



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**HPV ve SİTOLOJİ ANORMALLIĞI BULUNAN OLGULARDA
ANTIÖKSİDAN VAJİNAL JEL KULLANIMI SONRASI BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra GEYİK ŞENGÜL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2024



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**HPV ve SİTOLOJİ ANORMALLIĞI BULUNAN OLGULARDA
ANTIÖKSİDAN VAJİNAL JEL KULLANIMI SONRASI BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra GEYİK ŞENGÜL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Devran BILDIRCIN GÖKYAR

SAMSUN - 2024

TEŞEKKÜR

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi'nde asistanlık eğitimim boyunca her alanda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, cerrahi disiplini ve sanatını öğrendiğim anabilim dalı öğretim üyelerinin tümüne, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım başta olmak üzere, servis, poliklinik ve ameliyathane çalışanlarına, tüm bu süreçte en büyük destekçim değerli eşim Mesut ŞENGÜL'e en içten teşekkürlerimle.

Sevgili kızım Nevra İlter, annen bu tez çalışmasını sana ve senin yanında olamadığı her anı telafi etmek için kendisi gibi gecelerce uykusuz kalan anneannene ithaf ediyor.

Dr. Kübra GEYİK ŞENGÜL

BEYAN

“HPV ve Sitoloji Anormalliği Bulunan Olgularda Antioksidan Vajinal Jel Kullanımı Sonrası Bulguların Değerlendirilmesi ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Kübra GEYİK şENGüL



ÖZET

HPV ve SİTOLOJİ ANORMALLİĞİ BULUNAN OLGULARDA ANTIOKSİDAN VAJİNAL JEL KULLANIMI SONRASI BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Serviks kanseri dünya genelinde en sık rastlanan jinekolojik malignitelerdendir. Etkin tarama yöntemleriyle serviks kanserinin prekanseröz lezyonlarının tespiti mümkündür. Prekanseröz lezyonların invaziv kansere progresyon süresi, tanı ve tedavi için fırsat tanıyacak kadar uzundur. Serviks kanserinin %99.7'sinde tespit edilen HPV virüsü uygun aşılama ile tamamiyle önlenir. Serviks kanseri tarama programıyla HPV pozitifliği ve ASCUS, LSIL, HSIL tespit edilen olgular yakın takibe alınır. Bu takip süresince antioksidan ve adsorban etkili vajinal jel kullanımı HPV eradikasyonunu ve sitolojik anormalliklerin regresyonunu kolaylaştırabilir, hastaların tedavi motivasyonunu artırır. Bu çalışmada bu fikirden yola çıkılmış ve antioksidan etkili vajinal jel kullanımı sonrası kontrol bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem: 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekoloji Polikliniği'ne 2017 Ocak-2022 Aralık tarihleri arasında başvuran, Pap-smear ve HPV taraması yapıp ASC-US, LSIL, HSIL ve HPV pozitifliği tespit edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastalar antioksidan vajinal jeli kullanan ve kullanmayan olarak iki gruba ayrıldı. Vajinal jel kullanan 78, kullanmayan 171 hasta olmak üzere toplamda 249 hastanın verileri retrospektif değerlendirildi. Kullanan ve kullanmayan hastalarda başlangıç ve 12-18 ay sonraki HPV ve sitoloji sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Bulgular: Yaşa göre gruplandırılmış katılımcıların sayısı 249, ortalama yaş 39 (SD = 11) ve medyan yaş 38 idi. Kontrol HPV testinde vajinal jel kullanmayan hastaların %56,1'i, kullanan hastaların %52,6'sı HPV negatif tespit edilmiştir. Vajinal jel kullanmayan hastaların %43,9'u, kullanan hastaların %47,4'ü ise kontrol HPV testinde HPV pozitif tespit edilmiştir. HPV durumu ile vajinal jel kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

İlk başvuru sitolojisinde, vajinal jel kullanmayan hasta grubunun %67.8'i ASCUS, %18.7'si LSIL ve %13.5'i HSIL bulgusu göstermiştir. Vajinal jel kullanan hasta grubunda %53.8 ASCUS, %33.3 LSIL ve %12.8 oranında HSIL saptanmıştır. Kontrol sitolojisinde, vajinal jel kullanmayan hasta grubunun %66.7'sinde intra epitelyal lezyon tespit edilmemiş, %19.3'ü ASCUS, %8.8'i LSIL ve %5.3'ü HSIL

olarak kaydedilmiştir. Vajinal jel kullanan grupta bu oranlar sırasıyla %60.3,%19.2, %11.5 ve %9.0 olarak bulunmuştur. Vajinal jel kullanmayan grup içinde, en yaygın değişim “-1,00 birim iyileşme” (N=90, %52.6), takip eden en sık değişim ise “-2,00 birim iyileşme” (N=23, %13.5) olarak bulunmuştur. Vajinal jel kullanan grupta ise “-1,00 birim iyileşme” (N=35, %44.9) değişimi en sık görülse de bu grup içinde "değişim olmamış" durumun oranı (%20.5) ve “-2,00 birim iyileşme” (N=15, %19.2) oranları vajinal jel kullanmayan gruba göre daha yüksek görünmektedir. Gruplar arası karşılaştırmada, herhangi bir değişim kategorisinde istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir fark görülmemektedir.

Sonuç : Anti-oksidan etkili vajinal jel kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu konudaki araştırmalar kısıtlı olmakla birlikte literatüre bakıldığında anti-oksidan kapasitenin artırılmasının hastalarda HPV negatifliğini arttırdığı ve sitolojik anormallikleri iyileştirdiği görülmektedir. 249 hastanın verilerinin retrospektif incelendiği çalışmamızda jeli kullanan ve kullanmayan grupta HPV negatifliğinde ve sitoloji anormallikleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etki gözlenmemektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar değerlendirilirken, verilerine ulaşılabilen ve kontrol smear testi vermiş hasta sayısının yetersiz olduğu düşünülebilir. Kontrol testleri için daha uzun izlem süresi daha yönlendirici olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar anti-oksidan vajinal jel kullanımının etkinliğinin netleşmesi için daha çok klinik araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: HPV, antioksidan adsorban vajinal jel, ASCUS, LSIL, HSIL

ABSTRACT

FINDINGS AFTER THE USE OF ANTIOXIDANT VAGINAL GEL IN CASES WITH HPV AND CYTOLOGY ABNORMALITIES EVALUATION

AIM: Cervical cancer is one of the most common gynecological malignancies worldwide. It is possible to detect precancerous lesions of cervical cancer with effective screening methods. The progression time of precancerous lesions to invasive cancer is long enough to provide opportunity for diagnosis and treatment. HPV virus, which is detected in 99.7% of cervical cancer, can be completely prevented with appropriate vaccination. With the cervical cancer screening program, cases with HPV positivity and ASCUS, LSIL, HSIL are closely monitored. During this follow-up period, the use of vaginal gel with antioxidant and adsorbent effects may facilitate HPV eradication and regression of cytological abnormalities and increase patients' motivation for treatment. This study was based on this idea and aimed to evaluate the control findings after the use of antioxidant vaginal gel.

Material and methods: Patients who applied to the Gynecology Polyclinic of 19 Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between January 2017 and December 2022, and whose Pap-smear and HPV screening were performed and were found to be ASC-US, LSIL, HSIL and HPV positive, were included in the study. They were divided into two groups: those who used antioxidant vaginal gel and those who did not. The data of a total of 249 patients, 78 of whom used vaginal gel and 171 of whom did not use vaginal gel, were evaluated retrospectively. It was aimed to compare HPV and cytology results at baseline and 12-18 months later in users and non-users.

Results: The number of participants grouped by age was 249, with a mean age of 39 years (SD = 11) and a median age of 38 years. In HPV control, 56.1% of the individuals in the patient group who did not use vaginal gel were HPV negative, while this rate was 52.6% in the patient group who used vaginal gel. In the first admission cytology, 67.8% of the patient group who did not use vaginal gel showed ASCUS, 18.7% LSIL, and 13.5% HSIL. In the patient group using vaginal gel, 53.8% ASCUS, 33.3% LSIL and 12.8% HSIL were detected. In control cytology, no intra-epithelial lesion was detected in 66.7% of the patient group who did not use vaginal gel, 19.3% was recorded as ASCUS, 8.8% as LSIL and 5.3% as HSIL. In the group using vaginal gel, these rates were found to be 60.3%, 19.2%, 11.5% and

9.0%, respectively. In the group not using vaginal gel, the most common change was "-1.00 unit improvement" (N=90, 52.6%), and the next most common change was "-2.00 unit improvement" (N=23, 13.5%). Although the change of "-1.00 unit improvement" (N=35, 44.9%) was the most common in the group using vaginal gel, the rate of "no change" in this group was (20.5%) and "-2.00 unit improvement" (N=15, 19.2%) seem to be higher than the group not using vaginal gel. In the comparison between groups, there is no statistically significant difference in any change category.

In the control HPV test, 56.1% of the patients who did not use vaginal gel and 52.6% of the patients who used it were found to be HPV negative. 43.9% of the patients who did not use vaginal gel and 47.4% of the patients who used it were detected HPV positive in the control HPV test. It was observed that there was no statistically significant relationship between HPV status and vaginal gel use.

