



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**YÜKSEK RİSKLİ HPV POZİTİF HASTALARDA SİSTEMİK
İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ'NİN KOLPOSKOPİ
SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Cemre Batın ÇELİK İNALTUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**YÜKSEK RİSKLİ HPV POZİTİF HASTALARDA SİSTEMİK
İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ'NİN KOLPOSKOPİ
SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Cemre Batın ÇELİK İNALTUN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
GRAFİK LİSTESİ	xiii
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 SERVİKAL EMBRİYOGENEZ, ANATOMİ, HİSTOPATOLOJİ VE FİZYOLOJİ.....	3
2.1.1. Servikal Embriyogenez.....	3
2.1.2. Servikal Anatomi, Histopatoloji ve Fizyoloji	3
2.2. SERVİKS KANSERİ	5
2.2.1. Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi	5
2.2.2. Serviks Kanser Risk Faktörleri.....	7
2.3. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ	8
2.3.1. HPV Genomik Yapısı.....	8
2.3.2. HPV Sınıflandırması.....	9
2.3.3. HPV Bulaşı ve Önlemler	10
2.4. SERVİKS KANSERİ TARAMA	11
2.4.1. Servikal Sitoloji Tarama Teknikleri	11
2.4.2. Klinik Öneriler	12
2.4.3. Bethesda Sistemi ve Terminoloji	14
2.5. KOLPOSKOPİ	15
2.6. SERVİKAL İNTRAEPİTELİYAL LEZYONLAR.....	18
2.7. İNFLAMATUAR MARKERLAR.....	20
2.7.1. Hematopoez ve Kan Elemanları	20
2.7.2. İnflamatuar Parametreler: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi ve İnflamatuar Biyobelirteçler.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	24
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ	24
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	24
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	24
3.5. ÇALIŞMADA HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ	25
3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ	25
3.7. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ.....	25
3.7.1. Bağımlı Değişkenler	25
3.7.2. Bağımsız Değişkenler	25
3.8. VERİLERİN TOPLANMASI	25
3.8.1. Servikal Sitoloji ve HPV: Numune Değerlendirmesi	26
3.8.2. Kolposkopi: Değerlendirme, Takip ve Tedavi	26
3.8.3. Hemogram Parametreleri	28
3.9. VERİ TOPLAMA FORMU	29
3.10. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	30
3.11. İZİNLER – ETİK KONULAR	30
3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİKSEL VERİLER	31
4.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ SERVİKS MUAYENESİ, KOLPOSKOPİ SONUÇLARI VE BİYOKİMYASAL BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER.....	34
4.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ İNFLAMATUAR MARKER DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER.....	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKÇA.....	51
EKLER.....	57
Ek-1	57
ÖZGEÇMİŞ	58

ÖZET

Yüksek Riskli HPV Pozitif Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin Kolposkopi Sonuçlarını Öngörmedeki Rolü

Amaç

Normal servikal sitolojiye sahip ancak yüksek riskli human papillomavirus (HPV) pozitifliği olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin (SIRI) kolposkopi sonuçları ile olan ilişkisini inceleyerek SIRI'nin kolposkopi sonuçlarını öngörmede bir belirteç olarak rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma T.C. SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ağustos 2018–31 Temmuz 2022 tarihleri arasında yapılan retrospektif tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır. Araştırma bu tarihler arasında servikal sitoloji sonucu normal olup yüksek riskli HPV pozitifliği (16, 18, 31, 52, 58 vb.) nedeniyle kolposkopi yapılan (çalışma grubu, n=150) ve servikal sitoloji ve HPV sonucu normal olan ancak fizik muayenede tespit edilen şüpheli lezyon nedeniyle kolposkopi yapılan (kontrol grubu, n=100); dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan 250 hastayı kapsamaktadır. Hastaların demografik bilgileri, servikal sitoloji sonucu ve HPV tipleri, kolposkopi sonucu ve hemogram sonuçlarından nötrofil, monosit ve lenfosit değerleri kullanılarak sistemik inflamatuvar yanıt indeksi hesaplanarak kaydedilmiştir. Kolposkopi sonuçları negatif, düşük (LSIL) veya yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) şeklinde sınıflandırılmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarının kolposkopi sonuçları SIRI sonuçları ile ilişkilendirilerek karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Gruplar arasında sosyodemografik ve obstetrik özelliklerde yaş, gravida ve sezaryen sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiş olup ($p>0,05$), çalışma grubunda parite ve normal doğum sayılarının anlamlı düzeyde

daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,031$). Çalışma durumu, eş eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve kronik hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Kolposkopi sonuçları, çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla, normal (%15,3; %47,0), HSIL (%27,4; --) ve LSIL (%43,3; %21,0) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında SİRİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, çalışma grubundakilerin SİRİ değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,018$). Çalışma grubunda kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş, LSIL ve HSIL olanlarda SİRİ değerlerinin servisit ve normal sonucu olanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda ise kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). SİRİ değerinin cut-off değeri %57,3 sensitivite ve %53,0 spesifite ile 0,895 olarak tespit edilmiş ($AUC=0,588$; $p<0,05$); hastalık durumunu etkileyen önemli parametre olduğu ve SİRİ değeri bir birim arttığında, hastalık riski %46,9 artmakta olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubunda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve monosit/lenfosit oranı (MLO) ile kolposkopi sonuçları arasında da anlamlı ilişki saptanmış, HSIL ve LSIL olanların NLO ve HSIL olanların MLO değerlerinin, normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,024$; $p=0,045$).

Sonuç

Yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastalarda, başta SİRİ olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin (NLO/MLO), HSIL ve LSIL olan gruplarda yüksek çıkmış olması, premalign servikal lezyonları servisit ve normal muayenesi olan olgulardan ayırt etmede ve kolposkopi ve biyopsi sonucunu öngörebilmekte etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Literatürde malign servikal lezyonlar ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki üzerinde sıklıkla durulmuş olmakla birlikte, premalign lezyonlar henüz yeterince yer bulmamış olup, geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ile çalışma sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Servikal Sitoloji; Human Papillomavirus; Kolposkopi; Sistemik Inflamatuar Yanit Indeksi; Pap Smear.



ABSTRACT

The Role of Systemic Inflammatory Response Index in Predicting Colposcopy Outcomes in High-Risk HPV-Positive Patients

Objective

To investigate the role of systemic inflammatory response index (SIRI) as a predictor of colposcopy results by examining the relationship between SIRI and colposcopy results in patients with normal cervical cytology but high-risk human papillomavirus (HPV) positivity.

Materials and Methods

This is a retrospective descriptive cross-sectional study conducted at Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital between August 1, 2018, and July 31, 2022. Between these dates, 250 patients who met the inclusion and exclusion criteria with normal cervical cytology but high-risk HPV (16, 18, 31, 52, 58, etc.) positivity who underwent colposcopy (study group, n=150) and those with normal cervical cytology and HPV results who underwent colposcopy due to suspicious cervical lesions detected during physical examination (control group, n=100) were included in the study. The demographic information of the patients, cervical cytology results and HPV types, colposcopy results and a calculation of the systemic inflammatory response index from neutrophil, monocytes and lymphocyte values from the complete blood count were recorded. HPV results were classified as negative and HPV 16, 18, other high-risk HPV positive. Colposcopy results were classified as negative, low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) or high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). Colposcopy results of the patients were compared with their SIRI results.

Results

No statistically significant difference was observed between the groups in terms of sociodemographic and obstetric characteristics, age, gravida, and caesarean section numbers ($p>0.05$), and it was determined that it was statistically significantly

lower in terms of parity and normal birth numbers ($p=0.031$). No statistically significant relationship was observed between employment status, spouse educational level, income level and known chronic disease ($p>0.05$).

Colposcopy results were normal (15.3%; 47.0%), HSIL (27.4%; --) and LSIL (43.3%; 21.0%) in the study and control groups, respectively. A statistically significant difference was found between the groups in terms of SIRS values, and the SIRS values of the study group were found to be significantly higher than those in the control group ($p=0.018$). A significant correlation was found between colposcopy results and SIRS values in the study group, and SIRS values were found to be higher in those with LSIL and HSIL compared to those with cervicitis and normal results. In the control group, no statistically significant correlation was found between colposcopy results and SIRS values ($p>0.05$). The cut-off value of the SIRS value was 0.895 with 57.3% sensitivity and 53.0% specificity ($AUC=0.588$; $p<0.05$). It was determined that when the SIRS value increases by one unit, the risk of disease increases by 46.9%, an important parameter affecting the disease status.

There was also a significant relationship between the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) and colposcopy results in the study group, the NLR values of those with HSIL and LSIL, and the MLR values of those with HSIL were significantly higher than those with normal results ($p=0.024$; $p=0.045$).

Conclusion

In patients with high-risk HPV positivity, high levels of SIRS, especially, among inflammatory markers (NLR/MLR) in HSIL and LSIL groups shows that it can be used as an effective marker to distinguish premalignant cervical lesions from cases with cervicitis and normal examination and predict colposcopy and biopsy results. Although the relationship between malignant cervical lesions and inflammatory markers has been frequently emphasized in the literature, premalignant lesions have not yet been covered comprehensively, and our study results need to be supported by extensive, multicenter, prospective, randomized controlled studies.

Key words: Cervical Cytology; Human Papillomavirus; Colposcopy; Systemic Inflammatory Response Index; Pap Smear.



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)
ACS	: American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)
ASC-H	: Atipik Skuamöz Hücreli Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
ASC-US	: Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler
ASC	: Atipik Skuamöz Hücreler
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği)
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
HPV	: Human Papillomavirus
HSIL	: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon
LAST	: Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LEEP	: Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü
LSIL	: Düşük Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon
MLO, MLR	: Monosit/Lenfosit Oranı
NLO, NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı
SCJ	: Skuamokolumnar Bileşke
SIRI	: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeks
USPSTF	: United States Preventive Services Task Force (Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü)
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sosyo-Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 4.3. Çalışma Grubunun HPV Tipleri Dağılımı	33
Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Serviks Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	34
Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kolposkopi Sonuçlarının Karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4.8. Tüm Çalışma Grubunun Kolposkopi Sonuçlarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerleri ile Karşılaştırılması	36
Tablo 4.9. Çalışma Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerleri ile Karşılaştırılması	37
Tablo 4.10. Kontrol Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerleri ile Karşılaştırılması	38
Tablo 4.11. Tüm Çalışma Grubunun Fizik Muayene Bulguları ile Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.12. Çalışma Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Karşılaştırılması	39
Tablo 4.13. Çalışma Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Monosit/Lenfosit Oranı ile Karşılaştırılması	40
Tablo 4.14. Hastalık Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. 2014 Bethesda Sistemi	14
Şekil 2.2. Servikal intraepitelyal lezyonlarda kullanılan sınıflamaların görsel karşılaştırılması	19
Şekil 3.1. Veri Toplama Formu.....	29



GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa
Grafik 4.1. Hastalık Durumuna Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Cut-Off Değerinin Belirlenmesi	38



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, 2020 yılında 604.000 vaka sayısı ile kadınlarda dördüncü sıklıkta görülen kanserdir. 2020'de serviks kanserinden kaynaklanan tahmini 342.000 ölümün yaklaşık %90'ı düşük-orta sosyoekonomik düzeyli ülkelerde görülmektedir [1]. Kadınlarda meme kanseri teşhis edilen ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir, bunu kolorektal ve akciğer kanseri takip ederken, serviks kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dördüncü sırada yer almaktadır. Serviks kanseri ülkemizde kadınlarda sık rastlanan kanserler arasında on birinci sırada yer almaktadır ve yıllık insidansı 4.3/100.000 iken mortalite oranı 1.7/100.000 olarak belirlenmiştir [2].

Dünya çapında serviks kanserinden kaynaklanan yüksek ölüm oranı etkili müdahalelerle azaltılabilir. Düşük ve orta gelire sahip ülkelerde, serviks kanserini önleyici tedbirler ve taramalara erişim sınırlıdır ve genellikle ileri dönemde semptomlar ortaya çıkana kadar teşhis edilmediği için yüksek gelirli ülkelere göre kanserden ölüm oranı bu bölgelerde 2 kat daha yüksektir [3]. Yüksek gelirli ülkelerde, HPV'ye karşı aşılannmalar ve düzenli olarak tarama ve tedavi programları uygulanmaktadır [4]. Bu nedenle, tarama premalign lezyonların tanımlanmasını sağlar, etkin yöntemlerle tedavi invazif kanser sıklığını ve eşlik eden morbidite ve mortaliteyi düşürerek komplike ve pahalı tedavileri önlemektir. Ülkemizde tanımlanan ideal yöntem beş yılda bir uygulanan HPV testi ve Pap-smear testi ile taramadır [2].

Serviks kanserinin %95'ten fazlası human papilloma virüsüne (HPV) bağlıdır. HPV, cilt ve mukozayı enfekte ederek epitel hücrelerinin lezyonlarına sebep olan genital sisteminin yaygın viral enfeksiyonudur [5]. HPV enfeksiyonunun bazı tiplendirmeleri serviks kanseri için risk faktördür. HPV enfeksiyonu ve premalign lezyonların çoğu kendiliğinden gerilese bile, tüm kadınlar için HPV enfeksiyonunun kronik hale gelmesi ve premalign lezyonların invaziv serviks kanserine ilerlemesi riski vardır. Immün sistemi sağlıklı kadınlarda serviks kanserinin gelişmesi 15-20 yıl sürebilir. Yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastalarda kolposkopi yapmak zorunlu

olup, bu inceleme ile serviks, vajina veya vulvayı çeşitli büyütme lenslerine sahip mikroskop altında incelemeye dayalı bir teşhis prosedürüdür [6]. Kolposkopinin ilk amacı, erken tanı ve tedavi için premalign ve kanser lezyonları belirlemektir. Kolposkopide alınan biyopsinin histolojik değerlendirmesi benign, LSIL, HSIL veya karsinom olarak sonuçlanabilir. Hastalar kolposkopi sonuçları ile takip edilebilir veya loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), konizasyon ve total abdominal histerektomi gibi gerekli tedaviler uygulanabilir.

Sistemik inflamasyon yanıt indeksinin çeşitli kanser hastalarında prognozu tahmin etmek için etkili bir periferik kan biyobelirteci olduğu bildirilmiştir. Periferik kanda saptanabilen nötrofil, monosit, lenfosit ve trombosit gibi immün ve inflamatuvar hücreler kanser invazyonu ve metastazı hakkında bilgi edinmekte fayda gösterebilir. SİRİ, immün ve inflamasyon dengesi ile ilişkili olan bir biomarker olup, üç yaygın parametreye dayanarak nötrofil sayısı x monosit/ lenfosit sayısı şeklinde hesaplanmaktadır. SİRİ'nin, pankreas kanseri, hepatosellüler karsinom, gastrik adenokarsinom, nazofaringeal karsinom, özofagus skuamöz hücreli karsinom, meme kanseri ve serviks kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde hastaların sağ kalımını tahmin etmede etkili bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır [7].

