların klinik özellikleri ve bulguları, sosyodemografik özellikleri ve kolposkopi sonuçlarına dosya bilgilerinden ve elektronik veri tabanından ulaşılmıştır.

Bu araştırma kapsamında tüm hastalarda değerlendirilen ve analize dahil edilecek parametreler şu şekildedir: medikal öykü, kullanılan ilaçlar ve sigara içme, kolposkopi bulguları ve izlem sonuçları, cinsel risk faktörlerinin değerlendirilmesi, özgeçmiş özellikleri, HPV taraması ve tiplmesi, diğer fizik muayene bulguları ve eski laboratuvar sonuçları (rutin hemogram değerlendirmesi, olası hastalıklar ile ilişkili laboratuvar testleri). Herhangi bir nedenle kolposkopi öncesi 3 gün süresince hemogram kontrolü yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında hastaların bilgileri, Nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV)/kolposkopik değerlendirme sonuçları retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- ✓ Pozitif servikal kanser tarama testi sonucu nedeni ile kliniğimizde kolposkopik değerlendirmesi yapılan 30-65 yaş arası hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- ✓ Bilinen immün sistem yetmezliği
- ✓ Gebelik durumu
- ✓ Bilinen kanser öyküsü
- ✓ Bilinen romatolojik veya inflamatuvar hastalık öyküsü olan hastalar

Çalışma hastaları kolposkopik değerlendirme sonuçlarına göre kolposkopik bulguları normal olgular ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HSIL) saptanan olgular olmak üzere 2 gruba ayrılarak Nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerine göre birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

İstatiksel Değerlendirme

Nicel sürekli değişkenlerin (yaş gibi) tanımsal değerleri standart tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle incelenecektir (aritmetik ortalama, standart sapma, medyan). Kategorik değişkenler (varlık sıklıkları) frekansları ve toplam içindeki yüzdeleri ile birlikte verilecektir. Nicel ölçümlerin değerlendirilmesi, verilerin dağılım özelliklerine göre, “Student’s t test” veya “Wilcoxon signed rank test” kullanılarak yapılacaktır. Kategorik değişkenlerin kıyaslamaları, olgu dağılımlarının durumuna göre Chi-square ya da Fischer’s Exact Test ile yapılacaktır. Analiz değişkenleri arasındaki korelasyonlar ise lineer regresyon modelleri ile değerlendirilecektir.

BULGULAR

Çalışma kriterlerini sağlayan ve yüksek riskli HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopik incelemesi yapılan toplamda 133 hasta analize dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 43 ± 9.63 idi. Çalışma hastaları kolposkopik değerlendirme sonuçlarına göre kolposkopik bulguları normal olan 79 (%59.4) olgu ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HSIL) saptanan 54 (%40.6) olgudan oluşmakta idi. Hastaların sosyodemografik ve klinik verileri Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo-1: Hastaların sosyodemografik ve klinik verileri

Parametreler	Kohort (n=133)
Yaş	43 ± 9.63 (23-64)
Parite	1.88 ± 0.95 (0-4)
Abort sayısı	0.93 ± 0.14 (0-7)
VKİ	26.33 ± 5.20 (17.97-40.91)
Evlilik sayısı/partner	1.27 ± 0.52 (1-3)
Menapozal durum -Premenapoz -Postmenapoz	93(%69.9) 40(%30.1)
Sigara -Yok -Var	91(%68.4) 42(%31.6)
HPV 16 ve/veya HPV 18 HPV 16/18 dışı hrHPV	75(%43.6) 58(%56.4)

Kolposkopik bulguları normal (Kontrol grubu) olan 79 (%59.4) olgu ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HSIL) izlenen 54 (%40.6) olgu birbiri ile klinik ve sosyodemografik veriler açısından karşılaştırıldı (Tablo 2). Kontrol grubunun yaş ortalaması 44.33 ± 9.59 iken, HSIL grubunun yaş ortalaması 41.04 ± 9.43 idi. Her iki grupta yaş ortalamaları açısından

istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.053$). Parite, abortus sayısı, vücut kitle indeksi (VKİ), partner sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.406$, 0.720 , 0.438 , 0.140). Menapozal duruma bakıldığı zaman kontrol grubunda olguların 51'i (%64.6) premenapozda, 28'i (%35.4) postmenapozda iken, HSIL grubunda olguların 42'sinin (%77.8) premenapozal dönemde, 12'sinin (%22.2) post menopozal dönemde olduğu izlendi. HSIL grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.103$). Her iki grup sigara içiciliği açısından karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.719$). Her iki grup ayrıca başvuru anındaki HPV tipleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda 34 (%43) hastanın HPV 16 ve/veya 18 ile başvurduğu, 45 (%57) hastanın ise HPV16 ve/veya 18 dışı HPV tipleri ile başvurduğu; HSIL grubunda 41 (%75.9) hastanın HPV 16 ve/veya 18 ile başvurduğu, 13 (%24.1) hastanın ise HPV16 ve/veya 18 dışı HPV tipleri ile başvurduğu izlendi. HSIL grubunda HPV 16 ve/veya 18 görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Tablo 2: Yüksek dereceli servikal neoplazi izlenen olgular ve kontrol grubu arasındaki klinik ve sosyodemografik veriler açısından karşılaştırılması