Conclusion: Vaginal gel with anti-oxidant effect is widely used in clinics. Although research on this subject is limited, when we look at the literature, it is seen that the gel increases HPV negativity in patients and improves cytological abnormalities by increasing the anti-oxidant capacity. In our study, in which the data of 249 patients were examined retrospectively, no statistically significant effect was observed on HPV negativity and cytology abnormalities in the group that used and did not use the gel. When evaluating the results in this study, it can be considered that the number of patients whose data can be accessed and who gave a control smear test is insufficient. For control tests, a longer follow-up period may be more directive. In conclusion, the results we obtained in our study suggest that more clinical research is needed to clarify the effectiveness of anti-oxidant vaginal gel use.

Keywords: HPV, antioksidant adsorbent vaginal jel, ASCUS, LSIL, HSIL

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| TEŞEKKÜR | ii |
| BEYAN..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. SERVİKS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ | 3 |
| 2.2. RİSK FAKTÖRLERİ | 3 |
| 2.3. PATOGENEZ | 4 |
| 2.4. HİSTOPATOLOJİ..... | 5 |
| 2.5. KLİNİK BELİRTİLER | 6 |
| 2.6. TANI | 6 |
| 2.7. TARAMA..... | 7 |
| 2.8. TARAMA YÖNTEMLERİ..... | 8 |
| 2.9. SERVİKS KANSERİNİN ÖNLENMESİ..... | 9 |
| 3. HASTALAR VE YÖNTEM..... | 10 |
| 3.1. Çalışma Grubu | 10 |
| 3.2. Çalışma Tasarımı | 10 |
| 3.3. Veri Değerlendirme ve İstatistik | 12 |
| 4. BULGULAR | 13 |
| 4.1. Tanımlayıcı İstatistikler | 13 |
| 4.2. HPV Kontrolünde Gruplar Arası Karşılaştırma | 13 |
| 4.3. Başvuru ve Kontrol Sitolojisi Gruplarına Göre Dağılım | 13 |
| 4.4. Antioksidan Adsorban Vajinal Jel Etkinliğinin Değerlendirilmesi | 14 |
| 5. TARTIŞMA | 18 |
| 6. SONUÇLAR | 23 |
| 7. KAYNAKLAR | 24 |
| 8. EKLER..... | 28 |
| 8.1. Etik Kurul Onayı | 28 |
| 8.2. Tez İntihal Raporu..... | 29 |

KISALTMA DİZİNİ

| | |
|----------------|---|
| AAVJ | : Antioksidan adsorban vajinal jel |
| ASCUS | : Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler |
| ASCCP | : Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği |
| CIN | : Servikal intraepitelyal neoplazi |
| HPV | : Human papillomavirüs |
| HrHPV | : Yüksek riskli human papillomavirüs |
| HSIL | : Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon |
| ILMN | : Intraepitelyal lezyon ve malignite negatif |
| LSIL | : Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon |
| PAP III | : ASCUS, ASCH (HSIL ŞÜPHEİ), LSIL, HSIL (Münih Nomenklatür III e göre Almanya'da yapılan sitolojik gruplandırma) |
| SCC | : Skuamöz hücreli karsinom |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. HPV ile İlişkili Risk Faktörleri..... | 4 |
| Tablo 2. HPV ile İlgili Olmayan Risk Faktörleri..... | 4 |
| Tablo 3. Serviks kanseri patogeneğinde dört ana adım [19]..... | 5 |
| Tablo 4. Serviks kanserinin histopatolojik tipleri | 5 |
| Tablo 5. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki histolojik tiplerin dağılımı [22, 23] | 5 |
| Tablo 6. Hpv Aşı Çesitleri ve Hedef HPV Alt Tipleri..... | 9 |
| Tablo 7. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği 26 Eylül 2022 yılında serviks kanserinin Sekonder Önlenmesi için Ana Önerileri | 9 |
| Tablo 8. Çalışmada Etkinliği Araştırılan Vajinal Jelin Özellikleri | 11 |
| Tablo 9. Tanımlayıcı İstatistikler | 13 |
| Tablo 10. HPV Kontrolünde Gruplar Arası Karşılaştırma..... | 13 |
| Tablo 11. Başvuru Sitolojisi Gruplarına Göre Dağılım | 14 |
| Tablo 12. Kontrol Sitolojisi Gruplarına Göre Dağılım | 14 |
| Tablo 13. Vajinal Jel Durumuna Göre Sitolojide Birim Değişim Miktarları | 15 |
| Tablo 14. Vajinal Jel Kullanan ve Kullanmayan Gruplar Arasında Birim Değişim Değerlendirmesi | 15 |
| Tablo 15. Vajinal Jel Kullanan ve Kullanmayan Gruplar Arasında HPV pozitifliği değişiminde Anlamli Farklılık Değerlendirmesi..... | 16 |
| Tablo 16. Vajinal Jel Kullanan ve Kullanmayan Gruplar Arasında ILMN AÇISINDAN Anlamli Farklılık Değerlendirmesi | 17 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---------------------------------|----|
| Şekil 1. Çalışma Tasarımı | 10 |
|---------------------------------|----|



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde jinekolojik kanserler arasında en sık görülen üçüncü jinekolojik kanser ve ölüm nedenidir [1] . 2020'de serviks kanseri dünya çapında yaklaşık 604.000 yeni kanser vakası ve 342.000 ölümden sorumlu bulunmuştur. [2].

Serviks kanseri, etkin tarama programı uygulanamayan ülkelerde daha önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Serviks kanseri gelişen hastaların yarısından fazlası yeterince taranmamıştır; invaziv servikal kanser teşhisi konan hastaların yarısı hiç Pap testi yaptırmamış ve %10'u son beş yılda test yaptırmamıştır [3] .

Gelişmiş ülkelerde, serviks kanseri insidansı ve mortalite oranlarındaki düşüşler, HPV aşılması ile birincil korunmanın ve tarama ile ikincil korunmanın sağlanması ile ilgilidir. Bu ülkelerde son 50 yılda serviks kanserinin görülme sıklığı ve ölüm oranında büyük bir düşüş eğilimi (yaklaşık %75 azalma) olmuştur [4] .

Serviks kanseri taramasında Pap ve HPV testi kullanılır. Skuamöz ve daha nadir olarak glandüler hücre anormalliklerine rastlanabilir.

Servikal sitolojide tespit edilen intraepitelyal hücre anormallikleri HPV ile ilişkilidir Skuamöz hücre anormallikleri ise ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve skuamöz hücre karsinomu olarak raporlanır. Bu anormalliklerin tespit edildiği hasta grubunda morbiditeyi arttıracak radikal prosedürlerden kaçınmak için Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) tarafından tedavi algoritma kılavuzları oluşturulmuştur. Bu algoritmalara göre, servikal sitolojisinde ve HPV taramasında patoloji tespit edilen hasta grubu kolposkopi, servikal biyopsi, kontrol Pap-smear ko-test gibi prosedürlerle uzun süreli takibe alınır. Bu takip süreci hastaların günlük yaşamını aksatacak şekilde kaygıya neden olabilir. Bu hususu inceleyen bir çalışma servikal kanser tarama programına alınan kadınlarda, taramaya davet edildikleri andan itibaren kaygı başladığını göstermiştir[5] . Tüm kadınlar kanser korkusundan şikayet ederken, %68'inin üreme yeteneği veya cinsel işlev kaybından korktuğu, %65'inin tıbbi prosedürlerden ve %62'sinin bedensel bütünlüğün kaybından korktuğu bulunmuştur. Birçok kadında depresyonun somatik özellikleri de gözlenmiştir: %52'sinde uyku bozukluğu, % 44 'ünde sinirlilik, % 30'unda ağlama atakları ve % 26'sında öfke patlamaları görülmüştür[6] .

Söz konusu hastaları takipleri süresince ‘sadece beklemek’ fikrinden kurtarmak için de vajinal antioksidan adsorban jel kullanımı destekleyici olabilir.

Değerlendirdiğimiz vajinal jel yüksek oranda dağılmış silikon dioksit içeren sulu bir hidroksi etil selüloz matrisinin yanı sıra güçlü antioksidatif özelliklere sahip küresel patentli bir formül olan sodyum selenit ve sitrik asit kombinasyonudur. Birincil etki mekanizması, homojen bir şekilde süspanse edilmiş, mikronize silikon dioksit parçacıklarının adsorptif bağlanma özelliklerine dayanmaktadır. Yüksek oranda dağılmış silikon dioksit, farmakolojik olarak inert, adsorban bir ajandır. Çok sayıda yayın, proteinlerin, lipitlerin ve lipoproteinlerin, virüslerin ve bakterilerin silikon dioksit tarafından adsorptif olarak bağlandığını doğrulamaktadır [7, 8]

Enfeksiyonlar ve inflamasyonun neden olduğu oksidatif stres, DNA hasarında ve servikal tümör oluşumunda önemli bir role sahiptir. Araştırmalar, servikal epitelyumun malign transformasyonu için önemli bir adım olan HPV DNA entegrasyonu sürecinde oksidatif stresin muhtemelen önemli bir rol oynadığını göstermektedir [9] .

Oksidatif DNA hasarının çok adımlı bir süreç olduğu ve hasar düzeyinin normal epitel ile karşılaştırıldığında CIN1'den CIN3'e doğru arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu vajinal jel ile erken tedavi, servikal lezyonların daha yüksek dereceye ilerlemesini engelleyebilir.