Bu çalışmanın amacı ise bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, normal servikal sitolojiye sahip ancak yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin kolposkopi sonuçları ile olan ilişkisini inceleyerek SİRİ'nin bu grup hastalarda kolposkopi sonuçlarını öngörmede etkili bir marker olarak değerlendirilebileceğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SERVİKAL EMBRİYOGENEZ, ANATOMİ, HİSTOPATOLOJİ VE FİZYOLOJİ

2.1.1. Servikal Embriyogenez

Kadın genital sisteminin gelişimi gonadlar, üreme kanalları ve dış genital organlar olarak 3 grubu ayrılırken, dört kökenden türemiştir: mezoderm, primordiyal germ hücreleri, çöломik epitel ve mezenşim. Fetal yaşamın beşinci ve altıncı haftasına kadar genital sistem farklılaşmaz ve bu aşamada iki çift genital kanal mevcuttur: mezonefrik (Wolffian kanalı) ve paramezonefrik (Mullerian kanalı). Kadınlarda, anti-Mullerian hormon ve SRY geninin yokluğunda Wolff kanalları geriler ve Müller kanallarının daha fazla farklılaşmasını sağlar. Böylece fetal hayatın 6. haftasından itibaren belirginleşen müller kanallarının orta hatta füzyonu sonucunda vajinanın üst üçte biri, serviks, her iki fallop tüpü ve uterus yapılarının gelişimi olur [8].

2.1.2. Servikal Anatomi, Histopatoloji ve Fizyoloji

Serviks, uterus ve uterin kaviteyi vajinaya bağlayan silindirik yapıda olan fibromüsküler bir organdır. Serviksin ön ve arka duvarları genellikle karşılıklıdır ve yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda ve 3 cm çapındadır, ancak boyut ve şekli yaş, parite öyküsü ve kişinin hormonal durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Serviksin alt yarısı vajinaya doğru uzanır ve eksternal os olarak tanımlanırken üst yarısı vajinanın yukarısında uterusu doğru uzanır ve internal os olarak bilinir. Bu iki bölge yaklaşık olarak eşit boyuttadır ve arasındaki bölge endoservikal kanal olarak adlandırılır. Servikal inspeksiyon ile gözlenen dış kısmına ektoserviks, kanalın iç kısmı endoserviks olarak tanımlanır [9].

Serviks iç kısmından dışarıya doğru mukozal tabakası, kalın düz kas tabakası ve posteriorda bağ dokusu ve onu örten peritondan oluşan serozal bir katmana sahiptir. Serviksin önünde mesane ve arkada rektum yer alırken, yanlarda kardinal ligament ve üreterler anatomik olarak yakındır. Serviko-uterin bileşke düzeyinde,

uterin arter asendan ve desendan dallara ayrılarak çevrenin kanlanması sağlar. Serviks uterin arterin desendan dalı ve vajinal arter sayesinde kanlanırken uterin venler ile venöz drenajını sağlar. Serviksin lenfatikleri mukozanın altı ve bağ dokusunun stromasında yer almaktadır. Lenfatik drenajı ise common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara yapılır. Servikse hipogastrik sinirden sempatik, pelvik ve vagal sinirden parasempatik innervasyon sağlanır [10].

Serviks anatomik olarak farklı bölgelere ayrılabilir. Servikal kanalın vajinal boşluğa açılması eksternal os, uterus boşluğuna açılması ise internal os olarak bilinir. Ektoserviks, rahim ağzının vajinal boşluğa doğru çıkıntı yapan, stratifiye non-keratinize skuamöz epitel ile kaplı olan kısmıdır. Endoservikal kanal, uterus boşluğunu vajinanın lümenine bağlayan ve serviks boyunca uzanan bir lümenidir ve kolumnar epitelten oluşmaktadır [11].

Skuamokolumnar bileşke (SCJ), ektoservikal epitelin endoservikal epitel ile bulunduğu yerdir. Bu bağlantı, stratifiye non-keratinize skuamöz hücrelerden basit kolumnar epitele ani bir değişime sahiptir ve kolposkopik ve histolojik olarak görüntülenebilir.

SCJ'nin hormonal etki altında yeri değişir. Puberte döneminden sonra eksternal osun dışında görülen skuamokolumnar bileşke, cinsel olgunluk döneminde değişen hormonal duruma bağlı olarak eksternal osa doğru geriler. Yine hormonal durumla ilgili olarak menopoza sonrası ve puberte öncesi olan dönemde endoservikse doğru çekildiği görülmektedir. Bunun sebebi, puberte döneminde östrojen artışı ile skuamöz epitelde depolanan glukojen florada bulunan laktobasillerle ayrıştırması sonucu laktik asit üretimi ile ortaya çıkar ve vajen pH'ı asidik ortama dönüşür. Asidik ortamla karşılaşan kolumnar epitelin altında bulunan hücrelerde proliferasyon başlar ve immatür metaplazi oluşur. Zamanla bu epitelin glikojenizasyonu sonucu matür skuamöz epitel oluşur. Böylece SCJ yukarı kaymış olur ve yeni bir aktif skuamokolumnar bileşke ortaya çıkar. Eski ve yeni skuamokolumnar bileşke arasındaki metaplastik skuamöz epitel bölgesine transformasyon zonu denir ve bu

bölgede içinde metaplaziye uğrayan hücreler onkojenik değişiklikler açısından risk taşımaktadır [12].

Serviksin primer rolü, servikal mukus adı verilen, endoservikal bezlerden salgılanan berrak veya opak sekresyon üretmektir. Mukus yapısı, hacim ve renkteki değişiklikler, menstrual siklus boyunca değişen hormonların bir sonucu olarak gerçekleşir. Postmenstruel periyotta mukus östrojenin etkisi ile bol miktarda sulu ve alkalidir. Bu dönemdeki östrojen seviyelerini gösteren ferning oluşumundan yüksek sodyum klorür ve potasyum değerleri sorumludur. Siklusun sekizinci günü ile ovulasyona kadar olan süre içerisinde östrojenin yükselişi ve buna bağlı olarak ile servikal mukus artışı, viskozitesinin düşüşü ve spermatazoa geçirgenliğinde artış görülür [13]. Ovulasyon sonrasında ise servikal mukus miktarı az, akışkanlığı düşük, ve asidik olup, bol miktarda lökosit içerir. Gebelik esnasında servikal mukus kalındır ve bir tıkaç olarak görev alır. Doğum yaklaştığında bu tıkaç incelerek atılır ve serviks dilate olarak fetusun uterustan vajinaya geçişinde rol oynar.

2.2. SERVIKS KANSERİ

2.2.1. Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi

Kadınlarda dünya çapında dördüncü en sık malignite serviks kanseridir bu nedenle global sağlık sorununun bir göstergesidir [14]. 2020'de dünya çapında tahminen 604.000 kadına serviks kanseri tanısı kondu ve yaklaşık 342.000 kadın serviks kanseri nedeniyle öldü. Serviks kanseri %95'ten fazlası cinsel temas yoluyla bulaşan yüksek riskli HPV türleri ile kalıcı enfeksiyondan kaynaklı oluşur. 2012'de serviks kanseri, yüksek gelirli ülkelerde en yaygın on birinci kadın malignitesi ve kansere bağlı ölümlerinin dokuzuncu en yaygın nedeni ve bu oranları sırasıyla 9.9/100.000 ve 3.3/100.000 olarak tespit edilmiştir [14]. Yüksek riskli HPV tiplerine karşı koruma sağlayan aşılar mevcut olması ve tarama programları belirtileri erken dönemde tespit edebilmesi etkili tedavi ve yönetimini sağlar. Özellikle yüksek gelire sahip olan ülkelerde serviks kanseri önlenabilir ve tedavi edilebilir kanserler arasında yer almaktadır. Bu sebeplerden gelişmiş ülkeler son 30 yılda servikal kanser insidansını ve mortalitesini yarıya azaltmıştır [14].

Ancak 2020 yılında dünya genelinde vakaların ve mortalitenin neredeyse %90'ı sosyoekonomik düzeyi düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmüştür. Serviks kanseri 23 ülkede en sık tanı alan kanser iken 36 ülkede kanser sebebiyle ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Bu ülkeler arasında sırayla en çok Malawi olmak üzere diğer Sahra-altı Afrika ülkeleri, Melanezya, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya yer almaktadır. Sosyoekonomik durumu düşük olan kadınların hem enfekte olma hem de serviks kanserinden ölme olasılıkları durumu daha yüksek olan kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazladır [3]. Yine verilere göre 2012 yılında düşük ve orta gelirli ülkelerde serviks kanseri en yaygın ikinci kanser ve üçüncü en yaygın kansere bağlı ölüm nedeni olup, sırasıyla oranlar 8.3/100.000 ve 15.7/100.000 kadın olarak bildirilmiştir [14].

En sık 35-44 yaş arası kadınlarda teşhis edilir ve ortalama tanı yaşı ise 50'dir. 20 yaşından küçük kadınlarda nadiren gelişirken vakalarının %20'sinden fazlası 65 yaş üstü kadınlarda bulunur ancak ölümlerin %70'i ise 50 yaşından büyük kadınlarda meydana gelir [15]. Kadınlarda serviks kanserine bağlı ölüm oranının önde geldiği Güney Afrika'da 2004-2012 yılları arasında tanı konulan hastaların %25'inden fazlası 40-49 yaş arası kadınlardan oluşmaktadır. 70.000 kişi ile yapılan bir çalışmada 7 yıllık gözlem sonucunda, 21-34 yaş arası kadınlarda ileri evre serviks kanseri tanısı %16.5 iken ileri yaşlarda bu oran daha yüksek tespit edilmiştir [14].

American Cancer Society (ACS)'nin tahminlerine göre 2023 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 13.960 yeni invaziv serviks kanseri vakası tespit edilecek ve yaklaşık 4.310 kadın bu sebepten ölecektir. Servikal premalign kanserler, invaziv serviks kanserinden daha sık teşhis edilmektedir [16]. Serviks kanseri ülkemizde kadınlarda sık rastlanan kanserler arasında 11. sıradadır ve yıllık insidansı 4.3/100.000 iken mortalite oranı 1.7/100.000 olarak belirlenmiştir [2].

Ek olarak dikkat çekilmesi gereken bir konu olarak oranlar ve gelecekte erişebilir olacak nüfusa dayalı bu verilerde, COVID-19 pandemisinden kaynaklı 2020 yılından itibaren sağlık hizmetlerine erişimin ve katılımın azalması nedeniyle kanserin teşhis ve tedavisi etkilenmiş olacaktır. Bu sebepten dolayı kısa dönemde

kanser insidanslarında verilerimiz sınırlı olup mevcut taramalarla düşüş görülse bile ileri evre hastalık ve nihayetinde artan ölüm oranında bir artış izlenecektir [3].

2.2.2. Serviks Kanseri Risk Faktörleri

Risk faktörü, herhangi bir hastalığa yakalanma riskini artıran durumdur. Bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmayan kişilerde nadir olsa da serviks kanseri gelişebilir. Bu risk faktörleri serviks kanseri gelişme olasılığını artırsa da bu risklere sahip birçok kişi bu hastalığı geliştirmez, ancak erken tanı için düzenli tarama daha önemlidir. HPV, serviks kanseri için en önemli risk faktörüdür. HPV'nin hem onkojenik hem de onkojenik olmayan birden çok tipi mevcuttur. HPV aşılı, belirli tiplerine ve onlara bağlı gelişen kanserlere neden olan bu enfeksiyonu önlemekte etkilidir [17].

- **Cinsel davranış:** cinsel yolla bulaşan büyük olasılıkla HPV'ye maruz kalma olasılığının artmasından etkilenen risk faktörler arasında cinsel partner sayısı, kişinin partnerinin cinsel geçmişi ve ilk cinsel ilişkinin erken yaşta olması önemli bulunmuştur.
- **Parite:** Erken yaşta term gebelik ve 3 veya daha fazla term gebeliği olan kadınların cinsel aktivite ile HPV enfeksiyonuna artan maruziyet, gebenin immün sisteminin zayıflamış olabileceği ve hormonal değişikliklerin enfeksiyona veya kanserin gelişmesine daha duyarlı olabileceği nedeniyle risk olarak belirtilmiştir.
- **Oral kontraseptif:** Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı HPV pozitifliği olan kadınlar arasında hiç kullanmayanlara kıyasla 3 kat risk artışı olduğu belirlenmiştir.
- **Ekonomik durum:** Düşük ekonomik geliri olan kadınlar yeterli sağlık hizmetlerine erişemiyor olması nedeniyle düzenli taramamayacakları veya gerekli tedavi alamayacakları anlamına gelebilir.
- **Sigara:** HPV pozitif kadınlarda yapılan çalışmada sigara kullanan ve hiç sigara kullanmamış olanlara kıyasla servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gözlemlenmiştir.

- Bazı çalışmalar beta-karoten ve A, C, E vitaminlerinin koruyucu etkileri olduğunu belirtirken, bazı çalışmalarda artmış ya da azalmış risk olmadığını belirtmektedir.
- **Bağışıklık sistemi:** Zayıflamış bir bağışıklık sistemine karsinogenezi hızlandırabilir [4].
- **Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar:** Daha önce geçirilmiş bir cinsel yolla bulaşan hastalığın, HPV enfeksiyonu oluşturabilmek için lokal bir inflamatuvar yanıtın indüklediği düşünülmektedir bu sebepten herpes simplex virüs-2, Chlamydia trachomatis, human immunodeficiency virüs (HIV) ile enfekte olan kadınlarda bu riskin arttığı izlenmiştir [17].

2.3. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

HPV tipleri ile enfeksiyonun, vulval, vajinal, anal, penil ve baş ve boyun kanserleri dahil olmak üzere farklı anogenital kanser türlerine katkıda bulunan bir faktör olduğu tespit edilmiştir. HPV tipleri genellikle kutanöz epitel enfekte ederek yaygın cilt siğillerine neden olur ancak yaklaşık 40 farklı tip mukozal epitel tutarak serviks kanseri ile ilişkilendirilir [4]. HPV, normal hücre döngüsü kontrolünü bozarak kontrolsüz hücre bölünmesini ve genetik hasarın birikmesini teşvik eder.