	Kontrol n=79 (%59.4)	HSIL n=54(%40.6)	P value
Yaş, ortalama ± SD (yıl)	44.33 ± 9.59	41.04 ± 9.43	.053
Parite, ortalama ± SD	1.94 ± 0.93	1.80 ± 0.97	.406
Abortus sayısı, ortalama ± SD	0.7-96 ± 1.2	0.89 ± 0.98	.720
VKİ	26.06 ± 5.40	26.86 ± 4.81	.438
Evlilik sayısı/partner	1.27±0.47	1.35 ± 0.58	.140
Menapozal durum			
Premenapoz	51 (%64.6)	42 (%77.8)	.103
Postmenapoz	28 (%35.4)	12 (%22.2)	
Sigara			
Yok	55 (%69.6)	36 (%66.7)	.719
Var	24(%30.4)	18 (%33.3)	
HPV genotype			
Other HR HPVs	45 (%57)	13 (%24.1)	<0,01
16/18	34 (%43)	41 (%75.9)	
*HSIL; Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplaziler			
HPV; Human papillomavirus			
VKİ: Vücut kitle indeksi			

* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0,05$)

Her iki grup arasında Nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri karşılaştırıldığı zaman kontrol grubunda NLO'nun ortalama değerinin 1.80 $\pm$ 9.59 olduğu, HSIL grubunda NLO'nun ortalama değerinin 2.47 $\pm$ 9.43 olduğu izlenmiştir. Bu iki grup NLO açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.01$). Kontrol grubunda TLO'nun ortalama değerinin 124.44 $\pm$ 33.17 olduğu, HSIL grubunda TLO'nun ortalama değerinin 132.41 $\pm$ 48.82 olduğu izlenmiştir. Bu iki grup TLO açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.299$). Her iki grup MPV açısından

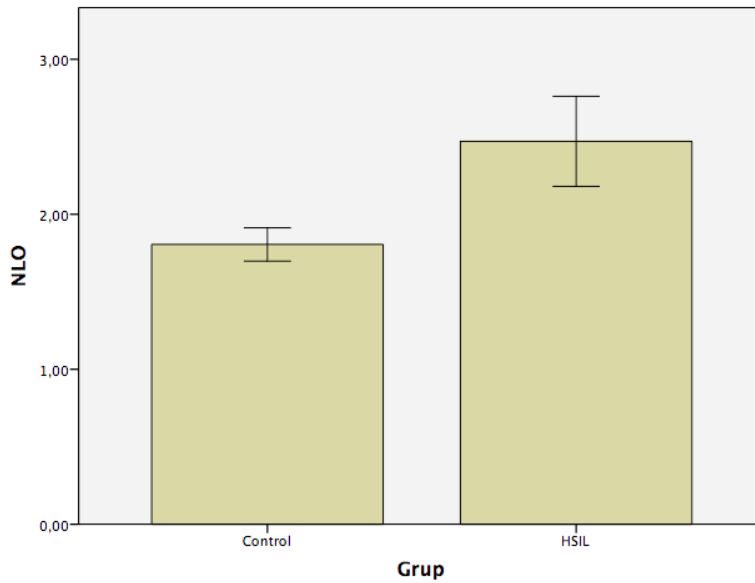
karşılaştırıldığında kontrol grubunda MPV'nin ortalama değerinin 6.30 ± 3.47 olduğu, HSIL grubunda MPV'nin ortalama değerinin 6.07 ± 3.39 olduğu izlenmiştir. Her iki grup arasında MPV açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p = 0.706$). Gruplar arası NLO, TLO ve MPV oranları Tablo 3'de gösterilmiştir. Figür 1 ve Figür 2'de bu karşılaştırma şematize edilmiştir.