Antioksidan vajinal jel kullanımının servikal patolojiler üzerine etkilerini net ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tez çalışmamızda 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekoloji Polikliniği'ne 2017 Ocak-2022 Aralık tarihleri arasında başvuran, Pap-smear ve HPV taraması yapıp ASC-US,LSIL,HSIL ve HPV pozitifliği tespit edilen olgularda koloidal silikon dioksit, sodyum selenit, sitrik asit kombinasyonu içeren vajinal jel kullanımı sonrası sitoloji ve HPV sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Kanseri Epidemiyolojisi

2020 yılında serviks kanseri dünya çapında tahminen 604.000 yeni kanser vakasına ve 342.000 ölüme neden olmuştur [2] ve kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser olmuştur[2].

Serviks kanseri vakalarının %84 'ü kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde tespit edildi [10]. Kaynakların sınırlı olduğu ülkelerdeki kadınlarda serviks kanseri ikinci en yaygın kanser türü (100.000 kadında 15,7) ve kanserden ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir (100.000'de 8,3). Kaynakça zengin ülkelerde son 50 yılda serviks kanserinin görülme sıklığı ve mortalitesinde büyük bir düşüş eğilimi (yaklaşık %75 azalma) olmuştur[4]. Bazı tahminlere göre, dünya çapında %70'lik aşılama oranlarına ulaşırsa, yılda yeni vaka sayısında 344.520 kişi azalma görmeyi ve serviks kanserine bağlı 178.182 ölümün önlenmesini bekleyebiliriz[11]. Bu bulgular, serviks kanseri tarama ve önleme programının önemini ortaya koyar niteliktedir.

GLOBOCAN Türkiye istatistiklerine göre serviks kanseri 2020 yılında ülkemizde 35 kanser türü içinde 19. sırada yer almakta olup 2.532 yeni servikal kanser vakası ve 1.245 servikal kanser sebepli ölüm görülmüştür (GLOBOCAN 2020).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015'ten 2019'a kadar ortalama serviks kanseri tanı yaşı 50 idi. Vakaların yalnızca %2,5'i 85 yaş ve üzeri hastalardı. 2019 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde histerektomi ve yaşa göre düzenlenmiş serviks kanseri insidansı 24 yaş altı kadınlarda 100.000'de 0,08 iken, 25-29 yaş arası kadınlarda 100.000'de 4'e yükseldi ve 29-60 yaş arası kadınlarda 100.000'de 19,2 ile zirve yaptı [12].

2.2. Risk Faktörleri

Risk faktörleri genel olarak HPV ile ilişkili ve HPV ile ilgil olmayan risk faktörleri olarak ikiye ayrılabilir.

Tablo 1. HPV ile İlişkili Risk Faktörleri

| |
|---|
| -Cinsel aktivitenin erken başlaması: İlk cinsel ilişki yaşı 21 yaş veya üzeri olan grup ile karşılaştırıldığında; 18 ile 20 yaş için yaklaşık 1,5 kat, 18 yaş altı için ise iki kat risk artışı söz konusudur [13]. |
| -Çoklu cinsel partner: Tek partnere göre, iki partnerde yaklaşık iki kat, altı veya daha fazla partnerde ise üç kat risk artışı söz konusudur [13]. |
| -Yüksek riskli cinsel partner (örneğin, birden fazla cinsel partneri olan bir partner ya da daha önce cinsel yolla bulaşan hastalık geçmişi veya bilinen HPV enfeksiyonu olan partnerle cinsel birliktelik) |
| -Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon geçmişi (örneğin, Chlamydia trachomatis, genital herpes) |
| -İlk doğumda erken yaş (20 yaşın altında) ve artan parite (üç veya daha fazla tam süreli doğum) [13] |
| -Vulvar veya vajinal skuamöz intraepitelyal neoplazi veya kanser öyküsü (HPV enfeksiyonu aynı zamanda bu durumların çoğunun etiyolojisidir) |
| -İmmün supresyon (örneğin HIV enfeksiyonu) |

Tablo 2. HPV ile İlgili Olmayan Risk Faktörleri

| |
|---|
| -Düşük sosyoekonomik durum; primer korunma ve sekonder önleme açısından HPV aşısı ve serviks kanseri taramasına erişebilirliği yüksek ülkelerde, serviks kanseri mortalite ve morbiditesi daha düşüktür. |
| -Doğum kontrol yöntemi kullanımı |
| -Oral kontraseptifler: 24 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen verilerin analizi, mevcut oral kontraseptif kullanıcıları arasında, invazif serviks kanseri riskinin, kullanım süresi arttıkça arttığını ortaya koymuştur. Kullanım durdurulduktan sonra riskin azaldığı ve 10 yıl içinde hiç kullanmayanların risk oranına döndüğü gösterilmiştir [14]. |
| Serviks kanseri olan hastalarla ilgili 12 çalışmayı içeren sistematik bir inceleme, HPV pozitif kişilerde oral kontraseptif kullanım süresinin artmasının serviks kanseri oranındaki artışla ilişkili olduğunu gösterdi [15]. |
| -Rahim içi araç ; hem bakır hem de levonorgestrelli rahim içi araçlar (RIA), daha düşük serviks kanseri oranlarıyla ilişkili olabilir [16]. |
| -Sigara, serviks skuamöz hücreli karsinomu riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bir çalışmada sigaranın skuamöz karsinom riskini yaklaşık %50 arttırdığı ancak adenokarsinom riskini arttırmadığı gösterildi [17]. |
| -Genetik: Serviks kanserinin genetik temeline ilişkin kabul görmüş bir model yoktur. Ancak popülasyon çalışmaları serviks kanserinde ailesel yatkınlığın söz konusu olduğunu göstermiştir. Bu tür ailesel kümelenmeler, ortak çevresel maruziyetlere bağlanırken daha sonraki çalışmalarda öz ve üvey kardeşleri karşılaştıran veriler, kalıtsal risk faktörlerinin, paylaşılan çevresel bileşenlerden çok daha ağır bastığını göstermiştir. Örnek olarak, İsveç'te rahim ağzı kanseri veya prekanseröz lezyonu olan 9000'den fazla kardeş veya üvey kardeş üzerinde yapılan bir araştırma, vakaların %64'ünü genetiğe ve yalnızca %36'sını çevresel maruziyetlere bağlamıştır [18]. Hastaları HPV klirensini azaltan ve serviks kanseri gelişimine karşı daha duyarlı hale getiren genetik değişiklikleri belirlemek için araştırmalar devam etmektedir. |
| -Cinsel partneri sünnetli erkek olan hastalarda serviks kanseri daha az görülmektedir [19]. |

2.3. Patogenez

HPV servikal neoplazi gelişiminde merkezi bir rol oynar. Serviks kanseri vakalarının %99,7'sinde tespit edilebilir. Tanımlanan 40'tan fazla genital mukozal HPV türünden 15'inin onkojenik olduğu bilinmektedir. HPV 16 ve 18 alt tipleri tüm serviks kanserlerinin % 70 'inden fazlasında bulunur.

Tablo 3. Serviks kanseri patogenezinde dört ana adım [20]

| |
|---|
| ●Servikal transformasyon zonundaki metaplastik epitelin onkojenik HPV ile enfeksiyonu |
| ●HPV enfeksiyonunun kalıcı hale gelmesi |
| ●Bir epitel hücre klonunun kalıcı viral enfeksiyondan prekanseröz evreye ilerlemesi |
| ●Karsinom gelişimi ve bazal membran yoluyla invazyon |

Genital sistem HPV enfeksiyonu oldukça yaygındır. Ancak serviks kanseri enfekte hastaların yalnızca küçük bir kısmında görülür. Cinsel aktif yetişkinlerin %75-80'inin 50 yaşından önce genital sistem HPV'sine yakalanacağı tahmin edilmektedir [21]. Çoğu HPV enfeksiyonu geçicidir ve virüs tek başına servikal neoplaziye neden olmak için yeterli değildir. HPV enfeksiyonu devam ettiğinde, ilk enfeksiyondan yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi ve son olarak invazif kanser gelişimine kadar geçen süre, istisnalar olmakla birlikte ortalama 15 yıl sürer [22].

2.4. Histopatoloji

Serviks kanserinin en yaygın histolojik türleri skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur; HPV ile ilişkili veya HPV'den bağımsız olabilirler.

TABLO 4 : SERVİKS KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK TÜRLERİ:

| |
|--|
| SKUAMÖZ TÜMÖRLER |
| -HPV ilişkili SCC |
| -HPV ilişkisiz SCC |
| -SCC, başka şekilde sınıflandırılmamış |
| Glandüler Tümörler: Adenokarsinom |
| - HPV ilişkili |
| - HPV ilişkisiz, gastrik tip |
| -HPV ilişkisiz, clear cell tip |
| -HPV ilişkisiz, mezonefrik tip |
| -Diğerleri |
| DİĞER EPİTLYAL TÜMÖRLER |
| MIXED EPİTLYAL VE MEZENKİMAL TÜMÖRLER |
| GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER |

Tablo 4. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki histolojik tiplerin dağılımı [23, 24]

| |
|--|
| ●Skuamöz hücreli karsinom %75. |
| ●Adenokarsinom (adenoskuamöz dahil) %25 Adenoskuamöz tümörler hem glandüler hem de skuamöz farklılaşma sergiler. Skuamöz hücreli kanserler veya adenokarsinomlardan daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilebilirler. |
| ●Diğer histolojiler; Nöroendokrin veya küçük hücreli karsinomlar serviks kaynaklı olabilir ancak nadirdir [25]. Primer servikal lenfoma ve servikal sarkom da nadirdir. Skuamöz hücreli karsinom ile HPV alt tipleri, adenokarsinom ile ilişkili olanlardan farklıdır. 30.000'den fazla serviks kanseri üzerinde yapılan uluslararası bir çalışmada, HPV alt tiplerinin dağılımı şu şekildedir [26] ; |
| ●Skuamöz hücreli karsinom: |

HPV 16 vakaların %59'u,
HPV18 %13'ü, HPV 58 %5'i,
HPV 33 %5'i, HPV 45 %4 'ü ile ilişkilendirilmiştir.