Düşük riskli veya onkojenik olmayan tipler enfeksiyon, benign veya düşük dereceli servikal hücre anormalliklerine, anogenital siğillere ve solunum yolu papillomlarına sebep olur. Anogenital siğil vakalarının %90'ından fazlasına düşük riskli HPV tip 6 veya 11 sorumludur. Servikal ve diğer anogenital kanserlerin gelişiminde ise yüksek riskli veya onkojenik HPV tipleri karsinojen görevi görür. Yüksek riskli tipler, düşük dereceli servikal hücre değişikliklerine, premalign olan yüksek dereceli servikal hücre anormalliklerine ve anogenital kanserlere neden olabilir.

2.3.1. HPV Genomik Yapısı

Human papilloma virüsleri skuamöz epitel enfekte eden virüslerinden oluşan geniş bir ailedir. Papovaviridae ailesinden olan HPV, konakçı türüne özgü küçük zarfsız 50-55 nm çapında çift sarmallı DNA virüsleridir [18]. Kütanoz epitelini ve

müköz membranları enfekte eden epitel proliferasyonuna yol açan virüslerdir. HPVlerin erken protein gen bölgeleri (E1, E2, E4, E5, E6, E7), geç protein bölgeleri (L1, L2) ve long kontrol bölgesi (LCR) olarak üç fonksiyonel bölgeden oluşur. Geç gen bölgesinde majör kapsid proteinini kodlayan L1 geni ve minör kapsid proteinini kodlayan L2 bulunmaktadır ve hücre siklusunu düzenlemede ve transformasyon aktivitesinin denetlenmesinde görev alır [11].

Erken gen bölgesindeki proteinler virüsün replikasyon ve hücre transformasyonundan sorumludurlar. E1 proteini virüsün DNA replikasyonu için gereklidir, transkripsiyonu baskılar ve DNA replikasyonunu engeller. E2, DNA transkripsiyonunu düzenleyen proteinleri kodlayarak DNA replikasyon sürecine katılır. Hücre transformasyonunda, apoptozu başlatma ve inhibe etmede önemli bir rolü vardır. E4 proteini keratin yapısını bozan sitoplazmik bir proteindir. E5 proteini yine replikasyonda görev alır ve hücrenin bağışıklık sistemi tarafından tanınmamasına da neden olur. HPV virüsünün karsinogeneze sebep olmasının yolu HPV virüsü insan genomuna E1/E2 proteinleri ile bağlanması sonucu oluşan E6 ve E7 proteinlerinin sentezlenmesi ve dolayısıyla epitel hücrelerinin ölümsüzleşmesine yol açar. E7 proteini, pRB genine bağlanarak hücrenin DNA sentezinin artmasına yol açarken E6 proteini p53 genine bağlanarak DNA hasarını onarma fonksiyonunu bozarak bu süreç içinde anormal hücre çoğalmasını başlar [11].

2.3.2. HPV Sınıflandırması

HPV, cinsel yolla yayılan 200 tipten fazla oluşan bir gruptur. HPV tipleri düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere gruplara ayrılır. Düşük riskli HPV grubu genellikle hastalığa sebep olmaz ancak genital organlar, anüs, ağız, boğaz veya çevre bölgelerde benin siğiller yapabilir. Yüksek riskli HPV grubu ise birkaç kanser türüne sebep olabilir [19].

Yüksek riskli HPV genotipleri: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82

Orta riskli HPV genotipleri: 26, 53 ve 66

Düşük riskli HPV genotipleri: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 ve 81

Yüksek riskli HPV tipleri servikal prekanserlerin %99'unda saptanır. HPV ile ilişkili kanserlerin çoğu HPV tip 16 ve 18'den sorumludur ve beraber serviks kanserlerinin %66'sını oluşturur. Dünya çapında serviks kanserlerinin yarısı tip 16 kaynaklıdır. Ayrıca, yüksek riskli grubunda olan tip 31, 33, 45, 52 ve 58, serviks kanserlerinin diğer %15'inden ve tüm HPV ile ilişkili kanserlerin %11'inden sorumludur [20].

2.3.3. HPV Bulaşı ve Önlemler

Papillomavirüs ailesindeki diğer virüsler başka türleri etkileyebilirken, insanlar HPV için tek doğal rezervuardır. HPV, enfekte bir kişiyle cinsel yolla ciltten cilde teması ile bulaşır. Serviks kanseri bir viral enfeksiyonun maligniteye yol açabildiğini gösteren en iyi örneklerinden biridir.

HPV replikasyon döngüsünün, kök hücrelerin ve diğer uzun ömürlü hücrelerin bulunduğu bazal epitelyal tabakası olarak da bilinen stratum germinativum'daki hücrelere girmesiyle başladığı düşünülmektedir [21]. Bazal tabakanın HPV enfeksiyonunun epidermiste hafif mikrotravma veya erozyon gerekmektedir [22]. HPV enfeksiyonları aylar veya yıllar sürebilir çünkü suprabazal hücre katmanlarında yer alan HPV'nin viral gen proteinleri ve replikasyonunu sınırlayarak bağışıklık sisteminden kaçabilir. Ancak enfeksiyon başarılı konak immün yanıtı nedeniyle çoğu zaman kendi kendini sınırlayabilir. Virüsün varlığı epitelde papillomatoz, parakeratoz ve koilositoz gibi morfolojik anormalliklere neden olur [21].

HPV aşısı ile immünizasyon, enfeksiyonunu önler ve HPV'nin yayılmasını önleyerek hem aşılanan kişiye hem de kişinin cinsel partnerlerine fayda sağlar. Yapılan çalışmalarda CIN1 ve CIN2, CIN3 ve adenokarsinoma in situ'da 6 yıllık bir süre boyunca HPV 16 ve HPV 18 aşı türlerinin prevalansındaki azalma eğilimleri yalnızca 25 yaşından küçük kadınlar arasında gözlenmiştir [23]. Aşılar, Gardasil-4 (HPV tip 6, 11, 16, 18), Gardasil-9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, ve 58), Cervarix iki HPV alt tipine (16, 18) karşı geliştirilmiştir. En çok tipe etkili olan Gardasil-9, HPV'nin neden olduğu servikal, vulvar, vajinal, anal, orofaringeal ve diğer baş ve

boyun kanserlerinin önlenmesi için 9 ila 45 yaş arası kadınlarda belirtilen bir aşıdır. Tüm dozlar 1 sene içinde uygulanacak şekilde 9-14 yaş arası bireylerde iki doz aşılama şemasında 0. ve 5. ila 13.ay arasında uygulanabilir ve 15 yaş üzeri bireylerde ise 3 doz aşılama şeması 0., 2., ve 6. aylarda uygulanabilir [24]. Şu anda, rapel için bir öneri yoktur [25]. Prezervatif gibi fiziksel bariyer yöntemleri düzenli ve doğru olarak kullanıldığında HPV bulaşması azaltılabilir, ancak ortadan kaldırılamaz. Ek olarak, serviks kanseri vakaları ve buna bağlı gelişen mortalitenin çoğu, yönergelere uygun şekilde düzenli yapılan servikal kanser tarama testleri ve lezyon tespitinde uygun takip ve tedaviler ile önlenabilir [3].

2.4. SERVİKS KANSERİ TARAMA

Serviks kanseri tarama, ülkemizde ulusal bir tarama programı çerçevesinde 30-65 yaş aralığındaki cinsel aktif kadınlara uygulanmaktadır. Kanser tarama programındaki temel amaç, patolojik bulguları henüz premalign veya erken evredeyken yakalayabilmektir. Bu sayede hastalara erken tanı konularak erken tedavi verilmiş olup; uzun süreli ve pahalı tedavilerin önüne geçilebilir ve mortalite ve morbidite sıklığında azalma sağlanabilir.

Önerilen aralıklarla risk altında olan hastaları tespit etmek amacıyla taramalar düzenli olarak yapılmalıdır. Taramalarda anormal sonuç tespit edilen hastalarda daha ileri inceleme ve uygun tedavi yapılmalıdır. Serviks kanseri tarama yöntemleri arasında servikal sitoloji, human papilloma virüs testi ve her iki testin birlikte uygulanması yani co-test yapılması şeklinde yaklaşımlar vardır. Ülkemizin olanakları ve popülasyonumuzun altyapısı düşünüldüğünde uygun tarama yöntemi beş yılda bir uygulanan HPV testi ve Pap-smear testi ile taramadır [2].

2.4.1. Servikal Sitoloji Tarama Teknikleri

Yapılan taramalar Pap-smear testleri tüm hastalara vajinal spekulum yerleştirilerek servikal kanaldan bir endoservikal plastik fırça ile hücreler toplanarak sıvı bazlı teknik veya sürüntü halinde bir slayta aktarılıp konvansiyonel yöntem ile laboratuvarlara teslim edilip patologlar tarafından değerlendirilip, Bethesda raporlama sistemi kullanılarak raporlanmaktadır. Benzer şekilde, HPV testi, hastanın

serviksi izlendikten sonra uygun fırça yardımıyla sürüntü şeklinde alınarak HPV solüsyon kapları içerisinde laboratuvarlarda çalışılmaktadır.

2.4.2. Klinik Öneriler

Serviks kanseri dünya çapında kadınlar arasında yaygındır. Vakaların çoğu, düşük gelirli ülkelerde meydana gelir. Yüksek gelirli ülkelerde, serviks kanseri insidansı ve ölüm oranların azalması, düzenli tarama ve HPV aşılama programları ile ilişkilidir. Premalign ve erken evre hastalığın tedavisi, invaziv serviks kanseri gelişimini önleyebilir ve buna bağlı mortaliteyi azaltabilir. Serviks kanser taramasında kullanılan mevcut yöntemler Papanicolaou testi (servikal sitoloji), HPV testi ve co-testtir (servikal sitoloji ve HPV ile) taramadır.

Asemptomatik, immün sistemi yeterli hastalarda servikal kanser taramasına başlama yaşı ve hangi test yönteminin tercih edileceği belirsizdir ve uzman gruplarının önerileri farklılık göstermektedir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) derneği tarama yaşını 21 olarak belirlemiştir ve 30 yaş altında kotestin yapılmaması, 21-29 yaş grubunda 3 yılda bir servikal sitoloji ile tarama yapılması kabul edilir olduğunu yayınladı [26]. Bir farklı yaklaşım olan United States Preventive Services Task Force (USPSTF), 2018 kılavuzlarında 21 ila 29 yaşına kadar her üç yılda bir servikal sitoloji ile taramaya başlatmayı önermiştir [27]. American Cancer Society (ACS), American Society for Clinical Pathology, ve American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) serviks kanseri taraması için ortak kılavuzunda serviksi olan bireylerde, kişinin HPV aşılama durumundan bağımsız taramanın her beş yılda bir birincil HPV testi ile 25 yaşında başlamasını ve 65 yaşında sonlandırılmasını önermiştir [28]. Bunu destekleyen çalışmalarda yaş grubu ≥ 25 olan kadınların taranması ile kıyaslanınca 21 ila 24 yaş arası kadınları taramanın invaziv hastalık insidansını azaltmakta çok az faydası olduğu gösterilmiştir [15]. USPSTF bir tarama yöntemini diğerine tercih etmezken, ACS birincil HPV testini tercih etmektedir. Bununla birlikte, bu öneriler HIV enfeksiyonu veya başka hastalık ile immün sistemi baskılanmış ya da in utero dietilstilbestrol'e (DES) maruz kalmış hastalar için uygun değildir.

30-65 yaşları arasında tüm asemptomatik, immün sistemi yeterli ve serviksi olan hastaların serviks kanseri taramasına devam edilmelidir. Bu yaş grubundaki tüm sonuçları normal olan hastalar için aşağıdakilerden herhangi biri kabul edilebilir:

- Her 5 yılda birincil HPV testi; veya
- Her 5 yılda co-test (servikal sitoloji ve HPV testi); veya
- 3 yılda bir tek başına servikal sitoloji testi

65 yaşın üzerindeki hastalar daha önceden yeterli taramaya sahipse ve ileri taramayı gerektirecek hiçbir faktör göstermiyorsa, aşağıdaki kriterlerin her ikisinin de karşılanması halinde taramanın kesilmesi kabul etmektedir:

- Son 25 yıldır CIN 2+ öyküsü olmaması ve
- Aşağıdakilerle tanımlandığı şekilde, önceden yeterli taramaya sahip olmak:
 - Son test 5 yıl içinde olmak üzere 10 yıl içinde 2 ardışık negatif HPV testi, veya
 - Son test 5 yıl içinde olmak üzere son 10 yıl içinde, 2 ardışık negatif co-test veya
 - Son test önceki 3 yıl içinde olmak üzere son 10 yıl içinde 3 ardışık negatif Pap-smear testi,

Son on yıldaki sonuçları bilinmiyorsa, yapılan tarama testleri yetersiz görülür ve tarama kriterlerini karşılayana kadar devam edilmelidir. Serviks kanseri veya CIN öyküsü olmayan, total histerektomi geçirmiş hastalar için ileri tarama gerekmezken, subtotal histerektomi olan serviksi kalan hastalarda tarama önerileri kılavuzlara göre devam etmelidir. CIN öyküsü olan hastalar histerektomiden sonra bile gözlemlenmelidir.

2.4.3. Bethesda Sistemi ve Terminoloji

Bethesda Sistemi, servikovajinal sitoloji ve histoloji dahil olmak üzere belirli bir terminolojinin standardize edilmesi için oluşturulmuştur. Bu sistem, bir Pap smear sonucunun bu beş özellik altında değerlendirilmesini sağlar; numune tipi, yeterlilik, genel kategori, yorum ve sonuçlar ve diğer malign tümörler [29].