Tablo 3: Kontrol ve HSIL grubunda NLO, TLO ve MPV oranları

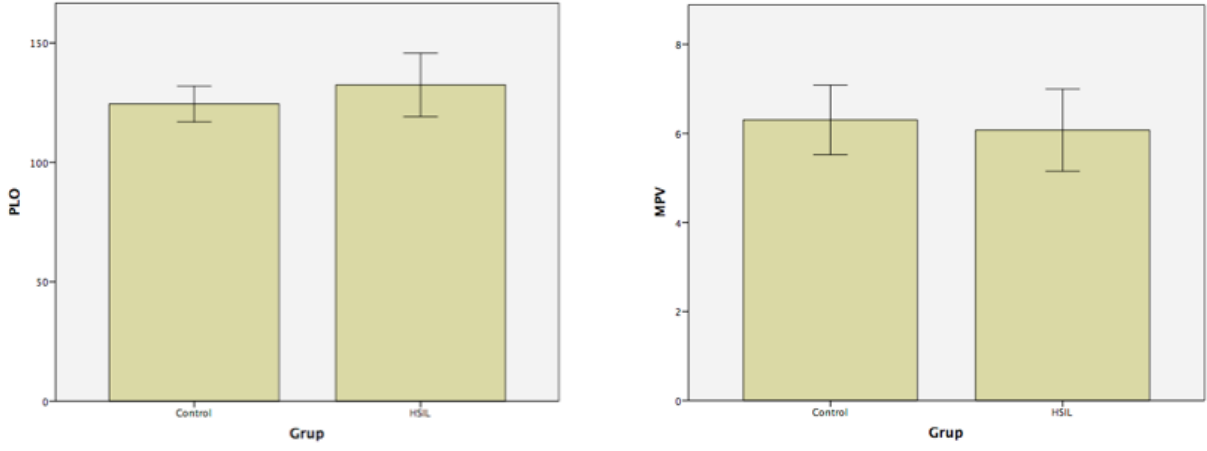
	Kontrol n=79 (%59.4)	HSIL n=54(%40.6)	P value
NLO, ortalama $\pm$ SD	1.80 ± 9.59	2.47 ± 9.43	<0,01
TLO, ortalama $\pm$ SD	124.44 ± 33.17	132.41 ± 48.82	0.299
MPV, ortalama $\pm$ SD	6.30 ± 3.47	6.07 ± 3.39	0.706
NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Platelet lenfosit oranı, MPV: Ortalama trombosit hacmi			

- : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0,05$)

Figür 1: Kontrol ve HSIL grubunda NLO oranlarının şematik görünümü



Figür 2: Kontrol ve HSIL grubunda TLO ve MPV oranlarının şematik görünümü



NLO'nun prediksyon değeri için multivaryant analiz yapıldığında, HSIL tanısının HPV 16 ve/veya 18 varlığından bağımsız olarak NLO yüksekliği ile ilişkili olduğu izlendi ($p < 0.001$). Multivaryant analiz sonucu Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4:NLO prediksyonu için multivaryant regresyon analizi sonuçları

Kategori	<i>B</i>	<i>SE_B</i>	<i>P</i> value
16/18 genotipi varlığı	0.175	0.143	0.221
HSIL tanısı	0.608	0.144	<0.001
<i>B</i> Regresyon katsayısı			
<i>SE_B</i> Katsayının standart hatası			

TARTIŞMA

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yüksek riskli HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopik incelemesi yapılan 133 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Kolposkopik değerlendirme sonuçlarına göre kolposkopik bulguları normal olan 79 olgu ve yüksek dereceli HSIL saptanan 54 olgu çalışmamızda değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, parite, abortus sayısı, sigara kullanıcılığı, menapozal durum, VKİ, partner sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın önemli bulgusu olarak HSIL ve kontrol grubu arasında NLO değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p<0,01$), TLO ve MPV değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.299$, $p=0.706$).

Literatürde servikal kanserlerde NLO, TLO ve MPV değerlerinin prediktif değerlerinin araştırıldığı birçok çalışma olmakla birlikte servikal kansere preinvaziv yüksek dereceli lezyonlarla ilgili yeteri kadar çalışma mevcut değildir (53, 54, 55, 56,59).

Taş M. ve ark. yaptıkları çalışmada, invaziv servikal kanserli hastaların düşük dereceli intrapitelyal neoplazi (LSIL) ve HSIL tanısı alan hastalara göre daha yüksek TLO'ya sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bulguları, artmış NLO ve artmış TLO' nun servikal kanser varlığı için prediktif olduğu yönündedir. Bununla birlikte, bulmuş oldukları sonuçlar TLO ve NLO'nun LSIL ve HSIL dahil serviksin prekanseröz patolojilerinin öngörülmesinde değerinin olmadığı yönündedir. Servikal kanserli hastalarda NLO ve TLO değerlerinin, FIGO evresinden bağımsız olarak kanserin prediktörleri olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında invaziv servikal kanserli hastalarda kontrollere göre artmış PCT (prokalsitonin) bulmuşlardır. Bununla birlikte, PCT' nin invaziv servikal kanseri LSIL ve HSIL'den ayırmada sınırlı bir değeri olduğunu belirtmişlerdir (60). Bizim sonuçlarımız, bu çalışmadan farklı olarak NLO oranının HSIL olguları için yaş, sigara kullanıcılığı ve menapozdan bağımsız olarak prediktif olabileceği yönündedir.

Ittiarnornlert P ve ark. yaptığı çalışmaya göre, nötrofil-lenfosit oranının ≥ 3.6 olmasının; kemoterapi alan evre 4B servikal kanser hastalarında tedaviye genel yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım açısından zayıf onkolojik bir belirteç olabileceğini belirttiler (59).