●Adenokarsinom:
HPV 16 vakaların %36'sı ,
HPV 18 %37'si,
HPV 45 %5 'i,
HPV 31 %2 'si,
HPV 33 %2 ' si ile ilişkilendirilmiştir.

2.5. Klinik Belirtiler

Erken dönemde serviks kanseri sıklıkla asemptomatiktir. Asemptomatik hastalarda serviks kanseri taraması sonucunda veya pelvik muayenede gözle görülür bir lezyon tespit edilirse şüphelenilebilir.

Semptomları olanlar içinse en yaygın başvuru şikayetleri düzensiz veya ağır vajinal kanama ve postkoital kanamadır. Bazı hastalar sulu, mukoid veya pürülan ve kötü kokulu olabilen vajinal akıntı ile başvururlar. Bu nonspesifik bir bulgudur ve vajinit veya servisit ile karıştırılabilir. Hastaların yaklaşık %44'ü tanı anında lokalize hastalık, %34'ü lokal ileri hastalık, %15'i uzak metastaz hastasıdır [1].

Yaygın hastalık, alt ekstremitelerin arka tarafı boyunca yayılabilen pelvik ağrı veya bel ağrısı ile ortaya çıkabilir. Basınca bağlı şikayetler, hematüri, hematokezya veya vajenden idrar veya gaita gelişi gibi semptomlar nadirdir ve ilerlemiş hastalığı düşündürür.

2.6. Tanı

Serviks kanserinin evrenmesi için tümör boyutunun ve vajinal veya parametrial tutulumun değerlendirilmesi ile rektovajinal muayeneyi içeren kapsamlı bir pelvik muayene gereklidir.

Spekulum muayenesi ile serviksin değerlendirilmesi ve vajinal usg ile bir servikal lezyon tespit edilebilir. Büyük tümörler serviksi tamamen değiştirebilir. Görünür olan herhangi bir lezyon durumunda, önceki benign servikal sitoloji sonuçlarına bakılmaksızın biyopsi yapılmalıdır[27]. Biyopsi gerektirmeyen tek görünür lezyon Nabothian kistleridir ve bu tanı da ancak deneyimli bir klinisyen tarafından konabilir.

Serviks kanseri genellikle transformasyon zonundan kaynaklanır. Lezyon yüzeysel ülserasyon, ekstoservikste ekzofitik tümör veya endoserviksin infiltrasyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Endofitik tümörler, genellikle "fiçı serviks" olarak adlandırılan, genişlemiş, pürüzsüz ve sertleşmiş görünen bir servikse neden olabilir.

Servikal adenokarsinomların yaklaşık yarısı ekzofitiktir. Diğerleri rahim ağzını yaygın olarak genişletir veya ülsere eder. Yaklaşık %15'inde karsinom endoservikal kanal içinde olduğu için görünür bir lezyon yoktur [28, 29]. Diğer şüpheli fizik muayene bulguları palpabl inguinal veya supraklaviküler lenf nodlarıdır.

Serviks kanserinin kesin tanısı, serviks biyopsisinin histolojik incelemesiyle konulur.

Serviks biyopsisi, malignite şüphesi güçlüyse, hastanın sağlık hizmetlerine erişimi kısıtlıysa ilk değerlendirmenin bir parçası olabilir. Tam evreleme prosedürüyle de yapılabilir.

Serviks biyopsisine yaklaşım pelvik muayene bulgularına, hastanın prezentasyonuna göre farklılaşır:

-Lezyon büyük ölçüde görülebiliyorsa, şüpheli kanser tanısı lezyonun biyopsisi ile doğrulanmalıdır. Tanısal olmayan büyük nekrotik alanlardan kaçınmak için lezyonun en şüpheli görünen alanından biyopsi alınmalıdır. Servikal sitolojide neoplaziyi destekler nitelikte bulgu tespit edilmemiş olsa da sert, genişlemiş bir serviksten punch biyopsi ve endoservikal küretaj yoluyla örnek alınmalıdır. Büyük lezyonlarda ciddi kanamalar olabilir. Klinisyen biyopsi için hazırlanırken kanamayı yönetecek planlamayı da yapmalıdır.

-Görünür bir lezyonu olmayan, raporlanmış servikal sitoloji anormalliği bulunan hastalara biyopsiyle birlikte kolposkopi yapılmalıdır. Kolposkopinin mümkün olmadığı ortamlarda hastalara görsel muayene yöntemleriyle biyopsi yapılabilir.

-Servikal biyopsilerle dışlanamayan malignite şüphesinde servikal konizasyon veya loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü gereklidir (örneğin, yetersiz kolposkopi ve orta-şiddetli derecede displazili endoservikal küretaj sonucu olan hastalar).

Mikroinvaziv kanser durumunda da tedavi şeklini belirlemek için de konizasyon gereklidir.

2.7. Tarama

Her iki serviks kanseri için de öncü lezyonları ve erken evre hastalığı tarama ile tespit edebiliriz. Prekanseroz lezyonların tedavisi invaziv serviks kanseri gelişimini önleyebilir ve mortaliteyi azaltabilir. Serviks kanseri taraması HPV testi ve ko-test (sitoloji+HPV) ile yapılır. HPV'nin onkojenik tipleri ile enfeksiyon (hrHPV) ve

hrHPV enfeksiyonunun kalıcı hale gelmesi serviks kanserine ilerlemenin en önemli belirleyicileridir [30].

Serviks kanseri taraması mortalite ve morbiditeyi azaltır. Ancak yanlış pozitif sonuçlar ve gereksiz terapötik girişim riskleri tartışmalara yol açar. Çok sayıda çalışma, sistematik takip ulusal serviks kanseri taraması uygulandıktan sonra serviks kanseri mortalitesinde azalma olduğunu göstermiştir [5, 31-34]. Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanserine bağlı mortalite 1970'lerden beri azalmaktadır. Kaynakça zengin diğer ülkelerde de benzer eğilimler gözlenmiştir. Bununla birlikte, bireysel olarak hasta için mutlak riskin azalma oranı düşüktür. Hindistan'ın kırsal kesiminde 130.000'den fazla hastanın randomize çalışmasında, HPV testi ile yaşam boyu tek bir taramanın, serviks kanseri mortalitesini tarama yapılmamasına kıyasla %50 oranında azalttığı görülmüştür [35].

2.8. Tarama Yöntemleri

Pap Smear: Hücresel anormalliklerin tespiti için pap smear testi yapılır. Yalnızca pap smear testi için önerilen tarama aralığı üç yılda birdir.

HPV Testi: HPV testi servikal sitoloji olmadan yalnızca HPV bakılarak gerçekleştirilir. Önerilen tarama aralığı her beş yılda birdir. Birçok gelişmiş ülke, bu yöntemle ülke çapında taramaya geçmiştir.

Ko-test: Hem Pap hem HPV testi toplanır, eş zamanlı olarak değerlendirilir. Ortak test için önerilen tarama aralığı her beş yılda birdir. Ko-testte, yapılan testler iki katına çıktığından her ortamda sürdürülebilir olmayabilir. Bazı yönetsel kısıtlılıklar olsa da her üç yılda bir tek başına Pap testi ile karşılaştırıldığında, her beş yılda bir ortak test ile benzer sayıda kanser vakası tespit edildiğini vurgulayan çalışmalar vardır [36].

Refleks HPV testi (triyaj HPV testi): Servikal sitoloji sonucu belirsiz öneme sahip atipik skuamöz hücreler (ASC-US) şeklinde raporlandığında gerçekleştirilir. Serviks sitolojisi için alınan örnek üzerinde HPV testi çalışılır.

Tek Ömür Boyu Tarama: Dünya Sağlık Örgütü, ömür boyu bir kez taramanın dahi faydalı olduğunu ve aralıkların mevcut kaynaklara göre düzenlenebileceğini belirtir. Taramanın hedef yaşları, türü ve sıklığı hakkındaki kararlar yerel hasta durumuna, maliyetlere ve altyapıya bağlıdır, ülkenin sağlık otorlerine bırakılmıştır [36].

2.9. Serviks Kanserinin Önlenmesi

Serviks kanserinin primer önlenmesinde HPV aşılı etkindir [37-39].

Tablo 5. Hpv Aşı Çesitleri ve Hedef HPV Alt Tipleri

| |
|---|
| HPV ikili aşılı tip 16 ve 18'i |
| HPV dört değerkli aşılı tip 6, 11, 16 ve 18 'i |
| HPV dokuz değerkli aşı (Gardasil 9), dört değerkli aşıyla (6, 11, 16 ve 18) aynı HPV tiplerinin yanı sıra 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerini de hedefler. |

Bu aşılı, başlangıçtaki HPV enfeksiyonunu ve ardından HPV ile ilişkili lezyonları önlemek için geliştirilmiş profilaktik aşılıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 9 değerkli aşı, kadınlarda servikal, vulvar, vajinal, anal, orofaringeal ve diğer baş ve boyun kanserlerinin, anogenital prekanseröz ve displastik lezyonların ve kadınlarda genital siğillerin önlenmesi için özel olarak onaylanmıştır.