NUMUNE TİPİ	- Konvansiyonel yöntem ile yayma (Pap-smear) - Sıvı bazlı teknik - Diğer
NUMUNE YETERLİLİĞİ	- Değerlendirme için yeterli (endoservikal/ transformasyon zon bileşeni ve diğer özelliklerin varlığı ve yokluğundan bahsedilmeli, örnek, kısmi belirsizlik yapan kan varlığı, inflamasyon vb.) - Değerlendirme için yetersiz (numune reddedildi veya kabul edildi ancak epitel anormalliğini değerlendirme için yetersiz bilgi nedeniyle sebep belirtilmeli)
GENEL SINIFLANDI RMA	- Opsiyonel: yorum ve sonuçlar bölümünde detaylı değerlendirme yapılmaktadır
YORUM ve SONUÇLAR	- İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif - Neoplastik olmayan hücresel varyasyonlar - Reaktif hücresel değişiklikleri - Histerektomi sonrası glandüler hücre durumu - Diğer (endometriyal hücreler) - Epitel hücre anormalliğinin varlığı - Skuamöz hücreler - Atypical squamous cells (ASC) - LSIL (HPV/hafif displazi/ CIN 1) - HSIL (orta-şiddetli displazi/CIN 2/ CIN 3) - Invazyon açısından şüpheli özellikler taşıyan - Skuamöz hücre karsinoma - Glandüler hücreler - Nonspesifik veya neoplastik görünümlü atipik endoservikal, endometriyal ve glandüler hücreler - Endoservikal adenokarsinom in situ - Adenokarsinom
DİĞER MALİGN TÜMÖRLER	- Ek testler (belirtilmeli ve raporlanmalıdır) - Sitolojiye bilgisayar desteği ile yapılan yorum - Rapora yönelik eğitici notlar ve öneriler (opsiyonel)

Şekil 2.1. 2014 Bethesda Sistemi

Bethesda sisteminde yorum ve sonuçlar kategorisinde özellikler iki gruba ayrılmış, sahip olduğu alt özellikler ile farklı riskleri temsil etmektedir. Epitel hücre anormalliği taşıyan durumlarda 2001 Bethesda sistemi içinde neoplazi açısından terminoloji daha detaylı şekilde açıklamıştır. Servikal sitoloji sonuçları negatif olan gruplar intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif olarak rapor edilmektedir. Atipik skuamöz hücreler (ASC), reaktif değişikliklere bağlanmayacak kadar belirgin ancak skuamöz intraepitelyal lezyon kadar belirgin olmayan durumlarda sınıflandırılır. Daha ileri derecede reaktif değişikliği gösteren önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US) ya da HSIL şüphesini destekleyen yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (ASC-H) olarak ikiye ayrıldı. Çoğunlukla zaman içinde gerileyen, HPV enfeksiyonu ile ilişkili geçici değişiklikler gösteren durumlar düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) olarak adlandırılır. Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) ise yüksek riskli HPV tipleri ile ilişkili durumlarda CIN veya kansere ilerleme riski olan değişikliklerdir.

2.5. KOLPOSKOPİ

Kolposkopi cihazı ilk defa 1925 yılında Hans Hinselman tarafından keşfedilip günümüze kadar geliştirilmiş teknoloji ile görüntüleme ve tanı testi olarak anormal servikal sitoloji, yüksek risk içeren HPV pozitifliği veya malignite açısından şüpheli servikal görünüme sahip olan hastaları değerlendirerek servikal intraepitelyal lezyonların yerini ve kapsamını belirlemek için ileri tetkik ve takip için uygulanmaktadır [30]. Ancak, serviks kanser taramasında birincil test olarak yer almamaktadır [6].

Kolposkopi için endikasyonlar [31]:

- Servikal sitolojisi anormal olan kadınların değerlendirilmesinde lezyonun yeri, dağılımı ve biyopsi alınması gereken alanların belirlenmesinde
- Yüksek riskli HPV DNA'sı pozitifliği
- Servikal sitoloji negatifliğinde servikal alanda şüpheli görünüm
- Servikal neoplaziye yönlendiren anormal bir test sonucunun olması (örnek, görsel incelemede asetik asit ile pozitifliği)

- Açıklanamayan anormal alt genital sistem, postkoital veya postmenopozal kanamalarda
- Uygun tedaviye rağmen inatçı inflamatuvar veya yetersiz servikal sitoloji sonucu
- İntraepitelyal neoplazinin konservatif yönetimi
- Servikal neoplazinin vajinal dağılımının tanımlanması ve yönetimi
- İntraepitelyal ve invaziv karsinomun veya ışınlama tedavisinden sonrası takip gibi bazı durumlarda kadınların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Kolposkopi için mutlak kontraendikasyon bulunmasa da [32];

- Servisit: inflamasyon ve enfeksiyon durumunda epitel anormalliklerin net şekilde değerlendirilememesi sebebiyle kolposkopi öncesi uygun tedavi verilmesi gerekir.
- Gebelik: servikal fizyolojik değişiklikler nedeniyle kolposkopi ve kanserli lezyonların tespiti zorlaşır. Gebelikte biyopsi invaziv hastalıktan şüpheleniliyorsa yapılır ancak endoservikal küretajdan kaçınılır.
- Antikoagülasyon kullanımı veya kanama bozukluğu: Kanama riski yüksek olan hastalarda işlem öncesi antikoagülan kullanımı düzenlenmesine dikkat edilmeli.
- İmmüsupresyon: Ciddi derecede immüsupresyon (nötrofil sayısı <500 hücre/mikroL) enfeksiyon riski oluşturmaktadır [32].

Günümüzde, kolposkop cihazı serviksi parlak ışıktaki 6-40 kez büyütürken serviks, alt genital ve anogenital bölgeleri incelenebilir. İşlem için ek olarak muayene malzemesi, asetowhite ve lügol gibi solüsyonlar, biyopsi aletleri ve beyaz ışıktaki tanımlanamayan kan damarlarının yeşil filtresi gereklidir. Ek olarak, cihazlara bağlı olan dijital fotoğraf makine gibi aksesuarlar sayesinde kayıt ve arşivleme yapılabilmektedir [33].

Kolposkopi, serviks ve vajen epiteline dokular arasında ayırım sağlayabilmek için gerekli solüsyonlar uygulanıp mikroskop altında değerlendirilmesidir. Testin

amacı ise transformasyon zonu, farklı bölgelerin morfolojik yapıları, var olan lezyonları, damarlanmaları, iyot tutulumu ve asetik asit pozitif olan alanların değerlendirilmesidir.

Kolposkopi tekniği:

Hasta litotomi pozisyonuna alınır ve dış genital sistemi değerlendirildikten sonra, serviksi tamamen orta hatta alacak şekilde spekulum vajinaya yerleştirilip servikal ve vajinal inspeksiyon tamamlanır. Serviksi kaplayan mukus veya akıntı mevcut ise izotonik ile öncelikle bu bölge yıkanmalıdır. Ardından erozyon, ülserasyon, lökoplaki, ektoservikal düzensizlik, pigmente lezyonlar, ekzofitik büyüme gibi özellikleri için değerlendirilmelidir.

Standart bir kolposkopi inceleme için izotonik sonrası servikse %3-5'lik asetik asit uygulanır ve değişikliklerin oluşması için 1-2 dakika beklenmelidir, ardından standart beyaz ışık altında büyüteç ile serviksin tümü ve üst vajinal doku gerekli manipülasyon ile detaylı incelenmelidir ve asetobeyaz epitelin sınırlarını ve damarlanma değişikliğinin değerlendirmesi için yeşil filtresi kullanılabilir. Asetobeyaz görünümü metaplastik, displastik veya HPV ile enfekte yoğun çekirdek içeren skuamoz hücrelerinin ışıpta yansımından oluşan beyaz renge denir. Keskin sınırları olan asetobeyaz alanlar genellikle yüksek dereceli lezyonlar olurken, yaygın sınırlar sıklıkla düşük dereceli hastalığı gösterir. Özellikle SCJ'ye bitişik transformasyon zonu, elde edilen asetobeyaz alan, punktuasyon ve mozaizm detaylı inceleme sonrası not edilmelidir [33].

Bu aşamadan sonra displazik, metaplazik veya kolumnar epitel daha net belirlenmesi için %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı olan lugol solüsyonu uygulanır. Glikojenden zengin dokular koyu renkte boyanırken, glikojeni az olan anormal epitel hücreleri açık sarı renkli alanlar olarak izlenir. Böylece hasar olmayan epitel koyu kahverengi, düşük dereceli lezyonlar benekli sarı ve kahverengi arasında ve yüksek dereceli lezyonlar keskin sınırlı sarı renkte olmaktadır. Ancak görsel olarak şüphe oluştursa bile histolojik değerlendirme ile kesin tanı elde edildiği için bu alanlardan mutlaka 1-2mm boyutunda punch biyopsi yardımıyla örnek alınmalıdır

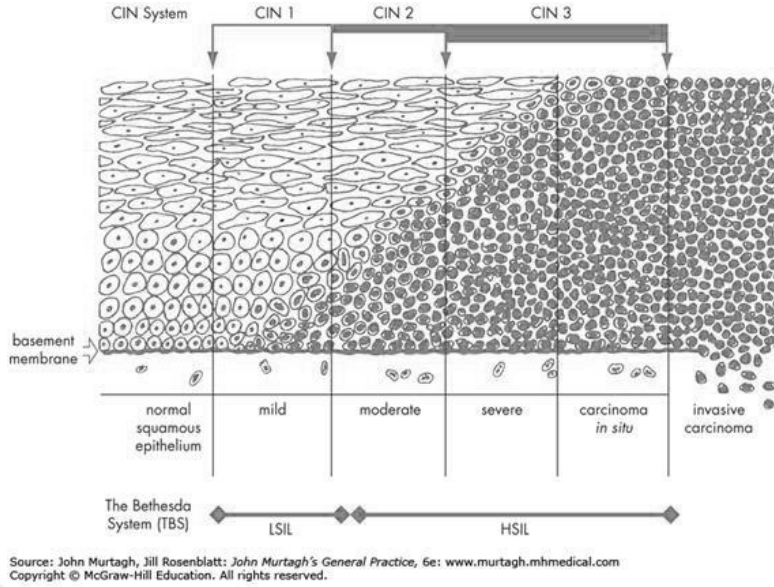
[33]. Alınan biyopsilerde çoğunlukla Kevorkian–Younge forsepsleri kullanılır. Alınan biyopsiler materyali koruyan kimyasallar içeren numune kaplarına konulur ve alındığı bölgeye korele olduğu saat yönünde adlandırılır. ASCCP kılavuzu asetobeyaz alanlardan minimum 2-4 adet örnek alınmasını önermektedir [26]. ECC ise endoservikal kanalın histopatolojik örneklenmesidir. İşlem esnasında oluşabilecek kanama odakları işlem bitiminde durdurulmalıdır. İşlemden önce lokal anestezinin epitelini bozma ihtimali nedeniyle kullanımı önerilmemektedir, ancak yapılan çalışmalarda işlemden önce alınan oral analjeziklerinde ağrıyı azaltmadığını bildirilmiştir [32].

Sonuç olarak, normal kolposkopik bulgu için normal transformasyon bölgesi, orijinal bir skuamöz epitel ve silindirik kolumnar epitel kabul edilmektedir. Asetobeyaz alan, punktuasyon, iyot negatif epitel dokusu, mozaisizm, lökoplaki ve atipik vaskülarizasyon görüntüsü ise anormal kolposkopi olarak değerlendirilmektedir [33].

2.6. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL LEZYONLAR

Servikal intraepitelyal neoplazi, servikal biyopsi ve histolojik inceleme ile tespit edilen premalign skuamöz lezyondur. Bu terim, Richart 1967 yılında tarafından servikal karsinogenezin hafif displaziden servikal kansere kadar ilerleyebilen bir hastalık olduğu ifadesi ile tanımlanmıştır. Displazinin tanımı, büyüme ve diferansiyasyondaki makroskopik veya mikroskopik anormallikler olarak tanımlanabilir. Bu lezyonlardaki değişiklikler hafif, orta ve ciddi servikal displazi olarak tanımlanır [34].

Servikal epitel hücrelerinin HPV enfeksiyonunun klasik mikroskopik tanımı koilositozdur. Bu mitozu gösteren genişlemiş ve düzensiz çekirdeklerle birlikte hücre içinde bir perinükleer "halo" görünümünü ifade eder. Displastik hücre gösteren servikal epitel oranı displazinin derecesini belirler.



Şekil 2.2. Servikal intraepitelyal lezyonlarda kullanılan sınıflamaların görsel karşılaştırılması

CIN 1 (düşük dereceli), epitelin alt 1/3'ünü veya daha az bir kısmını içerirken, daha belirgin olan CIN 2 (orta dereceli) servikal epitelin üst 1/2'si matürasyonunu korur ve nükleus atipisi hem üst hem de alt epitel tabakalarında CIN 1'den daha yaygın olarak izlenebilir. CIN 3 (yüksek dereceli) ise epitelin 2/3'sinden fazla kalınlığını kapsayarak ilerler, yüzeyel katman da dahili olmak üzere tüm epitelde matürasyon kaybolmuş olarak görülebilir. Anormal hücre proliferasyonu artmıştır. Bu displazi, bazal membran seviyesinde invaze olunca da karsinomaya dönüşür. CIN 1, maligniteye ilerleme potansiyeli düşük ve spontan gerileme potansiyeli yüksek olan düşük dereceli bir lezyon iken CIN 2 ve 3, ilerleme potansiyeli yüksek ve gerileme potansiyeli düşük olan yüksek dereceli bir lezyonlardır. Histopatolojik olarak CIN 2 ve CIN 3'ü birbirinden ayrı değerlendirmek zordur, bu sebepten dolayı genellikle birlikte tek kategori olarak değerlendirilir ve yönetilir [35].

2012 yılında College of American Pathology ve ASCCP tarafından Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) projesi adlı bir konferansı düzenledi. Bu proje tüm anogenital sistem dokularında HPV ile ilişkili skuamöz hastalığın histolojisini tanımlamak için tek bir terminoloji sistemi kullanmayı öne sürdü.

Terminoloji iki katmanlı olarak "düşük dereceli" veya "yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)" olarak önerilmiştir. Bu terminoloji, Bethesda Sistemi sitoloji raporlarının terminolojisine paraleldir, mesela CIN 1, LSIL ve CIN 2 ve CIN 3 ise HSIL olarak isimlendirilmiştir [36]. Ancak 2019 ASCCP risk bazlı yönetim kılavuzunda değerlendirme ve yönetimi sınıflandırırken yine CIN terminolojisini kullanmıştır [37].

LAST, premalign bir lezyon için morfolojik olarak ayırıcı tanı gerektiğinde, p16 immün boyama kullanımı önerdi. CIN 2 gibi lezyonları daha kesin olarak tanımlamak için p16 boyamasına göre ayırdı. Buna göre CIN 2 değerlendirilen lezyonlar p16 pozitifliğinde HSIL, p16 negatifliğinde ise LSIL olarak değerlendirilmektedir [34].