K. Holub ve ark. yaptıkları çalışmada; yüksek eozinofil/lenfosit oranı ve eozinofil seviyelerinin, servikal kanser hastalarında daha iyi ortalama sağkalım için yeni bağımsız prognostik faktör olduğunu saptadılar. Çalışmalarında NLO ve TLO' nun yüksek olması ise, tek başlarına prognostik faktör olmamakla birlikte ortalama sağkalımın kötü olması ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu belirttiler. TLO' nun tek başına yüksekliğinin, daha kısa progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğunu gösterdiler. Sonuç olarak, tedavi öncesi eozinofiler-bazlı hematolojik parametrelerin, servikal kanserdeki standart klinik patolojik parametreler tarafından sunulandan daha fazla prognostik değer sağlayabileceğini belirtmişlerdir (61).

Zhu ve ark. yaptıkları çalışmada ise NLO ve TLO' nun, serviks kanserli hastalarda tümör invazyon derinliği, parametrial tutulum ve histolojik dereceyi içeren tümör ilerlemesi için ek tahmin belirteçleri olduğunu göstermişlerdir (62). Preoperatif kemoterapi veya radyoterapi olmadan radikal cerrahi ile tedavi edilen servikal kanser hastalarında TLO' nun prognostik değerinin olduğunu bildirmişlerdir. NLO, tümör parametrik tutulumu, histolojik derece ve tümör invazyon derinliğinin belirlenmesinde herhangi bir prognostik bulgusu olmayan servikal kanserde kullanılabilecek bir gösterge olabileceği sonucuna vardılar. Bu çalışmadan yola çıkılarak; NLO ve TLO' nun yüksek risk altında olabilecek hastaları tanımlamak için uygun, ucuz, basit ve tekrarlanabilir indeksler olarak kullanılabileceği sonucuna varılabilir (62).

Bir meta-analizde periferik kanda NLO' nun prognostik rolü, serviks kanserinde ilk tedavi basamağı olarak değerlendirilmiştir (63). Sonuçlar NLO ile tümör boyutu, FIGO evresi ve lenf nodu tutulumu gibi servikal kanserin klinik özellikleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle NLO, serviks kanserinin prognostik değerlendirmesi ile ilgili daha geniş bir klinik uygulamaya sahip olabilir. NLO' nun hastaların evrelendirilmesinde ve gelecekte bireysel tedavi planlarının belirlenmesinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür (63).

Jiayuan Wu ve ark. yaptığı meta-analizde (64), tedavi öncesi artmış NLO' nun servikal kanserde kötü sağkalım sonuçları ve olumsuz klinikopatolojik parametrelerle yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. NLO' nun kötü prognoz riski yüksek olan ve antitümör tedavilerinden daha az fayda sağlayabilecek hastaları belirlemek için uygun, ucuz, basit ve tekrarlanabilir bir indeks olarak hizmet edebileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmaya

dayanarak NLO' nun yönetim stratejisini kolaylaştırmaya yardımcı olabileceği sonucuna varılabilir (64).

Putu Yuda Prabawa ve ark. (65) yaptıkları çalışmada Endonezya, Bali, Sanglah Genel Hastanesi'nden beş yıl boyunca dahil edilen 282 hasta serviks adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların demografik verileri toplanmış (yaş, parite ve menarş yaşı) ve FIGO'ya göre erken evre (stage I-II) ve geç evre (stage III-IV) olarak ayrılmıştır. Alınan hematolojik verilerin (NLO ve TLO), hastalar demografik verilerine göre ayrılınca FIGO evreleriyle korele olduğu görülmüş. Sonuç olarak, NLO ve TLO'nun serviks kanseri invazyonunu tahmin etmek için potansiyel değerler olabileceği belirtilmiştir (66).

Gangopadhyay A.'nın (65) yaptığı bir başka çalışmada, Şubat 2007 ile Ocak 2014 arasında histolojik olarak kanıtlanmış progresif serviks kanseri (evre IIB-IVA) ile başvuran iki kanser merkezinden 583 kadın değerlendirilmiştir. Bu çalışmada histoloji, NLO, başlangıç hemoglobini, tümör evresi ve başvuru sırasında pelvik inflamatuvar hastalık varlığı da ayrı ayrı kaydedilmiştir. Bu kadınlara, 40 mg / m haftalık bir doz Cisplatin ile 5 hafta boyunca 25 fraksiyonda 50 Gy dozunda pelvik radyokemoterapi uygulanmış, takibinde brakiterapiden sonra tedavi tamamlanmıştır. Tümör yanıtı, pelvik kemoradyasyonun tamamlanmasından sonra 7 ila 12 gün arasında değişen birinci brakiterapi fraksiyonundan hemen önce jinekolojik muayene ile klinik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada spekulum muayenesinde ve bimanuel muayenede tümör kanıtı gözlenemediğinde tam klinik yanıt olarak değerlendirilmiştir. Yapılan kohortta tam yanıt alanların dörtte üçünden fazlasında başlangıçta NLO değerleri 3.1'in altında görülmüştür. Bu bulgular, sistemik inflamatuvar yanıtın radyasyona bağlı hücre öldürmede önemli bir rol oynadığını ve NLO' nun yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Başlangıçtaki daha yüksek NLO değerlerinin, bu kohortta kemoradyoterapiye daha zayıf tam yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Klinik bağlamda, bu bulgular lokal ilerlemiş serviks kanserli hastalarda daha düşük NLO değerlerinin daha elverişli olduğunu ve kemoradyoterapiden sonra klinik tam yanıtı yol açabileceğini göstermektedir. Çalışmaya göre 5' ten yüksek NLO değeri klinik tam yanıtı önemli ölçüde düşürmesi göz önüne alındığında bu kadınların tedavi sırasında yakından izlenmesi, tedavi başarısızlığı durumunda erken ve etkili kurtarma sağlayabilir (65).