Mevcut HPV ile ilişkili lezyonların gerilemesini teşvik etmek için tasarlanmış terapötik aşılı geliştirilme aşamasındadır ancak klinik olarak mevcut değildir [40] .

Tablo 6. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği 26 Eylül 2022 yılında serviks kanserinin Sekonder Önlenmesi için Ana Önerileri

| |
|--|
| -Tüm şart ve ortamlar için HPV testi önerilir. Kısıtlı imkanların söz konusu olduğu bölgelerde, temel olarak asetik asitle görsel inceleme kullanılabilir. |
| Önerilen yaş aralıkları ve sıklıkları mevcut sağlık imkanlarının sunumuna göre şu şekilde gruplanabilir: -Maksimum tarama: 25-65 yaş, 5 yılda bir -Gelişmiş tarama: 30-65 yaş arası, 5 yıllık aralıklarla iki ardışık negatif test varsa, o zaman her 10 yılda bir -Sınırlı tarama: 30-49 yaş arası, her 10 yılda bir -Temel tarama: 30-49 yaş arası, yaşam boyu bir ila üç kez. |
| Temel taramada tedaviye uygunluğu belirlemek için görsel değerlendirme kullanılır. Diğer durumlarda tedaviyi belirlemek için yalnızca sitoloji veya sitolojiyle genotipleme kullanılır |
| Temel taramada anormal triyaj sonuçları elde edilirse tedavi önerilir. Diğer durumlarda anormal triyaj sonuçlarının ardından kolposkopi önerilir. |
| Temel tarama için tedavi seçenekleri termal ablasyon veya loop elektrocerrahi eksizyon prosedürüdür. Diğer taramalar için loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü veya ablasyon önerilir. |
| HIV pozitif olan kadınların ise tanı konulduktan sonra yaşamları boyu genel popülasyona göre iki kat daha fazla HPV testi ile taranması gerekir. |

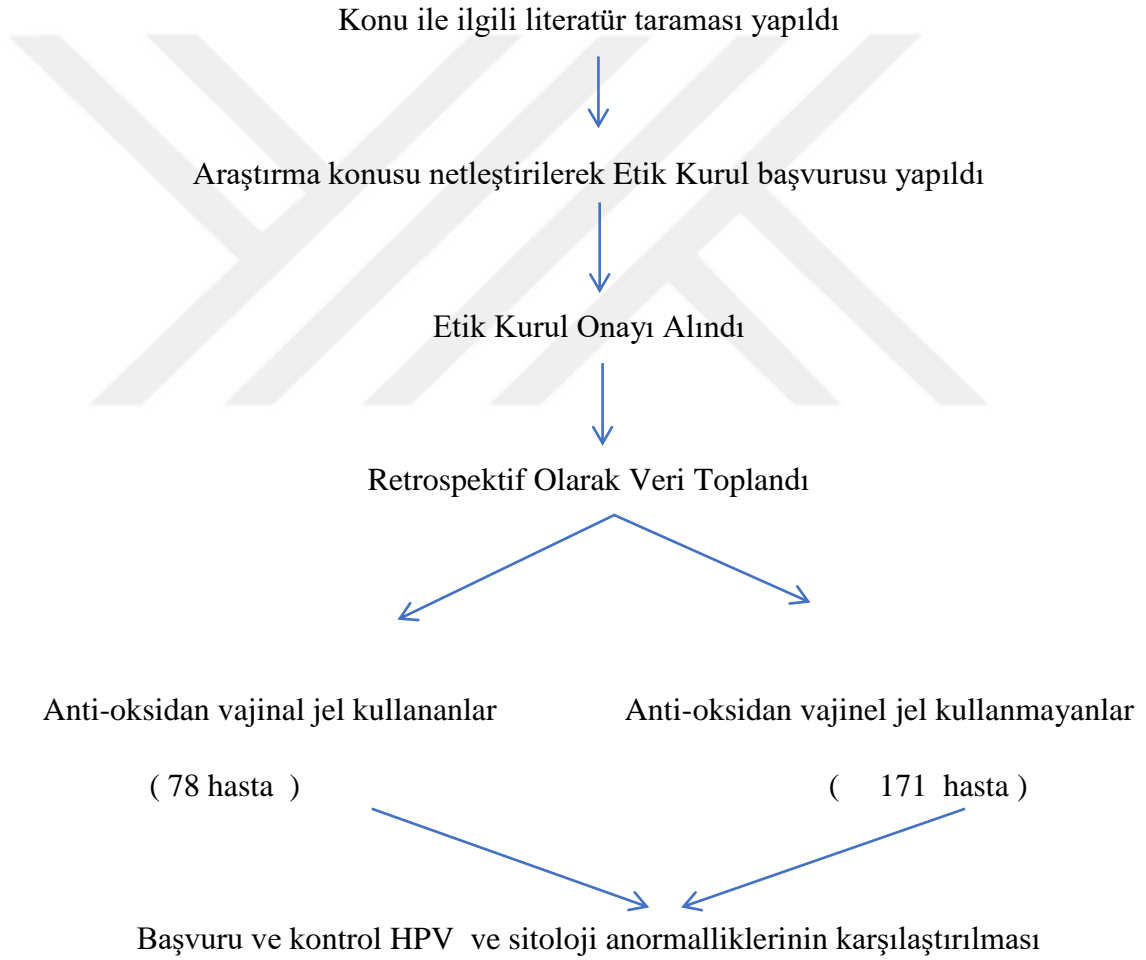
3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma için 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 27.12.2023 tarih ve 2023/472 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. 19 Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde değerlendirilen 249 HPV pozitif ve pap-smearda sitolojik patoloji tespit edilen hasta çalışmaya alındı. Çalışma hasta dosyaları retrospektif taranarak yapıldı.

3.2. Çalışma Tasarımı

Şekil 1. Çalışma Tasarımı



Literatür taraması yapıp konunun belirlenmesinin ardından etik kurul onayı alındı. 2017 Ocak – 2022 Aralık tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi jinekoloji kliniğinde 13274 defa smear testi yapıldığı tespit edildi. Bu testlerden 1436 tanesinde (alt grup ayırımı yapılmaksızın tüm onkojenik tiplerde toplam sayı) HPV pozitifliği tespit edildiği belirlendi. Hem HPV pozitifliği hem ASCUS, LSIL, HSIL

olmak üzere sitolojik anormallik görülen hasta sayısı 588'di. Bu hasta grubu verileri değerlendirmeye alınan gruba oluşturdu.

588 hastanın 87 tanesinin antioksidan adsorban etkili vajinal jeli kullandığı tespit edildi. Ancak bu hastalardan 2'si vajinal jeli yalnızca 1 ay kullandığını belirtmiş, 3 hasta düzensiz aralıklarla 3 ay kullanmış, 4 hasta ise jeli tarif edildiği gibi uygulayamamış olduğundan çalışmanın dışında tutulmuştur. Vajinal jel kullanan hasta grubu 78 kişi kabul edilmiştir. 122 hastanın dosyasında çalışmayı ilgilendiren hususlarla ilgili kayda ulaşılamadı. 23 hasta onkolojik tanıları nedeniyle aldıkları tedavilerle immün suprese olduklarından çalışma dışı tutuldu. Kalan 185 hastanın kontrol verilerine ulaşılamadı. (Vefat, takiplere devam etmeme ya da başka kuruma başvuru düşünüldü.) Kontrol grubu olarak 171 kişi dikkate alınabildi.

Kontrol smear / ko-test için ilk HPV pozitifliği ve sitolojik anormallik tespit edilen smear testinden 12-18 ay sonraki sonuçlar dikkate alındı.

Tablo 7. Çalışmada Etkinliği Araştırılan Vajinal Jelin Özellikleri

| |
|---|
| Aktif bileşenler olarak jel, uygulama başına (5 mL) yüksek oranda dağılmış silikon dioksit (10,0 mg), sitrik asit (24,8 mg) ve elementel selenyum (0,25 mg) içerir. |
| Uygulamada vajinal bir aplikatör kullanılarak hasta tarafından günde bir kez 5 mL jel vajinanın derinliklerine, servikse doğru sıkılır. |
| Silikon dioksitin proteinleri, lipoproteinleri, lipitleri, virüsleri ve bakterileri adsorptif olarak bağlama yeteneği çeşitli yayımlar tarafından desteklenmektedir [41-44]. |
| Ortalama parçacık büyüklüğü 300 µm olan silikon dioksitin adsorbe etme etkisi son derece yüksektir. |
| Vajinal jelin önemli bir bileşeni, antioksidan kapasiteye sahip olan selenittir. Bu antioksidan kapasite, "indirgeme potansiyeli" (standart redoks potansiyeli) olarak adlandırılan değerle ölçülür. Selenit, alkali bir ortamda (sistemik olarak) +0,366 Volt'luk düşük bir redoks potansiyeline sahiptir, ancak asidik bir ortamda elektron verme potansiyelini önemli ölçüde -0,740 Volt'a kadar artırır [45]. |
| Antioksidan adsorban vajinal jel, bakteri, virüs gibi patojenik ajanları veya vajinal salgılardan potansiyel olarak tahriş edici parçacıkları adsorbe etme, nötralize etme ve ortadan kaldırma kapasitesine sahiptir. |
| PH'ı 3 olan bu vajinal jel, aynı zamanda HIV ve diğer virüsleri etkisiz hale getirme ve bakteriyozları önleme potansiyeline sahip olan asidik bir karaktere sahiptir [46]. |
| Düşük pH, vajinal mikrofloradaki bakteri kompozisyonunu ve konsantrasyonunu korur. Laktobasillerin ortadan kaybolması ve artan pH, vajinal ekosistemdeki bakteri konsantrasyonunun 100-1000 kat artmasıyla ilişkilidir [47]. |

Antioksidan adsorban etkili vajinal jel, tek kullanımlık aplikatörleriyle her gün günde 1 defa vajen içinden servikse doğru 5 ml şeklinde uygulanır. Bir tedavi 3 kutu vajinal jelin yalnızca mens döneminde ara vererek kullanımını kapsar. Her bir şişede 28 günlük tedavi mevcuttur. Mens olan hastalar, mens kanamaları boyunca ilaç kullanımına ara verirler. Mens kanaması bittikten sonra kullanıma kaldıkları yerden

devam ederler ve sonraki kutuya geçmeden önce ara vermezler. Mens olmayan hastalar her 28 günlük periyotta 3 gün ara verip sonraki şişeye geçerek kullanımı tamamlar.

Tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra kontrol smear / ko-test önerilir.

3.3. Veri Değerlendirme ve İstatistik

Adsorban/antioksidan vajinal jel kullanan grupta ve kullanmayan kontrol grubunda 12-18 ay sonraki remisyon oranları değerlendirildi.

İyileşme; sitolojik gerileme, negatifleşen veya daha düşük dereceli bir sitolojik duruma dönüşen bir başlangıç ASC-US, LSIL lezyonu (örneğin, LSIL'den ASC-US'ye, ASC-US'den ILMN 'ye, vb.) olarak tanımlandı. (Sitolojik anormallikler arasında ASCUS- LSIL- HSIL şeklinde bir sıralama yapılmıştır. Bu sıralamaya göre örneğin: Başvuru sitolojisi ASCUS olan bir hastanın kontrol sitolojisi HSIL şeklinde raporlanmışsa, bu 2,00 birim progresyon olarak kabul edilmiştir.)

Windows için IBM SPSS İstatistikleri, Sürüm 25.0. Armonk, NY, ABD: İstatistiksel prosedürler için IBM Corp kullanıldı. İki kuyruklu Fisher'in kesin testi, gruplar arasındaki ilişkili anlamlılıkları ve sitolojik numunelerdeki değişiklikleri, HPV'nin negatifleşmesi sonuçlarını hesaplamak için kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesi Microsoft Office Excel (Microsoft Excel 2019, Versiyon 1808 (Build 10399.20000), Microsoft: Wien, Avusturya) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

Yaşa göre gruplandırılmış katılımcıların sayısı (N=249), ortalama yaş 39 (SD = 11) ve medyan yaş 38 idi. Vajinal jel kullanmayan hasta grubunda (N=171), ortalama yaş 40 (SD = 11) ve medyan yaş 40 iken; vajinal jel kullanan hasta grubunda (N=78), ortalama yaş daha düşük 36 (SD = 11) ve medyan yaş 33 olarak bulunmuştur. Her iki grup için de yaş verilerinin inter-kartil aralığı 14'tür.

Tablo 8. Tanımlayıcı İstatistikler

| | Valid N | Mean | Median | Standard Deviation | IQR |
|-----|---------|------|--------|--------------------|-----|
| YAŞ | 249 | 39 | 38 | 11 | 15 |

| | Valid N | Mean | Median | Standard Deviation | IQR |
|------------------|---------|------|--------|--------------------|-----|
| HASTA AAVJ - YAŞ | 171 | 40 | 40 | 11 | 14 |
| HASTA-AAVJ + YAŞ | 78 | 36 | 33 | 11 | 14 |

(AAVJ: ANTİOKSİDAN ADSORBAN VAJİNAL JEL)

4.2. HPV Kontrolünde Gruplar Arası Karşılaştırma

HPV kontrolünde, vajinal jel kullanmayan hasta grubundaki bireylerin %56.1'i HPV negatif iken, jel kullanan hasta grubunda bu oran %52.6 idi. HPV pozitifliği açısından vajinal jel kullanan grupta daha yüksek bir oran (%47.4) gözlenirken, kullanmayan grupta bu oran %43.9 idi. Her iki grupta da toplam birey sayısı 249'du.

Tablo 9. HPV Kontrolünde Gruplar Arası Karşılaştırma

| | | GRUP | | Total | |
|-------------|---------|-------------|-------------|-------|-------|
| | | HASTA AAVJ- | HASTA-AAVJ+ | | |
| KONTROL HPV | NEGATİF | SAYI | 96 | 41 | 137 |
| | | YÜZDE | 56,1 | 52,6 | 55,0 |
| | POZİTİF | SAYI | 75 | 37 | 112 |
| | | YÜZDE | 43,9 | 47,4 | 45,0 |
| Total | | SAYI | 171 | 78 | 249 |
| | | YÜZDE | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

(AAVJ: ANTİOKSİDAN ADSORBAN VAJİNAL JEL)

4.3. Başvuru ve Kontrol Sitolojisi Gruplarına Göre Dağılım

İlk başvuru sitolojisinde, vajinal jel kullanmayan hasta grubunun %67.8'i ASCUS, %18.7'si LSIL ve %13.5'i HSIL bulgusu göstermiştir. Vajinal jel kullanan hasta grubunda ise %53.8 ASCUS, %33.3 LSIL ve %12.8 oranında HSIL saptanmıştır.

Kontrol sitolojisinde ise, vajinal jel kullanmayan hasta grubunun %66.7 'si intraepitelyal lezyon negatif, %19.3'ü ASCUS, %8.8'i LSIL ve %5.3'ü HSIL olarak kaydedilmiştir. Vajinal jel kullanan grupta bu oranlar sırasıyla %60.3, %19.2, %11.5 ve %9.0 olarak bulunmuştur. Her iki durumda da toplam katılımcı sayısı yine 249'dur.

Tablo 10. Başvuru Sitolojisi Gruplarına Göre Dağılım

| | | | GRUP | | Total |
|--------------------|-------|-------|-------------|-------------|-------|
| | | | HASTA AAVJ- | HASTA-AAVJ+ | |
| I.BAŞVURU SİTOLOJİ | ASCUS | SAYI | 116 | 42 | 158 |
| | | YÜZDE | 67,8 | 53,8 | 63,5 |
| | LSIL | SAYI | 32 | 26 | 58 |
| | | YÜZDE | 18,7 | 33,3 | 23,3 |
| | HSIL | SAYI | 23 | 10 | 33 |
| | | YÜZDE | 13,5 | 12,8 | 13,3 |
| Total | SAYI | 171 | 78 | 249 | |
| | YÜZDE | 100,0 | 100,0 | 100,0 | |

(AAVJ: ANTIOKSİDAN ADSORBAN VAJİNAL JEL)

Tablo 11. Kontrol Sitolojisi Gruplarına Göre Dağılım

| | | | GRUP | | Total |
|------------------|-------|-------|-------------|-------------|-------|
| | | | HASTA AAVJ- | HASTA-AAVJ+ | |
| KONTROL SİTOLOJİ | ILMN | SAYI | 114 | 47 | 161 |
| | | YÜZDE | 66,7 | 60,3 | 64,7 |
| | ASCUS | SAYI | 33 | 15 | 48 |
| | | YÜZDE | 19,3 | 19,2 | 19,3 |
| | LSIL | SAYI | 15 | 9 | 24 |
| | | YÜZDE | 8,8 | 11,5 | 9,6 |
| | HSIL | SAYI | 9 | 7 | 16 |
| | | YÜZDE | 5,3 | 9,0 | 6,4 |
| | Total | SAYI | 171 | 78 | 249 |
| | | YÜZDE | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

(AAVJ:ANTIOKSİDAN ADSORBAN VAJİNAL JEL)

ILMN: INTRAEPİTELYAL LEZYON VE MALİGNİTE NEGATİF)

4.4. Antioksidan Adsorban Vajinal Jel Etkinliğinin Değerlendirilmesi

İlk başvuru sitoloji ve kontrol başvuru sitoloji sonuçları ordinal veriler olduğundan bunların arasındaki farklar alınarak karşılaştırma yapıldı. Örneğin, başvuru sitolojisi HSIL olan bir hastanın kontrol sitolojisinin LSIL şeklinde raporlanması -1,00 birim iyileşme olarak kabul edildi.

Antioksidan vajinal jel kullanmayan grup içinde, en yaygın değişim “-1,00 birim iyileşme” (N=90, %52.6), takip eden en sık değişim ise “-2,00 birim iyileşme” (N=23, %13.5) olarak bulunmuştur. Vajinal jel kullanan grupta ise “-1,00 birim iyileşme” (N=35, %44.9) değişimi en sık görülse de, bu grup içinde "değişim olmamış" durumun oranı (%20.5) ve “-2,00 birim iyileşme” (N=15, %19.2) oranları vajinal jel kullanmayan gruba göre daha yüksek görünmektedir.

Gruplar arası karşılaştırmada, herhangi bir değişim kategorisinde belirgin bir fark görülmemektedir. Fisher's Exact Test sonuçlarına göre, $\chi^2(df(5), N = 249)=3,161$, $p=0,686 > .05$ 3,161 ve p-değeri 0,686 olarak hesaplanmıştır. P-değeri genellikle anlamlılık için eşik değeri 0,05 olarak kabul edilir. Bu durumda, p-değeri 0,05'in üzerinde olduğundan, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmaktadır.