2.7. İNFLAMATUAR MARKERLAR

2.7.1. Hematopoez ve Kan Elemanları

Hematopoez, kan hücrelerinin oluşturulduğu süreçtir. Hematopoetik hücreler sürekli olarak pluripotent kök hücrelerden üretilir ve bu hücrelerin bir kısmı unipotansiyel kök hücreler haline gelerek interlökin ve hematopoeik büyüme faktörlerinden gelen uyarılar ile eritrositler, trombositler, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfosit, Natural Killer ve dendritik hücreler gibi kanın tüm elemanlarına farklılaşır. Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında vücut daha fazla bağışıklık hücresine ihtiyaç duyması sebebiyle hematopoez artar.

Gelişmekte olan embriyo ve fetüsünde hematopoez mezoblastik, hepatik ve miyeloid olmak üzere 3 gelişimsel aşamaya ayrılır. Ekstraembriyonik yapılarda, mezoblastik hematopoez yolk kesesinde yer alır ve gebeliğin 10. ve 14. günleri arasında başlar. Gebeliğin 6-8. haftasında karaciğer, kan hücresi üretiminde yer alır ve bu süre içerisinde plasenta da bu süreçte katkıda bulunur. Ekstraembriyonik hematopoez 10-12. haftada durmuştur. Hepatik hematopoez ise gebeliğin 20-24. haftasında baskın eritropoietik alandır ve bu görev ikinci trimesterde miyeloid

hematopoeze geçerek doğumun sonrasında bile üretim kemik iliğinde devam eder [38].

Monopoiesis, monositlerin oluştuğu süreçtir. Progenitör hücre, monoblast, sadece kemik iliğinde bulunur ve granül içermeyen bazofilik bir sitoplazmaya sahiptir. Lenfopoez, progenitör hücre olan lenfoblastlardan başlayan lenfositlerin oluşumudur. Bu hücreler, B, T veya Natural Killer hücrelere farklılaşma yeteneğine sahip lenfositlere olgunlaşmaya devam eder. Trombopoez, megakaryositler adı verilen kemik iliği içindeki son derece büyük hücrelerden gelen trombositlerin oluşumudur. Megakaryositlerin plazma zarları parçalandığında meydana gelir ve birçok granül içeren trombosit veya plateletler oluşur [39].

Çalışmamızda yer alan lenfosit, nötrofil ve platelet parametreleri için referans değerleri sırasıyla 800 ila 5000 (0.8-5.0) lenfosit/ml, nötrofil, 3.000–7.000/mm³ ve son olarak, platelet sayımı ise 150,000 – 450,000/dL aralığında normal değerlerdedir [40].

2.7.2. İnflamatuvar Parametreler: Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi ve İnflamatuvar Biyobelirteçler

Kanser ile ilişkili inflamasyonu nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları kullanılarak sistemik inflamatuvar yanıt indeksi ile bakılabilir. Periferik venöz kandaki inflamatuvar hücreler tümör karsinogenezi, ilerlemesini ve metastazını etkileyebilir. Nötrofiller, monositler, lenfositler ve trombositler kanserin önemli inflamatuvar belirteçleridir. Nötrofil lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı, trombosit lenfosit oranı ve sistemik immün-inflamasyon indeksi gibi birçok parametre malignite açısından prognostik faktör olabileceği önerilmiştir. SIRS özellikle nötrofil, monosit ve lenfosit sayımlarını kullanarak kişinin inflamasyon ve immün durumu arasındaki dengeyi yansıtır [41].

SIRS'nin kanser, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda hasta sonuçlarını öngörmekte önemli rolü olması son zamanlarda büyük ilgi görmüştür [42]. Bazı malign tümörlerde sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin prediktif değeri

doğrulanmıştır. Pankreas, safra kesesi, karaciğer, serviks, meme kanserlerinde ve gliomalarda sağkalım ve prognoz açısından bir belirteç olarak kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir [43].

Sistemik inflamasyon anında dokularda birbirini tetikleyen değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler arasında inflamasyon gibi vücudun stres altında olduğu durumlarda lenfosit, nötrofil, monosit ve trombositler sayılarında artış izlenmektedir. Lenfositler arasında T-lenfositleri bağışıklık sistemi tepkisini kontrol eder ve doğrudan enfekte hücrelere ve tümör hücrelerine saldırarak ortadan kaldırırken, B-lenfositleri antikor üreterek vücuda yabancı mikroorganizmaları hedef alır [44].

Son dönem çalışmalarda bu hemogram tetkikine ait parametrelerin ulaşılabilir ve ucuz olması nedeniyle bu verilerin değerlendirilmesi ile hesaplanabilen yeni inflamasyon belirteçleri kullanılarak sistemik inflamasyon durumu tespit edilmeye çalışılmaktadır. SIRI indeksi nötrofil x monosit / lenfosit olarak hesaplanmaktadır. Bu belirteçler arasında Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) ve Monosit/Lenfosit Oranı (MLO) vardır.

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile NLO değeri hesaplanır. Nötrofiller vücuttaki en yaygın beyaz kan hücresi (WBC) türüdür ve bu onları yaralanmaları iyileştirmek ve enfeksiyonlarla savaşmak için ilk savunma hattı haline getirir. Hasarlı hücreleri onarmalarına ve bir bağışıklık tepkisi oluşturmalarına yardımcı olmak için diğer hücrelerle iletişim kurarlar. Nötrofiller, vücudunuzdaki bağışıklık sistemini ve iltihaplanmayı düzenlemede önemli bir rol oynar. Nötrofil seviyeleri enfeksiyonlara, yaralanmalara, ilaç tedavilerine, belirli genetik durumlara ve strese yanıt olarak yükselebilir veya düşebilir [45].

MLO, monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen, inflamasyon durumunda kullanılmaya başlanan yeni biyobelirteçtir. Monositler, mikropları tespit edip yok etme ve enfekte olmuş hücreleri fagositoz ile ortadan kaldırmak için kan ve dokularda bulunan bir lökosit türüdür. Enfektif ve inflamatuvar

durumlarda artmış yanıt anında salınan sitokinler monosit nötrofil ve makrofajları uyarak sayılarını artırır [44].

Enflamatuar hücreler, tümör büyümesini hem baskılayabilir hem de uyarabilir ve inflammatuar hücrelerin klinik sonuçlara etkisi birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. Cho ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada over kanseri olan hastalarda ameliyat öncesi bakılan NLO sağlıklı hastalardan oluşan kontrol grubuna kıyaslandığında belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada, NLO'nun over kanserini saptamadaki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %66.1 ve %82.7 olarak bildirilmiştir [46]. Bu nedenle, MLO ve NLO yeni biyobelirteçler arasında yer alıp malignensilerin prognozunu öngörmeye kullanılmaya başlanmıştır [47].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde normal servikal sitolojiye sahip ancak yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin (nötrofil x monosit/ lenfosit) kolposkopi sonuçları ile olan ilişkisini inceleyerek SİRİ'nin bu grup hastalarda kolposkopi sonuçlarını kıyaslanması amacıyla yapılan retrospektif tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız Ankara ilinde T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Hastanemiz üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ağustos 2018 – 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında kolposkopi yapılan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Servikal sitoloji sonucu normal olup yüksek riskli HPV pozitifliği (tip 16, 18, 31, 52, 58, vb.) olan ve kolposkopi yapılmış hastalar çalışma grubunu (n=150); HPV sonucu normal olan ancak fizik muayenede tespit edilen şüpheli lezyon nedeniyle kolposkopi yapılan hastalar kontrol grubunu (n=100) oluşturmuştur.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 30 – 65 yaş arası (HPV taraması yapılan yaş sınırlarıdır)
- Servikal sitoloji sonucu normal olarak değerlendirilen hastalar
- Kolposkopi işlemi öncesinde hemogram tetkiki alınmış hastalar
- Merkezimizde kolposkopi işlemi yapılmış olan hastalar

3.5. ÇALIŞMADA HARIÇ TUTULMA KRİTERLERİ

- Gebe hastalar
- Anormal servikal sitoloji sonucu olan hastalar
- Sitoloji ve HPV taraması ile hemogram tetkiki alınmamış hastalar
- Önceden malignite öyküsü olan hastalar
- Histerektomi olan hastalar
- İmmüsupresif hastalığı olan veya immüsupresif tedavi alan hastalar
- Kronik enfektif hastalıklar ve aktif viral, bakteriyal, fungal veya parazitik enfeksiyonu olan hastalar

3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

Sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin yüksek riskli HPV pozitif hastalarda kolposkopi sonuçlarını öngörmede rolü yoktur.

3.7 ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

3.7.1. Bağımlı Değişkenler

- Sistemik inflamatuvar yanıt indeks sonuçları

3.7.2. Bağımsız Değişkenler

- Demografik bilgiler (yaş, gravida, parite, sosyo-ekonomik durum)
- HPV tiplendirmesi
- Kolposkopi sonuçları

3.8. VERİLERİN TOPLANMASI

Serviks kanseri tarama, ülkemizde ulusal bir tarama programı çerçevesinde 30-65 yaş aralığındaki cinsel aktif kadınlara uygulanmaktadır. Kanser tarama programındaki temel amaç, patolojik bulguları henüz premalign veya erken evredeyken yakalayabilmektir. Bu sayede hastalara erken tanı konularak erken tedavi verilmiş olup; uzun süreli ve pahalı tedavilerin önüne geçilebilir ve mortalite ve morbidite sıklığında azalma sağlanabilir. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ağustos 2018 – 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında kolposkopi yapılan tüm

hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta bilgilerine hastanemiz elektronik veri tabanından ulaşılmıştır. Hastaların başvuru esnasındaki demografik bilgileri, servikal sitoloji sonucu ve HPV tipleri, kolposkopi sonucu ve alınan hemogramdan nötrofil, monosit ve lenfosit değerleri kullanılarak sistemik inflamatuvar yanıt indeksi hesaplanarak bir excel dosyasına kaydedilmiştir.

3.8.1. Servikal Sitoloji ve HPV: Numune Değerlendirmesi

Servikal sitoloji örnekleri, sıvı bazlı Pap testi (Max-Prep, Dong-gu, Kwangju, Güney Kore) tekniği kullanılarak hazırlanmaktadır. Tüm hastaların servikal kanalından bir endoservikal plastik fırça ile hücreler toplanarak 10 ml'lik Max-Prep sitoloji solüsyon kaplarına yerleştirildikten sonra hastanemizin patoloji laboratuvarlarına ulaştırılmaktadır. Servikal sitoloji ve histoloji örnekleri ASC-US kriterleri, 2001 Bethesda sistem servikal sitoloji raporu sınıflandırmasına göre uzman patologlar tarafından yorumlanmaktadır.

HPV testi, hastanın serviksi izlendikten sonra uygun fırça yardımıyla sürüntü şeklinde alınarak HPV solüsyon kapları içerisinde (Tek-Path Pap test preservatif solüsyonu, 10ml) hastanemizin laboratuvarlarında çalışılmaktadır. Sonuçlar negatif, yüksek riskli tip (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 ve 68), düşük riskli tip (6, 11, 42, 43, 44) olarak raporlanmaktadır. Çalışmamız servikal kanser açısından en yüksek risk taşıyan tip 16 ve 18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri olarak ayrı gruplar halinde değerlendirmektedir.

3.8.2 Kolposkopi: Değerlendirme, Takip ve Tedavi

Kolposkopi için gerekli endikasyonu olan hastalar bilgilendirme ve onam sonrasında muayene için masaya litotomi pozisyonuna alınmaktadır. Hastanemizde kolposkopi deneyimli jinekolojik onkoloji uzmanı tarafından yapılmakta olup işlem esnasında asistan doktor asiste etmektedir. Muayene başlangıcında vulva tamamen değerlendirilip, ardından vajinal spekulum yerleştirilerek serviksin detaylı değerlendirilmesi yapılmaktadır. İzotonik solüsyon ile servikal yıkama yapıldıktan

sonra skuamokolumnar bileşke ve transformasyon bölgesi Karl Kaps SOM52 markalı kolposkopi cihazı ile büyüteç altında görüntülenmektedir. Serviksin görsel muayenesini için %3-5 asetik asit solüsyonu uygulanıp, önce beyaz ışık sonra yeşil ışık filtresi altında servikal değişiklikler için değerlendirmektedir. Bu solüsyon ile asetobeyaz alan elde edilmediyse, lügol solüsyonuyla serviks boyanarak yeniden yeşil ışık altında incelenip, şüpheli servikal lezyon görünüm durumunda Kevorkian forsepsleri kullanılarak punch biyopsi alınmaktadır. Alınan biyopsi bölgenin saat yönünde hizası belirtilerek formol solüsyonu içeren numune kaplarında ayrı ayrı yerleştirilip değerlendirilmesi yapılması için hastanemizin patoloji laboratuvarlarına gönderilmektedir.

Kolposkopi muayenesinde izlenen değişiklikler normal veya anormal kolposkopi olarak değerlendirilmektedir. Normal kolposkopi değerlendirmesi normal bir transformasyon bölgesi, orijinal bir skuamöz epitel ve silindirik kolumnar epitel bulguları olarak kabul edilirken, asetobeyaz alan, punktuasyon, iyot negatif epitel dokusu, mozaikizm, lökoplaki ve atipik vaskülarizasyon görüntüsü ise anormal kolposkopi olarak değerlendirilmektedir. Kolposkopi sonuçlarımız benign, LSIL, HSIL ve adenocarcinoma in situ veya insitu skuamöz hücreli karsinom olarak raporlanmaktadır.

Hastanemizde endoservikal küretaj işlemi kolposkopi yapılan tüm hastalara uygulanmaktadır. Novak küret yardımıyla endoservikal kanalın 4 kadranından biyopsi örneği toplanarak formol solüsyonu içeren numune kabında patoloji laboratuvarlarında değerlendirilip, sonuçlar negatif, LSIL veya HSIL şeklinde raporlanmaktadır.

Hastalar kolposkopi sonuçlarına göre takip veya tedavi şeklinde izlenmekte, tedavi kararı verilen hastalara, kolposkopi sonuçlarına göre; LEEP, konizasyon ve total abdominal histerektomi yapılmaktadır.

Biz çalışmamızda servikal sitoloji sonucu normal olup, yüksek riskli HPV pozitifliği (tip 16, 18, 31, 52, 58, vb.) olan ve kolposkopi yapılmış hastalar ve HPV sonucu normal olan ancak fizik muayenede tespit edilen şüpheli lezyon nedeniyle kolposkopi yapılan hastaları dahil ederek, alınan hemogram tetkiklerinden nötrofil, monosit ve lenfosit değerleri kullanılarak sistemik inflamatuvar yanıt indeksini hesapladık.