Benzer şekilde Chen L. ve ark. (67) yaptıkları çalışmada, FIGO evresi Ib1-IIa olan ve radikal cerrahi yapılan 407 serviks kanserli hastada lenf nodu metastazı (LNM) ve klinik sonuçlarını hemotolojik parametreleriyle değerlendirmişlerdir. TLO, NLO ve LNM arasındaki ilişkiyi belirlemek için ikili analiz yapılmıştır. Analizlerinde TLO'nun artmış LNM ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerlerdir ($p < 0.05$). Artmış preoperatif TLO ve NLO'nun, düşük rekürrensiz sağkalım (RFS) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. TLO ve NLO kombinasyonunun, sağkalımı tahmin etmek için daha iyi risk sınıflandırması sağlayabileceği sonucuna varmışlardır (67).

Zhang Y. ve ark.'ın yaptığı çalışmada pelvik lenfadenektomi ile primer radikal histerektomi geçiren serviks kanserli 460 hastada NLO ve TLO'nun klinikopatolojik ve prognostik değerleri değerlendirilmiştir. Klinik ve histopatolojik belirteçleri ve tam kan sayımları toplanarak analiz edilmiştir. Prognostik faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle değerlendirilmiştir. Ortalama NLO ve TLO sırasıyla 2.213 ve 150.9 olarak kaydedilmiştir. Klinikopatolojik analiz, NLO'nun stromal infiltrasyon derinliği ($p = 0.007$) ve lenf nodu metastazı ($p = 0.003$) ile ilişkili olduğunu ve TLO'nun tümör boyutu ($P = 0.020$) ve lenf nodu metastazı ($P = 0.027$) ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek NLO progresyonsuz sağkalım (PFS) ($p = 0.008$) ve genel sağkalım (OS) ($P = 0.014$) için istatistiksel olarak anlamlı bir zayıf prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Ameliyat öncesi NLO ve TLO, serviks kanserinin olumsuz histopatolojik özellikleri ile ilişkili bulunmuştur. Ameliyat öncesi NLO (ancak TLO değil) ilk olarak pelvik lenfadenektomi ile birlikte radikal histerektomi olan servikal kanserli hastalarda sağkalım prognozu için potansiyel ve kolay bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (57).

Tüm bu çalışmalar; NLO ve TLO değerlerinin servikal kanser olgularında hastalığın yayılımı, evresi, tedavi yanıtı ve prognoz açısından prediktif değeri olduğu yönündedir. Ve bu hastalarda potansiyel ve kolay bir biyobelirteç olarak kullanılabileceklerini öne sürmektedir. NLO, TLO ve MPV oranları bu amaçta sıklıkla kullanılmakla birlikte yüksek riskli HPV pozitif hastalarda HSIL olan ve olmayan gruplarda düzeylerini araştıran çok fazla çalışma mevcut değildir.

Chun ve ark.'ının yaptığı çalışmada benzer şekilde NLO'nun servikal displazilerin rekürrensi açısından anlamlı olup olmadığı araştırıldı. 230 hastayı içeren bu çalışmada NLO için 2.1 eşik değer olarak belirlendi ve bu değer üzerindeki olgularda rekürrensiz sürenin daha kısa olduğunu yaptıkları çalışmaya göre bildirdiler (Chun ve ark.-21).

2009-2017 yılları arasında eksizyonel patoloji ile doğrulanmış servikal intraepitelyal neoplazisi mevcut 307 hasta ile yapılan yakın zamanlı benzer bir çalışmada, cerrahi öncesi NLO ve hematolojik faktörler değerlendirilmiştir (68). Bu çalışmada NLO <1.9 (düşük NLO) ve NLO ≥1.9 (yüksek NLO) sırasıyla hastaların %68.1 ve % 39.1'inde gözlenmiştir. Yüksek sayıda NLO (p <0.001), mutlak nötrofil sayısı (MNS) (p <0.001) ve TLO' nun (p= 0.002) rekürrenssiz sağkalımdaki azalma ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eksizyon sırasında daha fazla doku çıkarmanın; nüksü, NLO ve lökosit oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (68). Bu çalışmada düşük dereceli servikal neoplaziler ile yüksek dereceli servikal neoplaziler aynı analiz içinde değerlendirilmiş, ancak NLO ≥1.9 olan olguların çoğunlukla yüksek dereceli lezyonu olan olgulardan oluştuğu izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da HSIL olgularında ortalama NLO değeri 2.47 ± 9.43 , Farzaneh ve ark.'nın aldığı eşik değerin üzerinde izlenmiştir.