Tablo 12. Vajinal Jel Kullanım Durumuna Göre Sitolojide Birim Değişim Miktarları

| | GRUP | | | | Test Adı | Test Değeri | p |
|--------------------------------|-------------|------|-------------|------|---------------------|-------------|-------|
| | HASTA AAVJ- | | HASTA-AAVJ+ | | | | |
| | Sayı | % | Sayı | % | | | |
| DEĞİŞİM "-3,00 BİRİM iyileşme" | 14 | 8,2 | 5 | 6,4 | Fisher'S Exact Test | 3,161 | 0,686 |
| "-2,00 BİRİM iyileşme" | 23 | 13,5 | 15 | 19,2 | | | |
| "-1,00 BİRİM iyileşme" | 90 | 52,6 | 35 | 44,9 | | | |
| DEĞİŞİM OLMAMIŞ | 29 | 17,0 | 16 | 20,5 | | | |
| "1,00 BİRİM progresyon" | 11 | | 4 | 5,1 | | | |
| "2,00 BİRİM progresyon" | 4 | 2,3 | 3 | | | | |

171 78

Tablo 13. Vajinal Jel Kullanan ve Kullanmayan Gruplar Arasında Birim Değişim Değerlendirmesi

| HASTA AAVJ - | | | | HASTA-AAVJ + | | | | Test Adı | Test Değeri | P |
|--------------|-------|--------|-------|--------------|-------|-------|---|-------------------------------|-------------|-----------|
| Vali | Media | Sum | M | Vali | Media | Sum | M | Mann Whitney U Testi | 6633 | 0,94 2 |
| d N | n | | | d N | n | | | | | |
| DEĞİŞİM | 171 | -1,00 | - | 78 | -1,00 | - | - | | | |
| M | | 159,00 | -0,93 | | 70,00 | -0,90 | | | | |

HPV kontrolünde vajinal jel kullanmayan hastaların %56,1'i, vajinal jel kullanan hastaların %52,6'sı HPV negatif tespit edildi. HPV kontrolünde HPV pozitif tespit edilen grupta vajinal jel kullanmayan hastaların %43,9'u, vajinal jel kullanan hastaların %47,4'ü bulunuyordu. Toplamda 249 vaka var ve kontrol grupları arasında neredeyse eşit bir dağılım olduğu, negatif grubun biraz daha fazla vaka içerdiği görülüyor (%55). Hastaların HPV kontrol durumu ile vajinal jel kullanım durumu arasındaki ilişkinin analizinde, Pearson Ki-Kare testi $\chi^2(1, N = 249) = 277, p = 0.599$ değerini vermiştir. Bu sonuç, örneklemedeki hastalar arasında HPV durumu ile vajinal jel kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Tablo 14. Vajinal Jel Kullanan ve Kullanmayan Gruplar Arasında HPV pozitifliği değişiminde Anlamlı Farklılık Değerlendirmesi

| | | GRUP | | | Test Adı | Test Değeri | P | |
|----------------|---------|------------------|------------------|-------|----------|--------------------|-----|-------|
| | | HASTA- AAVJ - | HASTA- AAVJ + | Total | | | | |
| KONTROL HPV | NEGATİF | SAYI | 96 | 41 | 137 | Pearson Chi-Square | 277 | 0,599 |
| | | YÜZDE | 56,1 | 52,6 | 55,0 | | | |
| | POZİTİF | SAYI | 75 | 37 | 112 | | | |
| | | YÜZDE | 43,9 | 47,4 | 45,0 | | | |
| Total | | SAYI | 171 | 78 | 249 | | | |
| | | YÜZDE | 100,0 | 100,0 | 100,0 | | | |

(AAVJ: ANTİOKSİDAN ADSORBAN VAJİNAL JEL)

Vajinal jel kullanmayan grubun %66,7'si (N=114) kontrol sitolojisinde ILMN (ILMN: INTRAEPİTELYAL LEZYON VE MALİGNİTE AÇISINDAN NEGATİF) sonuç gösterirken, vajinal jel kullanan grubun %60,3'ü (N=47) intraepitelyal lezyon negatif sonuç göstermiştir. ASCUS durumu her iki grupta da benzer bir yüzdeye sahiptir; vajinal jel kullanmayanlar için %19,3 (N=33) ve kullananlar için %19,2 (N=15). LSIL durumu vajinal jel kullanmayan grupta %8,8 (N=15), kullanan grupta ise %11,5 (N=9) olarak görülmüştür. HSIL durumu, vajinal jel kullanmayan grupta %5,3 (N=9), kullanan grupta ise %9,0 (N=7) bulunmuştur.

$\chi^2(df(3)), N = 249) = 1,914, p = 0,592 > .05$ olarak hesaplanmıştır. P-değeri 0,05'in üzerinde olduğundan, gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılabilir. Yani, sitoloji sonuçları açısından vajinal jel kullanımının anlamlı bir etkisinin olup olmadığı konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Tablo 15. Vajinal Jel Kullanan ve Kullanmayan Gruplar Arasında Sitolojik Açidan Anlamli Farklilik Değerlendirmesi

| | | | GRUP | | | Test Adı | Test Değeri | P |
|------------------|-------|-------------|---------------|-------|------|--------------------|-------------|-------|
| | | HASTA AAVJ- | HASTA- AAVJ + | Total | | | | |
| KONTROL SİTOLOJİ | ILMN | SAYI | 114 | 47 | 161 | Pearson Chi-Square | 1,914 | 0,592 |
| | | YÜZDE | 66,7 | 60,3 | 64,7 | | | |
| | ASCUS | SAYI | 33 | 15 | 48 | | | |
| | | YÜZDE | 19,3 | 19,2 | 19,3 | | | |
| | LSIL | SAYI | 15 | 9 | 24 | | | |
| | | YÜZDE | 8,8 | 11,5 | 9,6 | | | |
| | HSIL | SAYI | 9 | 7 | 16 | | | |
| | | YÜZDE | 5,3 | 9,0 | 6,4 | | | |
| Total | SAYI | 171 | 78 | 249 | | | | |
| | YÜZDE | 100,0 | 100,0 | 100,0 | | | | |

(ILMN: INTRAEPİTELYAL LEZYON VE MALİGNİTE AÇISINDAN NEGATİF)

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen üçüncü kanser olup, her yıl dünya çapında yaklaşık 300.000'den fazla kayıtlı ölüme neden olmaktadır [48]. Bu yüksek ölüm sayısına rağmen serviks kanseri, yavaş ilerleyen ve nedeni bilinen, önlenebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir [49].

HPV enfeksiyonu ile serviks kanseri arasında güçlü bir bağlantı olmasına rağmen kadınların yalnızca %10-20'sinde serviks karsinogenezi için kalıcı bir enfeksiyon önkoşulu görülmektedir [50]. **HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %80-90'ı geçicidir ve ilk tespitten sonraki 24 ay içinde kendiliğinden düzelir [51].**

HPV enfeksiyonlarından kaynaklanan hücresel lezyonlar da çoğunlukla geçicidir. Örneğin, servikal intraepitelyal lezyon CIN1 tanısı konulduğunda, bunların %57 - %32'si geriler veya devam eder, %12'si ise progresyon gösterir. CIN2 lezyonlarının yalnızca %5'i progresyona veya %22'si karsinoma in situ'ya doğru ilerlemektedir. Ancak daha yüksek dereceli lezyonlarda ilerleme yüzdesi artar [52]. Genç kadınlarda regresyon şansı ileri yaş kadınlara göre daha yüksektir ve her 5 yılda bir regresyon olasılığı yaklaşık %20 azalır [53].

Literatür incelendiğinde HPV' nin serviksten temizlenmesinin tüm tedavi stratejileri için kritik olduğu görülmektedir. İlk sitolojik bulgular hala patolojik olmasa bile, yüksek riskli HPV testi pozitif çıkan kadınlar kanser öncesi lezyonlar geliştirme riski altındadır [54].

Oksidatif stres HPV 'nin neden olduğu karsinogenez ile ilişkili olduğundan, anti-oksidatif kapasite viral kalıcılık riskini azaltabilir [55].

Bu bilgiler ışığında son zamanlarda sitrik asit ve sodyum selenitin antioksidan özelliklere sahip kombinasyonuna dayanan bir vajinal jel geliştirilmiş ve kullanımına başlanmıştır.

2016 yılında Sigmund Freud Üniversitesi (SFU, Viyana) tarafından yürütülen retrospektif bir veri analizi, aynı vajinal jelle tedavi edilen hastaların büyük bir kısmının, 16 hafta içinde orta dereceli patolojik servikal smearlerde oldukça önemli iyileşmeler gösterdiğini göstermiştir (%70,7'ye karşı %10,8). Jelin intravajinal uygulanması, 16 haftalık bir denemede, anormal hücre yayması olan kadınların sitolojik durumunu, kullanmayanlara kıyasla iyileştirdiği gözlenmiştir. Bu ilk

denemede yazarlar, anket sırasında analize dahil edilen 307 kadın hastanın 186'sında (%60,6) Pap III ve 119'unda (%38,8) Pap III D bulgusu olduğunu gösterebildiler. Tedavi edilmemiş Pap III hastalarının spontan remisyon oranı %6, tedavi edilmemiş Pap III D hastalarının spontan remisyon oranı ise %11 idi. Vajinal jel ile tedavi edilen hastaların remisyon oranları Pap III için %77 ve Pap III D için %71 idi. Bu ilk çalışmada HPV klirensine ilişkin herhangi bir veri elde edilmemiştir. Retrospektif yapılan bu çalışma adsorptif ve antioksidan vajinal jelin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini ortaya koymuştur. Ayrıca analiz, anormal sitolojik bulgular üzerinde olumlu bir etki olduğunu göstermiştir [56].