3.8.3 Hemogram Parametreleri

Hastanemizin polikliniklerine başvuran hastalardan anormal uterin kanama, düzensiz menstruasyon, vb. gibi çeşitli nedenlerle hemogram tetkiki alınmaktadır. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınıp, biyokimya laboratuvarında Sysmex XN 1000 serisi hematoloji analizörü adlı cihazda çalışılmıştır.

Çalışmaya, muayene ve patoloji sonuçlarına bağlı kolposkopi yapılan ve hemogram tetkiki alınmış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Hemogram tetkiki parametrelerinden nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları kaydedilerek, SIRI indeksi nötrofil x monosit / lenfosit olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, retrospektif olarak normal servikal sitolojiye sahip ancak yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin kolposkopi sonuçları ile olan ilişkisini inceleyerek hastalardan alınan hemogram tetkiklerinden hesaplanan SIRI ve diğer biyobelirteçlerin değeri bu grup hastalarda kolposkopi sonuçlarını öngörmeye etkili bir marker olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemektir.

3.9. VERİ TOPLAMA FORMU

HASTA TAKİP FORMU / OLGU RAPOR FORMU

Araştırma adı:

Yüksek Riskli HPV Pozitif Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin Kolposkopi Sonuçlarını Öngörmedeki Rolü

Yaş:	
Gravida:	
Parite:	
Özgeçmişte özellik:	
Fizik muayene:	
Servikal sitoloji sonucu:	
HPV sonucu:	
Kolposkopi sonucu:	
Notrofil değeri:	
Monosit değeri:	
Lenfosit değeri:	
SIRI sonucu:	

Şekil 3.1. Veri Toplama Formu

3.10. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Hastalık durumunu etkileyen faktörlerin incelenmesinde “Binary (ikili) lojistik regresyon: Backward LR modeli” kullanılmıştır.

3.11. İZİNLER – ETİK KONULAR

Çalışmamız, T.C. S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 12/01/2023 tarihinde E-53610172-799-206794232 sayılı TUEK kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın Etik kurul onayı 08/02/2023 tarihinde 2012-KAEK-15/2650 sayı numarası ile hastanemizden alınmıştır.

3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ

- Araştırma Mart 2023 – Haziran 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya servikal sitoloji sonucu normal olup yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastalar (tip 16, 18, 31, 52, 58, vb) (çalışma grubu, n=150) veya HPV negatif şüpheli servikal lezyona bağlı kolposkopi yapılmış (kontrol grubu, n=100) dahil edilme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan toplam 250 hasta dahil edildi.

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİKSEL VERİLER

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=150)		Kontrol (n=100)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl)	43,60±8,58	42,0 [30,0-65,0]	44,87±9,76	44,5 [30,0-64,0]	Z=-0,266 p=0,790
Gravida	2,07±1,55	2,0 [0,0-6,0]	2,43±1,53	2,0 [0,0-6,0]	Z=-1,891 p=0,059
Parite	1,83±1,35	2,0 [0,0-5,0]	2,25±1,45	2,0 [0,0-6,0]	Z=-2,152 p=0,031
Normal doğum	1,52±1,39	2,0 [0,0-5,0]	1,96±1,53	2,0 [0,0-6,0]	Z=-2,197 p=0,028
Sezaryen	0,32±0,76	0,0 [0,0-4,0]	0,33±0,73	0,0 [0,0-4,0]	Z=-0,398 p=0,691

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplar arasında yaş, gravida ve sezaryen sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Gruplara göre parite ve normal doğum sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,152$; $p=0,031$; $Z=-2,197$; $p=0,028$). Kontrol grubundakilerin parite ve normal doğum sayılarının çalışma grubundakilere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sosyo-Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=150)		Kontrol (n=100)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Çalışma durumu					
Evet	76	50,7	47	47,0	$\chi^2=0,323$ $p=0,570$
Hayır	74	49,3	53	53,0	
Eğitim düzeyi					
İlköğretim	15	10,0	19	19,0	$\chi^2=6,591$ p=0,037
Lise	88	58,7	44	44,0	
Üniversite	47	31,3	37	37,0	
Eş eğitim düzeyi					
Eğitimi yok	32	21,3	12	12,0	$\chi^2=6,284$ $p=0,099$
İlköğretim	6	4,0	3	3,0	
Lise	70	46,7	44	44,0	
Üniversite	42	28,0	41	41,0	
Gelir düzeyi					
Asgari ücret altında	7	4,7	4	4,0	$\chi^2=0,782$ $p=0,676$
Asgari ücret	63	42,0	37	37,0	
Asgari ücret üzerinde	80	53,3	59	59,0	
Kronik hastalık					
Var	17	11,3	19	19,0	$\chi^2=2,861$ $p=0,091$
Yok	133	88,7	81	81,0	
Sigara kullanımı					
Var	94	62,7	36	36,0	$\chi^2=17,094$ p<0,001
Yok	56	37,3	64	64,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Gruplar arasında çalışma durumu, eş eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve kronik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Gruplar arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, çalışma grubundaki 88 kişinin (%58,7) lise mezunu olduğu, kontrol grubundaki 19 kişinin (%19,0) ilköğretim mezunu olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=6,591$; $p=0,037$). İlköğretim mezunu olanların ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu, lise ve üniversite mezunu olanların ise ağırlıklı olarak çalışma grubunda olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiş olup; çalışma grubundaki 94 kişinin (%62,7) sigara kullandığı, kontrol grubundaki 64 kişinin (%64,0) sigara kullanmadığı saptanmıştır ($\chi^2=17,094$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin ağırlıklı olarak sigara kullandığı, kontrol grubundakilerin ise ağırlıklı olarak sigara kullanmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.3. Çalışma Grubunun HPV Tipleri Dağılımı

HPV Tipleri	HPV Numune Sayısı (n=150)	Dağılım (%)
Sadece tip 16	60	40
Sadece tip 18	20	13,3
Tip 16, 18	14	9,3
Diğer yüksek HPV	56	37,3

Çalışma grubunda yüksek riskli HPV tiplerinin dağılımı incelendiğinde; hastaların %40'ında HPV Tip 16, %13,3'ünde Tip 18, %37,7'ünde ise diğer yüksek riskli tipler saptandı. Hastaların %9,3'ünde HPV Tip 16 ve Tip 18 birlikte görüldü.

4.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ SERVİKS MUAYENESİ, KOLPOSKOPİ SONUÇLARI VE BİYOKİMYASAL BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER

Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Serviks Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	(n=150)		(n=100)		
	n	%	n	%	
Serviks FM					
Damarlı	21	14	33	33,0	$\chi^2=128,446$ p<0,001
Eroze	20	13,3	66	66,0	
Normal	109	72,7	1	1,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Gruplar arasında serviks fizik muayene sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($\chi^2=128,446$; $p<0,001$). Çalışma grubundaki 109 kişinin (%72,7) fizik muayene sonucu normal iken, kontrol grubundaki 66 kişinin (%66,0) serviks fizik muayenesinde servikal erozyon saptanmıştır. Çalışma grubundakilerin ağırlıklı olarak normal serviks muayenesi, kontrol grubundakilerin ise ağırlıklı olarak eroze serviks muayene sonucunun olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kolposkopi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	(n=150)		(n=100)		
	n	%	n	%	
Kolposkopi sonuçları					
Normal	23	15,3	47	47,0	$\chi^2=66,691$ p<0,001
HSIL	41	27,4	-	-	
LSIL	65	43,3	21	21,0	
Servisit	21	14,0	32	32,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Gruplar arasında kolposkopi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($\chi^2=66,691$; $p<0,001$), çalışma grubundaki 65 kişinin (%43,3) kolposkopi sonucu LSIL iken, kontrol grubundaki 47 kişinin (%47,0) kolposkopi sonucunun normal olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.6. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=150)		Kontrol (n=100)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Hemoglobin	12,76 $\pm$ 1,63	13,1 [7,6-15,4]	12,42 $\pm$ 1,41	12,4 [7,8-16,4]	Z=-2,363 p=0,018
WBC	7,15 $\pm$ 2,22	7,1 [4,2-18,2]	6,73 $\pm$ 1,49	6,6 [4,3-11,5]	Z=-1,041 p=0,298
Nötrofil	4,34 $\pm$ 1,65	4,1 [0,6-12,2]	3,97 $\pm$ 1,43	3,8 [1,7-9,3]	Z=-1,685 p=0,092
Monosit	0,57 $\pm$ 0,34	0,5 [0,2-3,3]	0,51 $\pm$ 0,17	0,5 [0,2-0,9]	Z=-1,597 p=0,110
Lenfosit	2,24 $\pm$ 0,69	2,1 [0,9-4,7]	2,15 $\pm$ 0,63	2,1 [0,8-3,8]	Z=-0,610 p=0,542

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplara arasında tek anlamlı fark hemoglobin değerinde saptanmış olup, çalışma grubundakilerin hemoglobin değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Z=-2,363; p=0,018).

Gruplar arasında lenfosit, monosit, nötrofil ve WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir.

4.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ İNFLAMATUAR MARKER DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER

Tablo 4.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=150)		Kontrol (n=100)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
SIRI	1,17 $\pm$ 0,86	1,0 [0,1-8,7]	0,99 $\pm$ 0,61	0,9 [0,3-3,9]	Z=-2,357 p=0,018

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplar arasında SIRI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, çalışma grubundakilerin SIRI değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Z=-2,357; p=0,018).

Tablo 4.8. Tüm Çalışma Grubunun Kolposkopi Sonuçlarının Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi Değerleri ile Karşılaştırılması

Tüm Grup Kolposkopi sonucu	n	SIRI		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
HSIL ⁽¹⁾	41	1,42 $\pm$ 1,27	1,2 [0,4-8,7]	$\chi^2=16,312$
LSIL ⁽²⁾	86	1,15 $\pm$ 0,70	1,1 [0,1-4,8]	p<0,001
Normal ⁽³⁾	70	0,91 $\pm$ 0,48	0,9 [0,3-3,2]	[1-3,4]
Servisit ⁽⁴⁾	53	0,99 $\pm$ 0,62	1,0 [0,3-4,0]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (çalışma grubu + kontrol grubu) kolposkopi sonuçları SİRİ değerleri ile karşılaştırıldığında, kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=16,312$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; farkın HSIL olan gruptan kaynaklandığı sonucuna varılmış, HSIL olanların SİRİ değerlerinin, servisit ve normal sonucu olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.9. Çalışma Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerleri ile Karşılaştırılması

Çalışma grubu	n	SİRİ		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	
HSIL ⁽¹⁾	41	1,42 $\pm$ 1,27	1,2 [0,4-8,7]	$\chi^2=15,062$ p=0,002 [1-3,4] [2-3,4]
LSIL ⁽²⁾	65	1,21 $\pm$ 0,72	1,1 [0,1-4,8]	
Normal ⁽³⁾	23	0,89 $\pm$ 0,42	0,7 [0,5-2,0]	
Servisit ⁽⁴⁾	21	0,83 $\pm$ 0,42	0,7 [0,3-1,7]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grubundakilerin kolposkopi sonuçları SİRİ değerleri ile karşılaştırıldığında, kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=15,062$; $p=0,002$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; farkın LSIL ve HSIL olan gruplardan kaynaklandığı sonucuna varılmış, LSIL ve HSIL olanların SİRİ değerlerinin, servisit ve normal sonucu olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

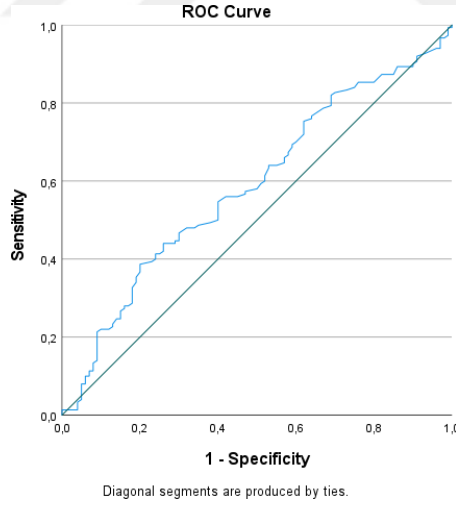
Tablo 4.10. Kontrol Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerleri ile Karşılaştırılması

Kontrol grubu	n	SIRI		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
LSIL	21	0,96±0,61	0,8 [0,5-2,8]	$\chi^2=2,131$
Normal	47	0,92±0,52	0,9 [0,3-3,2]	p=0,345
Servisit	32	1,11±0,72	0,9 [0,4-4,0]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Kontrol grubundakilerin kolposkopi sonuçları SIRI değerleri ile karşılaştırıldığında, kolposkopi sonuçları ile SIRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Grafik 4.1. Hastalık Durumuna Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Cut-Off Değerinin Belirlenmesi



Değişken	Alan	Standart hata	p	%95 güven aralığı		Cut-off
				Alt sınır	Üst sınır	
SIRI	0,588	0,036	0,018	0,517	0,659	0,895

SIRI değerinin %57,3 sensitivite ve %53,0 spesifite ile cut-off değeri 0,895 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,588; p<0,05).

Tablo 4.11. Tüm Çalışma Grubunun Fizik Muayene Bulguları ile Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Tüm hastalar		SIRI		İstatistiksel
FM	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	analiz* Olasılık
Damarlı	54	1,08±0,43	1,0 [0,5-2,2]	$\chi^2=6,640$
Eroze	86	0,98±0,63	0,9 [0,3-3,9]	p=0,036
Normal	110	1,19±0,97	1,0 [0,1-8,7]	[2-1,3]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (çalışma grubu + kontrol grubu) fizik muayene sonuçları ile SIRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=6,640$; p=0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; servikal fizik muayene sonucu eroze olanlar ile damarlı ve normal olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, fizik muayene sonucu damarlı olanların SIRI değerlerinin, eroze ve normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.12. Çalışma Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Karşılaştırılması

Çalışma grubu		NLO		İstatistiksel analiz*
Kolposkopi sonucu	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	Olasılık
HSIL ⁽¹⁾	41	2,08±0,81	2,0 [0,9-5,7]	$\chi^2=9,477$
LSIL ⁽²⁾	65	2,31±1,14	2,0 [0,2-5,8]	p=0,024
Normal ⁽³⁾	23	1,71±0,72	1,5 [0,8-3,7]	[1,2-3]
Servisit ⁽⁴⁾	21	1,81±0,70	1,6 [1,1-3,6]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grubundakilerin kolposkopi sonuçları ile NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=9,477$; $p=0,024$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; farkın HSIL ve LSIL olan gruplardan kaynaklandığı ve bu grupların NLO değerlerinin sonucu normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.13. Çalışma Grubundakilerin Kolposkopi Sonuçlarının Monosit/Lenfosit Oranı ile Karşılaştırılması

Çalışma grubu		MLO		İstatistiksel analiz*
Kolposkopi sonucu	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	Olasılık
HSIL ⁽¹⁾	41	4,69±1,19	4,1 [3,4-7,3]	$\chi^2=6,221$ p=0,045 [1-3]
LSIL ⁽²⁾	65	4,29±1,60	3,8 [1,9-9,8]	
Normal ⁽³⁾	23	3,81±1,37	3,8 [0,9-6,9]	
Servisit ⁽⁴⁾	21	5,35±1,65	5,5 [2,7-8,2]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grubundakilerin kolposkopi sonuçlarına göre MLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6,221$; $p=0,045$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; farkın HSIL olan gruplardan kaynaklandığı ve MLO değerlerinin sonucu normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.14. Hastalık Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
SIRI	0,308	0,165	3,480	1	0,038	1,469	1,054	2,270
Sabit	-0,004	0,264	0,00	1	0,987	0,996		
CCR=86,0%	$\chi^2_{(8)}=6,404$; $p=0,602$							

Hastalık durumunu etkileyecek bazı parametrelerle yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model tabloda verilmiştir. Mevcut modelde; SIRI parametresinin, hastalık durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). SIRI değerinin 1 birim arttığında, hastalık riskinin %46,9 artacağı tespit edilmiştir ($OR=1,469$).