Köse ve ark. yaptıkları çalışmada preoperatif TLO, servikal patolojilerin invazivliğini tahmin edip edemeyeceğini belirlemek için preinvaziv ve invaziv hastalıkları olan hastalar 2005-2014 arası dokuz yıllık bir dönemde retrospektif olarak incelenmiştir. TLO, invaziv grupta preinvaziv gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p = 0.03). Serviks kanseri invazyonu ve lökosit sayısı (WBC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), NLO ve TLO arasında bir korelasyon kaydedilmiştir (69). Biz çalışmamızda TLO değerleri açısından HSIL grubunda anlamlı farklılık saptamadık.

Çalışmamızın limitasyonu olarak, HSIL olgularında kontrol grubuna göre NLO değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olmakla birlikte hastaların tedavi sonrası NLO değerlerinin normal düzeye gelip gelmediği ile ilgili elimizde veri mevcut değildir. Çalışmamızda HSIL olgularında yaş, sigara kullanımı ve menapozal durumdan bağımsız olarak NLO oranları kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olmakla birlikte, TLO ve MPV açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇLAR

Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (HSIL) olgularında yaptığımız çalışmada, sistemik inflamasyon ve immün sistemle ilgili olduğu düşünülen NLO, TLO ve MPV düzeylerinin ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda HSIL grubunda NLO düzeylerinin kontrol grubuna göre yaş, sigara kullanımı, menapozal durum, parite, seksüel partner sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. HSIL grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NLO değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptadık. HSIL grubunda NLO değerini ortalama 2.47 ± 9.43 olarak saptadık. Bununla birlikte HSIL grubu ile kontrol grubu arasında TLO ve MPV değerleri açısından anlamlı farklılık saptamadık. Literatürde NLO, TLO ve MPV düzeylerinin yüksek dereceli lezyon gelişimi ve prognozu ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bildiğimiz kadarı ile literatürde yüksek dereceli servikal lezyonlar üzerinde yürütülmüş benzer bir çalışma mevcut değildir. Sistemik inflamatuvar ve immün sürecin yüksek riskli HPV pozitif hastalarda, HSIL gelişimi ve HSIL prognozu açısından önemi olup olmadığını araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers. in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68:394–424.)
- 2- L. Wang, J. Jia, L. Lin et al., “Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 27, p. 44824, 2017.
- 3- Wright JD (2014). Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis and prevention. *Lancet*, 370, 1609-21.
- 4- Ashrafganjoei T, Mohamadianamiri M, Farzaneh F, Hosseini MS, Arab M (2016). Investigating preoperative hematologic markers for prediction of ovarian cancer surgical outcome. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17, 1445-8.)
- 5-S. Lee, S. Y. Oh, S. H. Kim et al., “Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy,” *BMC Cancer*, vol. 13, no. 1, p. 350, 2013.
- 6-Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al (2013). The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 88, 218-30.
- 7-Corriere T, Di Marca S, Cataudella E, Pulvirenti A, Alaimo S, Stancanelli B, Malatino L. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a strong predictor of atherosclerotic carotid plaques in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Jan;28(1):23-27. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.022. Epub 2017 Nov 5. PubMed PMID: 29241668.
- 8- Farzaneh F, Faghieh N, Hosseini MS, Arab M, Ashrafganjoei T, Bahman A. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Cervical Intraepithelial Neoplasia Recurrence. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Aug 1;20(8):2365-2372. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2365. PubMed PMID: 31450907; PubMed Central PMCID: PMC6852826.
- 9- Chun S, Shin K, Kim KH, Kim HY, Eo W, Lee JY, Namkung J, Kwon SH, Koh SB, Kim HB. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Recurrence of Cervical Intraepithelial

Neoplasia. J Cancer. 2017 Jul 15;8(12):2205-2211. doi: 10.7150/jca.19173. eCollection 2017. PubMed PMID: 28819422; PubMed Central PMCID: PMC5560137.

10-Wang H, Ma Y, Li R, Chen X, Wan L, Zhao W, Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis, Oxford Academic 2019; 10.1093

11-<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>

12- Gomel'in Jinekolojisi. Editörler: Prof.Dr.Erkut Attar, Dr. Baris Ata. Nobel tıp kitabevi, 2007; sf.99-135.

13- Boisen, Michelle MD; Diedrich Justin T. MD; Lonky, Neal M.MD; Guido,Richard MD, Secondary Prevention of Cervical Cancer Part1: Screening for Cervical Cancer and Its Precursors, Clinical Obstetrics and Gynecology, 2014 June; volume 57-issue2-p279-291

14- Burd EM , Human papillomavirus and cervical cancer, American Society of American, 2003; 10.1128

15- Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition; 2006; 31-32, 409-422.

16- Patnick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000;5:8-12.

17- International Agency For Research On Cancer IARC Screening Group Websites

18- Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce F. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi& İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara 69 :Medical Network İntraepitelyal serviks,vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-1359.

19- Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition; 2006; 31-32, 409-422.