5. TARTIŞMA

Serviks kanseri, 2020 yılında 604,000 vaka sayısı ile kadınlarda dördüncü sıklıkta görülen kanserdir olmakla beraber yaklaşık 342,000 ölümden sorumludur [1]. Dünya çapında serviks kanserinden kaynaklanan yüksek ölüm oranı etkili müdahalelerle azaltılabilir. Tarama premalign lezyonların tanımlanmasını sağlar, uzun süreli ve pahalı tedavilerin önüne geçilebilir ve mortalite ve morbidite sıklığında azalma ile komplike tedavileri önlemektedir [2]. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de beş yılda bir HPV testi ve Pap-smear testi ile tarama yapılmaktadır. Ancak gerekli durumlarda kolposkopi ve biyopsi, anormal servikal tarama sonuçlarında tanı için kullanılarak invaziv kanserleri saptamak için geliştirilmiştir [48].

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin kolposkopi sonuçları ile olan ilişkisini inceleyerek SİRİ'nin kolposkopi sonuçlarını öngörmede bir belirteç olarak rolünü araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada, çalışma grubunda kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=15,062$; $p=0,002$). LSIL ve HSIL saptanmış olan hastaların SİRİ değerlerinin, servisit ve normal sonucu olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Retrospektif kesitsel tipteki bu çalışmaya toplam 250 hasta dahil edilmiş, servikal sitoloji sonucu normal olup yüksek riskli HPV pozitifliği olan 150 hasta çalışma grubunu, HPV negatif ancak şüpheli servikal lezyona bağlı kolposkopi yapılmış olan 100 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Yüksek riskli HPV grubunda en sık saptanan tiplerin sırasıyla 16, 18, 31, 33, 35, 45, 58, 52 olduğu belirtilmiştir [49]. Bizim çalışmamızda da bunların oranlarına bakıldığında; mevcut literatürlere paralel olarak, yüksek riskli HPV tiplerden ilk sırada tip 16 %40 olarak yer aldı. HPV tip 18 %13,3 görüldü. Her ikisinin bir arada saptanma oranı ise %9,3 olarak tespit edildi. Tip 16-18 dışı yüksek riskli HPV tipler

ise %37,3 oranında saptandı. Guan ve ark. (2012), HPV 16 pozitifliği normal/ASCUS/LSIL CIN 1'den, CIN 2 (%40/47) ve CIN 3/HSIL'e (%58) doğru ani bir artış gösterdiği bildirilmiştir. HPV 16, 18 ve 45, normal sitoloji ve CIN 3 ile karşılaştırıldığında invaziv servikal kanserde HPV enfeksiyonlarının daha büyük veya eşit bir oranından sorumludur [50]. Ancak İskandinav ülkelerinden diğer çalışmalarda; HPV 31 ve 33 ile bulaşı olan hastaların HSIL gelişme hızında, HPV 16 ve 18 ile benzer sonuçlar bulunmuştur [51]. Bu nedenle yüksek riskli HPV tiplerinin agresif seyirli olabileceği bildirilmiştir. Bu konuya ek olarak, Matsumoto ve ark. (2011) yapmış olduğu bir çalışmada ise; diğer yüksek hızlı tiplere kıyasla HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 52 ve 58'li kadınlarda LSIL'den HSIL'e gelişmesinin daha hızlı olduğu tespit edilmiştir [52].

Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş, gravida ve sezaryan doğum açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bunun yanı sıra çalışma grubundakilerde parite sayısı ve normal doğum ortalamalarının kontrol grubundakilere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Pek çok çalışmada bizim çalışmamızın aksine yüksek parite bilinen risk faktörleri arasında gösterilmekte olup, Dibisa ve ark. (2022) parite sayısı beş veya daha fazla olan kadınlarda prekanseröz servikal lezyon gelişme ihtimalinin 2,4 katı arttığını belirtmişlerdir [53]. Literatürdeki genel görüş bu yönde olsa da bizim çalışmamızla benzer şekilde parite ve doğum sayısının risk faktörü olmadığı yönünde fikir bildiren çalışmalar da mevcuttur [54].

Gruplar arasında çalışma durumu, eş eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve kronik hastalık arasında fark bulunamazken çalışma grubundakilerin ağırlıklı olarak sigara kullandığı, kontrol grubundakilerin ise ağırlıklı olarak sigara kullanmadığı belirlenmiştir. ACS'nin birçok çalışmayı baz alarak yayınladığı bildiride HPV pozitif kadınlarda yapılan çalışmada sigara kullanan ve hiç sigara kullanmamış olanlara kıyasla CIN riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gözlemlenmiştir [55]. Bizim çalışmamızda sigara kullananlarda HPV pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup literatür sonuçları ile benzerdir. Malenica ve ark. (2017) sağlıklı popülasyonda sigara kullanımının hematolojik parametreler üzerine etkisi araştıran çalışmalarında, sigara içen popülasyonda kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin, hematokrit, ve ortalama eritrosit hacmi (MVC) değerleri daha yüksek değerlere sahip

iken, beyaz kan hücrelerinin diğer parametreleri arasında fark bulunamadığını belirtmiştir [56]. Yine literatüre benzer şekilde inflamatuvar belirteçleri araştıran bu çalışmamızda, çalışma grubundaki hastaların hemoglobin değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış, ancak lenfosit, monosit, nötrofil ve WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sebepten, hastalarımızın sigara kullanımının servikal kansere risk faktör olması sebebiyle araştırılmıştır ve çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerimizin üzerine olumsuz etkisi olduğunu düşünmemekteyiz.

Çalışmaya katılan hastaların eğitim durumları incelendiğinde, ilköğretim mezunları çoğunlukla kontrol grubunda olduğu, lise ve üniversite mezunu olanların ise çoğunlukla çalışma grubunda olduğu belirlenmiştir. Düşük eğitim seviyesi ve gelir düzeyine sahip kadınların servikal kanser için yüksek risk taşıması, smear ve HPV testleri ile serviks kanseri taraması gibi sağlık hizmetlerine yeterli düzeyde erişememelerine ve servikal kanserler için taranamamalarına bağlanabilir [4].

Gruplar arasında kolposkopi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup, çalışma grubunun kolposkopi sonucu ağırlıklı olarak LSIL iken, kontrol grubunun kolposkopi sonucunun ağırlıklı olarak normal olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda HPV pozitifliği durumunda kolposkopi sonuçları çoğunlukla LSIL ve daha az oranda HSIL olarak tespit edilmiş ve HPV negatif ancak servikal lezyona bağlı şüphe duyularak kolposkopi yapılan hastaların çoğunlukla sonuçlarının normal kolposkopi veya servisit ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HPV'nin servikal prekanser ve kanserin ana etiyolojik ajanı olduğu bilinmekte olup çalışma sonuçlarımız ile uyumludur [57].

İnflamatuvar hücreler, tümör gelişimini hem baskılayabilir hem de uyarabilir ve bu hücrelerin inflamatuvar marker olarak klinik sonuçlara etkisi literatürde pek çok çalışma ile incelenmiştir. SIRI, kolaylıkla erişilebilir olan periferik tam kan parametreleri arasında bulunan nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarına dayanarak hesaplanan bir markerdir. Bu nedenle bu indeksler ile karsinogenez, gelişim ve prognoz arasındaki ilişki giderek daha fazla araştırılmaktadır. Çalışmamızda, çalışma grubundaki hastaların hemoglobin değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış, ancak lenfosit, monosit, nötrofil ve WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde ağırlıklı olarak özellikle ileri evre servikal kanser hastalarında ya da tedavi sonrası takiplerde WBC, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları incelenmiştir. Zhu ve ark. (2018), serviks kanseri hastalarında yaptıkları çalışmalarında WBC, nötrofil ve trombosit sayılarının önemli ölçüde yüksek olduğunu ve sistemik inflamatuvar yanıt biyobelirteç seviyelerindeki varyasyonların olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [58]. Benzer şekilde Köse ve ark. (2015), ameliyat öncesi platelet lenfosit oranının (PLO) servikal patolojilerin invazivliğini tahmin edip edemeyeceğini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, servikal kanserlerin lökositoz, artmış red cell distribution width (RDW), NLO ve PLO ile başvurabileceğini ve bu ucuz ve kolayca bulunabilen parametrelerin özellikle PLO'nun servikal lezyonların invazivliği hakkında yararlı bilgiler sağlayabileceğini ifade etmişlerdir [59]. Taş ve ark. (2019), nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı gibi inflamasyon markerlarının, prekanseröz servikal patolojileri servikal kanserden ayırt etmedeki prediktif değerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarına LSIL olan 40, HSIL olan 40 ve serviks kanseri olan 30 hasta ve normal servikal sitolojiye sahip 70 hastayı dahil etmişlerdir. Araştırma sonucunda, nötrofil, platelet, lenfosit sayılarının özellikle servikal kanser hastalarında LSIL ve HSIL vakalarına göre daha yüksek olduğunu ve bu inflamatuvar markerların prekanseröz lezyonları, kanserden ayırt etmede kullanılabileceğini belirtmişlerdir [60]. Bizim çalışmamızda da lenfosit, monosit, nötrofil ve WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasının hastalarımızın kanser vakaları değil, prekanseröz lezyonlara sahip olmalarından kaynaklanmış olabileceği düşüncesindeyiz.

Araştırmamızda, gruplar arasında SIRI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, çalışma grubundakilerin SIRI değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışma grubundaki hastaların kolposkopi sonuçları ile SIRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiş, LSIL ve HSIL olanların SIRI değerlerinin, servisit ve normal sonucu olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışma grubunda, SIRI ile benzer şekilde, inflamatuvar marker değerleri ile kolposkopi sonuçları arasında da anlamlı ilişki tespit edilmiş olup, HSIL ve LSIL olanların NLO ve HSIL olanların MLO değerlerinin, normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise, kolposkopi sonuçları ile SIRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Vücudun inflamatuvar yanıtı ile tümör gelişimi arasında ilişki ilk kez 1863 yılında Virchow tarafından ortaya atılmış ve sonrasında yapılan pek çok çalışma ile inflamasyonun çok çeşitli tümörlerin oluşum ve gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [61]. Zhou ve ark. (2021), kanser hastalarında SIRI'nin prognostik bir belirteç olarak önemini araştırmak amacıyla yaptıkları meta-analizde, SIRI'nin prognostik değerinin tüm kanser gruplarında önemli olduğunu ve SIRI değerinin tümör boyutu, evresi ve lenfovasküler yayılımı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır [62]. Premalign servikal lezyonlar ile SIRI ilişkisi literatürde henüz yeterince yer bulmamış olsa da, servikal kanser ile SIRI ilişkisi pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Chao ve ark. (2020), 441 serviks kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmalarının sonucunda, SIRI'nin tedavi edilebilir serviks kanserli hastalarda terapötik yanıtın izlenmesi için potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır [63]. Aynı çalışmada geleneksel FIGO evreleme sistemiyle karşılaştırıldığında, SIRI'nin radikal rezeksiyondan sonra serviks kanserli hastaların sağ kalımını daha objektif ve güvenilir bir şekilde tahmin edebileceği üzerinde de durulmuştur [63]. Bilir ve ark. (2022), çalışmamızla benzer şekilde, persistan HPV enfeksiyonu olan hastalarda SIRI'nin prognostik değerini araştırdıkları çalışmalarına 114 HPV DNA-pozitif hastayı dahil etmişler ve SIRI ile birlikte NLO, PLO, MLO gibi diğer inflamatuvar markerların da HPV grubunda belirgin şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır. Araştırma sonucunda persistan HPV'nin yüksek SIRI gibi inflamasyon markerları ile saptanabileceğini ve bu parametrelerin yakın takibinin servikal kanseri önlemede önemli markerlar olduğunu belirtmişlerdir [64]. Taş ve

ark. (2019) da, servikal kanserli hastalar ile LSIL ve HSIL olan hastaların PLO ve NLO değerlerini karşılaştırmışlar ve basit, kolay ve ucuz bir şekilde ulaşılabilen bu markerların prekanseröz servikal patolojileri servikal kanserden ayırmada yardımcı olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır [60].

Çalışmamızda, SIRI değerinin cut-off değeri %57,3 sensitivite ve %53,0 spesifite ile 0,895 olarak tespit edilmiş ($AUC=0,588$; $p<0,05$); hastalık durumunu etkileyen önemli parametre olduğu ve SIRI değeri bir birim arttığında, hastalık riski %46,9 artmakta olduğu saptanmıştır. Chao ve ark. (2020), primer servikal skuamöz hücreli karsinom çalışmalarında SIRI için optimal cut-off değerini 1,25 olarak bildirmişlerdir [63].