- 20- Foltz AM, Kelsey SL. Annual Pap test: dubious policy success. *Milbank Mem Fund & Health Soc* 1978;54:426-62
- 21- Stilson T, Knight AL, Elsvick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *Journal of Family Practice* 1997;45:159-63
- 22- S. David Cho, Emily Groves, Victoria V. Lao, History of High-Resolution Anoscopy, *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2018; 31(06): 336-346
- 23- Güler T., Çetinay O, Kolposkopik İncelemesi Yapılan Hastaların Sosyodemografik Ve Klinik Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Denizli, 2017
- 24- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S, Human Papillomavirus and Cervical Cancer, *The Lancet*, 2007 Sep 8;370(9590):890-907
- 25- J. Quaaas, O. Reich, and V. Küppers, Explanation and Use of the Rio 2011 Colposcopy Nomenclature of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy), 2014 Dec; 74(12): 1090–1092
- 26- Witt BL, Factor RE, Jarboe EA, Layfield LJ. Negative loop electrosurgical cone biopsy finding following a biopsy diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion: frequency and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1259-61.
- 27- Guducu N, Sidar G, Bassullu N, Turkmen I, Dunder I. Three-step approach versus see-and-treat approach in patients with cytological abnormalities. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(5):372-6.
- 28- Kazandi M, Oztekin K, Kazandi AC, Zekioglu O. Evaluation of LOOP electrosurgical excisional procedure: case series. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(5):562-3.
- 29- Sadiye Eren, Umur Kuyumcuoğlu, Ferda Erbay, Akif Alkan, Karsel ertekin. Serviksin benign ve premalign lezyonlarında lup elektrocerrahi eksizyon (leep) uygulanan olguların analizi. *J Kartal Tr*. 1999; 10(2): 746-748.

- 30- Guido, Richard MD; Lonky, Neal M. MD; Diedrich Justin MD, Secondary Prevention of Cervical Cancer Part 3 – Evidence-based Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia, Clinical Obstetrics and Gynecology, volume 57-issue2-p302-315
- 31- Danielle B. Cooper; Gary W. Menefee, Conization Of Cervix, StatPearls, March 8, 2019.
- 32- Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC, Human Papillomavirus and Cervical Cancer, 2013 Sep 7;382(9895):889-99
- 33- Hemmat N, Baghi HB, Association of Human Papillomavirus Infection and Inflammation in Cervical Cancer, Oxford Academic 2019; 10.109
- 34- Sheris JD, Wells ES, TSU VD, Bishop A: Cervical cancer in developing countries, A. Situation analysis. The world bank department of population. Health and Nutrition 1993
- 35- Atasü T., Aydınlı K. Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı p:178-259.
- 36- Alan G. Waxman MD, David Chelmow MD, Teresa M. Darragh MD, Herschel Lawson MD, Anna-Barbara Moscicki MD, Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix, Author Manuscript, 2012 Dec; 120(6): 1465-1471
- 37- Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice 2nd edition, Cancer and pre-cancer classification systems, Geneva, World Health Organization; 2014.
- 38- Mantovani A, Allavena P, Sica A. Kansere bağlı inflamasyon. Doğa 2008; 454 (7203): 436-444.
- 39- Kwon HC, Kim SH, Oh SY. Ameliyat edilebilir kolorektal kanserli hastalarda preoperatif nötrofil-lenfositin trombosit-lenfosit oranına karşı klinik önemi. Biyobelirteçler. 2012; 17 (3): 216-222.
- 40- Zahorec R. Nötrofilin lenfosit sayılarına oranı - kritik hastalıkta hızlı ve basit bir sistemik inflamasyon ve stres parametresi. Bratisl Lek Listy. 2001; 102 (1): 5-14.

- 41- Şentürk M., Pelvik Kitlelerde Ortalama Trombosit Hacminin Ayırıcı Tanıda Etkinliği, Eskişehir, 2017
- 42- Jung J, Park SY, Park S-j, Park J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. *Tumor Biology*. 2016;37(6):7149- 54.
- 43- Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinaseMB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Annals of internal medicine*. 1995;122(5):335-41.
- 44- Çavuş U, Yıldırım S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patient with pulmonary embolism. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014;44(1):50-5.
- 45- Yeşildağ M, Keskin S, Güler İ, Keskin Z. Pulmoner embolide kan parametrelerinin mortalite ile ilişkisi. *Türkiye klinikleri Med Sci*. 2013;33(4).
- 46- Armen Yuri Gasparyan, Lilit Ayvazyan, Ulzhan Mukanova, Marlen Yessirkepov, George D. Kitas. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med* 2019 Feb 26.
- 47- Olumuyiwa-Akeredolu OO, Pretorius E. Trombosit ve alyuvar etkileşimleri ve romatoid artritte rolleri. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 1955–1964.
- 48- Asukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. Kan pıhtılaşmasından doğuştan gelen adaptif bağışıklığa: trombositlerin otoimmün bozuklukların fizyolojisi ve patolojisindeki rolü. *Rheumatol Int*. 2018; 38: 959-974.
- 49- Zamora C, CantoE, Nieto JC, Bardina J, Diaz-Torne C, Moya P. Trombositlerin lenfositlere bağlanması: romatoid artritte potansiyel bir antienflamatuar tedavi. *J Immunol*. 2017; 198: 3099-3108

- 50- Y.Y. Lee, C.H. Choi, H.J. Kim, T.J. Kim, J.W. Lee, J.H. Lee, D.S. Bae, B.G. Kim Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma, *Anticancer Res.*, 32 (4) (2012), pp. 1555-1561
- 51- R. Zahorec Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill, *Bratisl. Lek. Listy*, 102 (1) (2001), pp. 5-14
- 52- Z. Feng, H. Wen, R. Bi, X. Ju, X. Chen, W. Yang, X. Wu Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic factor for high-grade serous ovarian cancer, *PLoS One*, 11 (5) (2016), Article e0156101
- 53- S. Lee, S.Y. Oh, S.H. Kim, J.H. Lee, M.C. Kim, K.H. Kim, H.J. Kim Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy, *BMC Cancer*, 13 (2013), p. 350
- 54- M. Cummings, L. Merone, C. Keeble, L. Burland, M. Grzelinski, K. Sutton, N. Begum, A. Thacoor, B. Green, J. Sarveswaran, R. Hutson, N.M. Orsi Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival, *Br. J. Cancer*, 113 (2) (2015), pp. 311-320
- 55- M. Pichler, G.C. Hutterer, C. Stoeckigt, T.F. Chromecki, T. Stojakovic, S. Golbeck, K. Eberhard, A. Gerger, S. Mannweiler, K. Pummer, R. Zigeuner Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients, *Br. J. Cancer*, 108 (4) (2013), pp. 901-907
- 56- L. Chen, F. Zhang, X.G. Sheng, S.Q. Zhang, Y.T. Chen, B.W. Liu Peripheral platelet/lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis and acts as a superior prognostic factor for cervical cancer when combined with neutrophil: lymphocyte, *Medicine*, 95 (32) (2016), Article e4381
- 57- Y. Zhang, L. Wang, Y. Liu, S. Wang, P. Shang, Y. Gao, X. Chen, Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with

cervical cancer treated with initial radical surgery, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 24 (7) (2014), pp. 1319-1325

58-L. Wang, J. Jia, L. Lin, J. Guo, X. Ye, X. Zheng, Y. Chen, Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer, *Oncotarget*, 8 (27) (2017), pp. 44824-44832

59- Ittiamornlert P, Ruengkachorn I, Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of oncologic outcomes in stage IVB, persistent, or recurrent cervical cancer patients treated by chemotherapy, *BMC*, 2019.

60- Tas M, Yavuz A, Ak M, Ozcelik B, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Discriminating Precancerous Pathologies from Cervical Cancer, *Hindawi*, 2019.

61- K. Holub, A. Biete, Impact of systemic inflammation biomarkers on the survival outcomes of cervical cancer patients, *SpringerLink*, 2019.

62- Meilin Zhu, Min Feng, Fei He, Bang Cai Han, Ke Ma, Xin Yu Zeng, Zhi Rong Liu, Xin Lian Liu, Juan Li, Hui Cao, Yun Dan Liang, Cui Jia, Lu Shun Zhang, Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical cancer, *ScienceDirect*, 2018.

63- Qi-Tao Huang, Qian-Qian Man, Jia Hu, Yi-Lin Yang, Yue-Mei Zhang, Wei Wang, Mei Zhong, Yan-Hong Yu, Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies, *Oncotarget*, 2017.

64- Jiayuan Wu, Manyu Chen, Caixia Liang, Wenmei Su, Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review, *Oncotarget*, 2017.

65- Gangopadhyay A, Neutrophil lymphocyte ratio is significantly associated with complete response to chemoradiation in locally advanced cervical cancer, *Acta Oncologica*, 2019, vol. 58 no. 3, 377-392.

66- I Putu Yuda Prabawa, Agha Bhargah , Firdy Liwang, Deasy Ayuningtyas Tandio, Aditya Leonard Tandio, Anak Agung Wiradewi Lestari, I Nyoman Gede Budiana, Ida Bagus Amertha Putra Manuaba, Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention vol 20, Research Article, 2019.

67- Chen, Liang MD; Zhang, Fang MD; Sheng, Xiu-gui Doktora; Zhang, Shi-qian Doktora; Chen, Yue-ting MD; Liu, Bo-wen MD, Peripheral platelet/lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis and acts as a superior prognostic factor for cervical cancer when combined with neutrophil: Lymphocyte, Medicine. 95(32):e4381, August, 2016.

68- Farzaneh F, Faghieh N, Hosseini MS, Arab M, Ashrafganjoei T, Bahman A, Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Cervical Intraepithelial Neoplasia Recurrence, Asian Pac J Cancer Prev. 2019 Aug 1;20(8):2365-2372.

69- Köse M , Çelik F , Köse SK , ARIÖZ DT , Yılmaz M , Could the platelet-to-lymphocyte ratio be a novel marker for predicting invasiveness of cervical pathologies?, Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):923-6.