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma, SIRI'nin pankreas, özofagus, nazofarenks kanserlerinde de hastaların prognozunu tahmin etmek için kullanılabileceği sonucuna varmıştır [63]. Ek olarak over, mide ve endometrial kanserler ve renal hücreli karsinom da dahil olmak üzere birçok kanser türünde de prognoz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [58]. Serviks kanseri hastalarının prognozunda yararlı olduğu gibi, Cho ve ark. (2009), diğer jinekolojik maligniteler arasında over kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada preoperatif bakılan NLO'daki değişikliklerin de daha kötü prognoz ve sağkalım oranlarını belgelemiştir [46]. Cummings ve ark. (2015), endometriyal kanser için NLO ve PLO'nun bağımsız prognostik önemi olduğunu bildirirken [65], Dossus ve ark. (2010) da inflamatuvar bir yanıtın endometrial karsinogenezi oluşturabileceği ve bu inflamatuvar belirteçlerin önemli olduğu sonucuna varmışlardır [66].

Çalışmamızın retrospektif olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısını azlığı, grubun homojen olması kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Çalışmamızda kolposkopi işlemi tek jinekolojik onkoloji uzmanı tarafından yapılması ise yine kısıtlayıcı faktörler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızın son yıllarda giderek artan yüksek riskli HPV'li hastaları kapsaması, servikal kanser ve diğer pek çok kanserli hastalarda SIRI üzerinde pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, özellikle yüksek riskli HPV varlığı ile birlikte premalign servikal lezyonlu hastalarda inflamatuvar markerler ile ilgili çalışmaların literatürde henüz yeterince yer bulmamış

olmaması nedeniyle önemli olduğu kanaatindeyiz. Bu konunun geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesinin önemli olduğu düşüncesindeyiz.



6. SONUÇLAR

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Ağustos 2018 – 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında retrospektif olarak hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi ve diğer biyobelirteçlerin, kolposkopi sonuçları ile olan ilişkisinin incelenmesi amacı ile yapılan, servikal sitoloji sonucu normal ancak HPV tip 16, 18 veya diğer yüksek risk tipleri pozitif olan 150 hasta (çalışma grubu) ya da HPV negatif ancak şüpheli servikal lezyona bağlı kolposkopi yapılmış 100 hastanın (kontrol grubu) karşılaştırıldığı bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

- Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, gravida ve sezaryen sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup ($p>0,05$), parite ve normal doğum sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,152$; $p=0,031$; $Z=-2,197$; $p=0,028$). Çalışma grubundakilerin parite ve normal doğum sayısı ortalamalarının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.
- Çalışma durumu, eş eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve kronik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Grupların belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu saptanmıştır.
- Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiş olup; çalışma grubundaki 94 kişinin (%62,7) sigara kullandığı, kontrol grubundaki 64 kişinin (%64,0) sigara kullanmadığı saptanmıştır ($\chi^2=17,094$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin ağırlıklı olarak sigara kullandığı, kontrol grubundakilerin ise ağırlıklı olarak sigara kullanmadığı sonucuna varılmıştır.
- Çalışma grubunda yüksek riskli HPV tiplerinin dağılımı incelendiğinde; hastaların %40'ında HPV Tip 16, %13,3'ünde Tip 18, %37,7'ünde ise diğer yüksek riskli tipler saptandı. Hastaların %9,3'ünde HPV Tip 16 ve Tip 18 birlikte görüldü.

- Gruplar arasında serviks fizik muayene sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($\chi^2=128,446$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin ağırlıklı olarak normal serviks muayenesi, kontrol grubundakilerin ise ağırlıklı olarak eroze serviks muayene sonucunun olduğu belirlenmiştir.
- Gruplar arasında kolposkopi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($\chi^2=66,691$; $p<0,001$), çalışma grubundaki 65 kişinin (%43,3) kolposkopi sonucu LSIL iken, kontrol grubundaki 47 kişinin (%47,0) kolposkopi sonucunun normal olduğu saptanmıştır.
- Gruplar arasında hemoglobin değerinde anlamlı fark saptanmış olup, çalışma grubundakilerin hemoglobin değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($Z=-2,363$; $p=0,018$). Lenfosit, monosit, nötrofil ve WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Gruplar arasında SİRİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, çalışma grubundakilerin SİRİ değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($Z=-2,357$; $p=0,018$).
- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (çalışma grubu + kontrol grubu) kolposkopi sonuçları SİRİ değerleri ile karşılaştırıldığında, kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=16,312$; $p<0,001$). HSIL olanların SİRİ değerlerinin, servisit ve normal sonucu olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Çalışma grubundakilerin kolposkopi sonuçları SİRİ değerleri ile karşılaştırıldığında, kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=15,062$; $p=0,002$). LSIL ve HSIL olanların SİRİ değerlerinin, servisit ve normal sonucu olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Kontrol grubundakilerin kolposkopi sonuçları SİRİ değerleri ile karşılaştırıldığında, kolposkopi sonuçları ile SİRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

- Çalışma grubundakilerin kolposkopi sonuçlarına göre HSIL ve LSIL olanların NLO değerlerinin, normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=9,477$; $p=0,024$).
- Çalışma grubundakilerin kolposkopi sonuçlarına göre HSIL olanların MLO değerlerinin, normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=6,221$; $p=0,045$).
- SIRI değerinin cut-off değeri %57,3 sensitivite ve %53,0 spesifite ile 0,895 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,588; $p<0,05$).
- SIRI parametresinin, hastalık durumunu etkileyen önemli parametre olduğu gösterilmiş olup SIRI değeri bir birim arttığında, hastalık riski %46,9 artmakta olduğu tespit edilmiştir (OR=1,469).

Bu sonuçlar doğrultusunda;

Yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastalarda, başta SIRI olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin (NLO/MLO), HSIL ve LSIL olan gruplarda yüksek çıkmış olması, premalign servikal lezyonları servisit ve normal muayenesi olan olgulardan ayırt etmede ve kolposkopi ve biyopsi sonucunu öngörebilmekte etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Literatürde malign servikal lezyonlar ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki üzerinde sıklıkla durulmuş olmakla birlikte, premalign lezyonlar henüz yeterince yer bulmamış olup, geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ile çalışma sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Öztürk, Y. and E. Gürsoy, *Obstacles Preventing Women from Having Pap Smear Screening Test*. JACSD, 2018. **14**: p. 1-21.
3. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
4. Siegal, R., K. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. Ca Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 9-29.
5. Davies, P., et al., *A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening*. International journal of cancer, 2006. **118**(4): p. 791-796.
6. Joste, N., *Overview of the cytology laboratory: specimen processing through diagnosis*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2008. **35**(4): p. 549-563.
7. Jiang, S., et al., *Systemic inflammation response index (SIRI) independently predicts survival in advanced lung adenocarcinoma patients treated with first-generation EGFR-TKIs*. Cancer Management and Research, 2021: p. 1315-1322.
8. Moncada-Madrazo, M., *Embryology, uterus*. 2019.
9. Prendiville, W. and R. Sankaranarayanan, *Colposcopy and treatment of cervical precancer*. 2017: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
10. Giovannetti, O., et al., *The human cervix: Comprehensive review of innervation and clinical significance*. Clinical Anatomy, 2023. **36**(1): p. 118-127.
11. Schiffman, M., et al., *Human papillomavirus and cervical cancer*. The lancet, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
12. Dubey, V., et al., *Cervical mucus helps in the fertilization in women*. World J Pharm Pharm Sci, 2016. **5**(10): p. 242-50.

13. Organization, W.H., *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: web annex A: syntheses of evidence*. 2021.
14. Denny, L., et al., *Cervical cancer*. 2016.
15. Fontham, E.T., et al., *Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society*. CA: a cancer journal for clinicians, 2020. **70**(5): p. 321-346.
16. Siegel, L., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 10-29.
17. Franco, E.L., N.F. Schlecht, and D. Saslow, *The epidemiology of cervical cancer*. The Cancer Journal, 2003. **9**(5): p. 348-359.
18. Pfister, H., *Prophylaxis and early detection of HPV-related neoplasia*. Vol. 28. 2012: Karger Medical and Scientific Publishers.
19. Muñoz, N., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. New England journal of medicine, 2003. **348**(6): p. 518-527.
20. Hildesheim, A., et al., *Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2001. **93**(4): p. 315-318.
21. Stanley, M., D.R. Lowy, and I. Frazer, *Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms*. Vaccine, 2006. **24**: p. S106-S113.
22. Control, C.f.D., et al., *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 2005: Department of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for
23. Matsumoto, K., et al., *Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program*. Cancer science, 2019. **110**(12): p. 3811-3820.
24. Mays, L., et al., *Summary of New Guidance on Selected Immunizations*. Nursing for Women's Health, 2022. **26**(6): p. 473-483.
25. Athanasiou, A., et al., *HPV vaccination and cancer prevention*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2020. **65**: p. 109-124.

26. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Cervical cancer screening and prevention, practice bulletin No. 157*. Obstetrics & Gynecology, 2016. **127**(1).
27. Moyer, V.A. and U.P.S.T. Force*, *Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. Annals of internal medicine, 2012. **156**(12): p. 880-891.
28. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Cervical cancer screening and prevention*. Practice bulletin, 2016(157): p. 1-20.
29. Pangarkar, M.A., *The Bethesda System for reporting cervical cytology*. Cytojournal, 2022. **19**.
30. Jeronimo, J. and M. Schiffman, *Colposcopy at a crossroads*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **195**(2): p. 349-353.
31. Khan, M.J., et al., *ASCCP colposcopy standards: role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice*. Journal of lower genital tract disease, 2017. **21**(4): p. 223-229.
32. Gajjar, K., et al., *Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(7).
33. Jones, H.W. and J.A. Rock, *Te Linde's operative gynecology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.
34. Waxman, A.G., *Cervical Cancer Prevention: New Guidelines in the United States and New Opportunities for Low-and Middle-Income Countries*. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2013. **40**(2): p. 251-255.
35. Bansal, N., et al., *Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN I) lesions*. Anticancer research, 2008. **28**(3B): p. 1763-1766.
36. Waxman, A.G., et al., *Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix*. Obstetrics and gynecology, 2012. **120**(6): p. 1465.
37. Perkins, R.B., et al., *2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. Journal of lower genital tract disease, 2020. **24**(2): p. 102.
38. Madhumita, B. and L. Zon, *Hematopoiesis*. Development, 2013. **140**(12): p. 2463-2467.

39. Orkin, S.H., *Development of the hematopoietic system*. Current opinion in genetics & development, 1996. **6**(5): p. 597-602.
40. Marcogliese, A.N. and D.L. Yee, *Resources for the hematologist: interpretive comments and selected reference values for neonatal, pediatric, and adult populations*, in *Hematology*. 2018, Elsevier. p. e1-e26.
41. Kim, J.S., et al., *Systemic inflammation response index correlates with survival and predicts oncological outcome of resected pancreatic cancer following neoadjuvant chemotherapy*. Pancreatology, 2022. **22**(7): p. 987-993.
42. Zhang, Y., et al., *The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI) in the prognosis of stroke patients*. Clinical interventions in aging, 2021: p. 1997-2007.
43. He, Q., L. Li, and Q. Ren, *The prognostic value of preoperative Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) in patients with high-grade glioma and the establishment of a nomogram*. Frontiers in Oncology, 2021. **11**: p. 671811.
44. Turgeon, M.L., *Clinical hematology: theory and procedures*. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
45. ERDOĞAN, A.P., et al., *The Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Prognosis of Ovarian Cancer*. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, 2020. **21**(3): p. 13-16.
46. Cho, H., et al., *Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment*. Cancer immunology, immunotherapy, 2009. **58**: p. 15-23.
47. Stotz, M., et al., *The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer*. British journal of cancer, 2014. **110**(2): p. 435-440.
48. Scheffey, L.C., W.R. Lang, and G. Tatarian, *An experimental program with colposcopy*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1955. **70**(4): p. 876-888.
49. Naucler, P., et al., *HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study*. British journal of cancer, 2007. **97**(1): p. 129-132.

50. Guan, P., et al., *Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer*. International journal of cancer, 2012. **131**(10): p. 2349-2359.
51. Pedersen, K., et al., *An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in Scandinavia*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2018. **97**(7): p. 795-807.
52. Matsumoto, K., et al., *Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study*. International Journal of Cancer, 2011. **128**(12): p. 2898-2910.
53. Dibisa, K., et al., *Precancerous Lesion of the Cervix and Associated Factors Among Women of West Wollega, West Ethiopia, 2022*. Cancer Control, 2022. 29: 10732748221117900.
54. Karabulut, A., et al., *Evaluation of cervical screening results in a population at normal risk*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2010. **110**(1): p. 40-42.
55. Matsumoto, K. and H. Yoshikawa, *Human papillomavirus infection and the risk of cervical cancer in Japan*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013. **39**(1): p. 7-17.
56. Malenica, Maja, et al. *Effect of cigarette smoking on haematological parameters in healthy population*. Medical Archives, 2017. **71.2**: 132.
57. Schiffman, M.H., et al., *Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1993. **85**(12): p. 958-964.
58. Zhu, M., et al., *Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical Cancer*. Clinica chimica acta, 2018. **483**: p. 296-302.
59. Kose, M., et al., *Could the platelet-to-lymphocyte ratio be a novel marker for predicting invasiveness of cervical pathologies?* Asian Pacific journal of cancer prevention, 2015. **16**(3): p. 923-926.
60. Tas, M., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in discriminating precancerous pathologies from cervical cancer*. Journal of oncology, 2019. **2019**.
61. Balkwill, F. and A. Mantovani, *Inflammation and cancer: back to Virchow?* The

Lancet, 2001. **357**(9255): p. 539-545.

62. Zhou, Q., et al., *Systemic inflammation response index as a prognostic marker in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of 38 cohorts*. Dose-Response, 2021. **19**(4): p. 15593258211064744.
63. Chao, B., et al., *A novel prognostic marker systemic inflammation response index (SIRI) for operable cervical cancer patients*. Frontiers in oncology, 2020. **10**: p. 766.
64. Bilir, F., et al., *Prognostic value of systemic inflammation response index in patients with persistent human papilloma virus infection*. Ginekologia Polska, 2022. **93**(9): p. 705-709.
65. Cummings, M., et al., *Preoperative neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival*. British journal of cancer, 2015. **113**(2): p. 311-320.
66. Dossus, L., et al., *Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study*. Endocrine-related cancer, 2010. **17**(4): p. 1007.

EKLER

Ek-1



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/ 2650
Konu: Etik Kurul Kararı

08.02.2023

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Yüksek Riskli HPV Pozitif Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin Kolposkopi Sonuçlarını Öngörmedeki Rolü" adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Cemre Batın ÇELİK İNALTUN

Doğum Tarihi ve Yeri:

Medeni Durumu:

Adres:

E-posta:

Yabancı Diller:

II. Eğitim

III. Mesleki Deneyim

IV. Bilimsel Etkinlikler