Bizim çalışmamızda, çalışmaya dahil edilen hastaların tümü HPV pozitif. Kontrol smear için 12-18 ay sonraki süreç dikkate alınmıştır. Hastaların vajinal jeli tolere edebilirliği değerlendirilmemiştir.

2021 yılında yayınlanan Major ve ark. yaptığı adsorban ve anti-oksidatif vajinal jelin CIN1 ve 2, yüksek riskli HPV ve p16/Ki-67 üzerindeki etkinliği ve güvenliğini araştıran randomize kontrollü bir çalışma jelin etkisini daha da karakterize etmeyi amaçladı. Adsorptif silikon dioksit ve antioksidatif sodyum selenit ve sitrik asit içeren tıbbi bir cihaz olan SAM vajinal jelinin histolojik olarak kanıtlanmış servikal intraepitelyal neoplazi tip 2 (CIN2) yanı sıra p16 pozitif CIN1 ve onko-marker varlığı üzerindeki etkisi p16 araştırıldı. Çalışmada yaşları 25-60 arasında değişen 216 kadın, 28 günlük üç dönem boyunca günlük intravajinal dozda jeli almak veya müdahale olmaksızın takip edilmek üzere randomize edildi. Birincil son nokta, birleşik histolojik ve sitolojik gerileme olarak tanımlanan etkinlikti. Başlangıçta ve 3 ay sonra katılımcılara şunlar yapıldı: p16 immünohistokimyasal (IHC) boyamayı içeren, yalnızca kolposkopide bir lezyon görülebiliyorsa kılavuzlu biyopsi; sitoloji için servikal smear, yüksek riskli insan papilloma virüsü (hr-HPV) ve p16/Ki-67 testi. **6. ayda** tekrar sitoloji ve p16/Ki-67 testi yapıldı. SAM jel kolunda 108 hastanın 78'inde (%72,2) ve kontrol kolunda 108 hastanın 27'sinde (%25,0) CIN lezyonlarında gerileme gözlemlendi. Benzer şekilde p16/Ki-67 sitolojik test durumundaki değişiklik anlamlı düzeyde tedavi kolu lehineydi. hr-HPV prevalansı tedavi kolunda %87,0'dan %39,8'e önemli ölçüde azalırken ($p < 0,001$), kontrol kolunda ise %78,7'den %83,3'e hafif bir artış gösterdi. 6. ayda tedavi grubunda sitolojik gerileme ve p16/Ki-67 üzerindeki oldukça anlamlı etki hala mevcuttu.

Bu çalışma, deneklerin bir alt grubunda vajinal jel ile CIN lezyonlarının gerilediğini bildirmiştir. Çalışmanın aktif tedavi aşamasında kadınların hiçbirinin çalışmayı bırakmaması dikkat çekicidir. Ancak tedavi grubundaki altı katılımcı ve kontrol grubundaki bir katılımcı tarafından 3 aylık takip süresi tamamlanmadı. Toplamda 42 olumsuz olay rapor edildi; çoğu hafif veya orta şiddetteydi. Olumsuz olaylar vajinal kaşıntı veya yanma, kanlı akıntı, artan vajinal kanama, vajinal mikoz veya herpes veya hafif karın kramplarıydı. Hiçbir ciddi olumsuz olay bildirilmedi. Ayrıca selenyumun sistemik emiliminin meydana gelmediği de doğrulandı [57]. Sonuç olarak vajinal jelin kadınları kolposkopi ve histopatolojik olarak kanıtlanmış servikal lezyonlarla tedavi etmedeki etkinliği ve güvenliği yakın zamanda Major ve ark. tarafından gözlemlenmiştir [57].

Bu sonuçlar, vajinal jel uygulamasının anormal servikal yaymaların spontan remisyon oranını artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmanın retrospektif gözlemsel tasarımı ve yalnızca sitolojik bulgulara dayanması yeterli görülmemektedir. Tarama ve tanının doğruluğunu arttırmak için biyo belirteçlerin yanı sıra histopatolojik incelemelere de ihtiyaç vardır. Tek başına veya sitolojiyle birlikte hr-HPV taramasının sistematik bir incelemesi, daha yüksek kolposkopi konsültasyonları ve daha yıkıcı tedavilere yönelik bir eğilim gösterdi; bu da erken doğumları artırabileceğini düşündürmektedir [58].

Bizim çalışmamızda onko belirteçler göz önünde bulundurulmamıştır. Hastaların antioksidan vajinal jel kullanımına bağlı şikayetleri kayıt altına alınmamıştır. Kolposkopik gözlem ve biyopsiler çalışmamıza dahil edilmemiş, yalnız smear / ko-test sonuçları üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmada 6.ay sonuçları dikkate alınmıştır. Bizim çalışmamızda daha uzun dönem sonuçlar değerlendirilmiştir.

Yine Major ve ark. 2023 yılında yaptığı başka bir çalışmada kalıcı hr-HPV veya p16/Ki-67 gibi onkogenik bir belirteç tarafından seçilen ASC-US ve LSIL, daha sonraki bir tarihte kanser öncesi lezyonlar veya kanser gelişme riskinin arttığını gösterir. hr-HPV'yi ortadan kaldırmak ve onkogenik dönüşümün erken tersine çevrilmesi için vajinal ortamın topikal bir tedaviyle değiştirilmesi serviks kanseri gelişimini önleyebilir. Major ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üç ay boyunca lokal olarak uygulanan adsorptif ve antioksidan özelliklere sahip vajinal jel, onkogenik HPV'leri etkileyici bir şekilde ortadan kaldırdığı ve bunların onkomarker

p16/Ki-67 üzerindeki etkilerini bloke ettiği görülmüştür. Bu çalışma, ASC-US/LSIL'in onkogenik gelişimini önlemek amacıyla topikal tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için p16/Ki-67 ve hr-HPV'yi biyobelirteçler olarak kullanan ilk çalışmadır. [59].

Sonuç olarak, aralarında özellikle teşhis için IHC p16 ve tarama için p16/Ki-67 ikili boyamanın da bulunduğu, giderek prognostik faktörler olarak kabul edilen ve şu anda tavsiye edilen bir takım onko-belirteçler ilgi kazanmıştır[60].

hr-HPV pozitif kadınlarda, ikili boyama testinin sitolojiye kıyasla hem daha iyi duyarlılığı hem de daha iyi özgüllüğü nedeniyle, sitolojik incelemenin p16/Ki-67 testi ile değiştirilmesi gerektiği yakın zamanda önerilmiştir [61, 62].

Bizim çalışmamızda literatürdeki yayınların aksine vajinal jel kullanımının HPV pozitifliğinde ve anormal servikal patolojilerde iyileşme sağladığı gösterilememiştir. Literatürde vajinal jellerin etkisiz olduğu çalışma henüz mevcut değildir. Bu sonuç diğer çalışmalara göre çalışmamıza dahil edilebilen hasta sayısının az olması nedeni ile olabilir. Çalışmamızda daha uzun dönem sonuçlarının dikkate alınması, korunmasız cinsel ilişki ile tekrar kontaminasyonun da bir göstergesi olabilir. Öte yandan gerek literatürdeki diğer çalışmalarda gerek söz konusu antioksidan vajinal jelin prospektusunda sonraki cinsel davranışla ilgili öneriye rastlanmamıştır.

Limitasyonlar:

HPV pozitifliği ve servikal sitolojik anormalliklerin spontan regresyon oranları genç hasta grubunda daha yüksektir [53]. Çalışmamızdaki hastaların yaş dağılımı homojen değildir.

Yine spontan regresyon oranları bulaş sonrası en sık olarak ilk iki yılda gözlemlendiğinden [51], kontrol testlerinin daha erken süreçte değerlendirilmesi kısıtlayıcı bir faktör olabilir.

Söz konusu hastaların kayıtlarının retrospektif incelenmesinde, bazı hastaların yaşam tarzı değişikliklerine başvurduğu, sigarayı bıraktığı, ek antioksidan gıda desteği aldığı ve HPV aşısı yaptırdığı görülmüştür. Bu olumlu değişkenlere antioksidan-adsorban vajinal jel kullanan ve kullanmayan grupta da rastlandı. Ancak dağılım eşit olmadığından sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

ASCCP 'nin 2019 risk bazlı yönetim kılavuzuna göre, tarama sonucuna göre yönetim bir risk skoru hesaplanarak planlanır. Buna göre CIN 3 geliştirme riski açısından ASCUS, LSIL, HSIL eşit derecede riskli değildir. Değerlendirilen sitolojik anormalliklerin risk yüzdeleri farklı olmasına rağmen istatistiki karşılaştırma yapabilmek adına her bir basamak sitolojik değişim, vajinal jel kullanan ve kullanmayan grup için bir birim kabul edilmiştir.

Antioksidan vajinal jel kullanan-kullanmayan grubun, sonraki cinsel ilişki davranışı bilinmemektedir. Korunmasız cinsel ilişki neticesinde HPV türlerinin tekrar bulaşı söz konusu olabilir.

Hasta sayısı kısıtlılığı nedeniyle, çalışmaya alınan hastalar arasında tanı öncesi ya da sonrası geçirilmiş cerrahi prosedürler açısından ayırım yapılmamıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, antioksidan ve adsorban etkili vajinal jelin, HPV pozitif ve pap smear taramasında ASCUS, LSIL, HSIL tespit edilen hastalardaki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda antioksidan-adsorban etkili vajinal jeli kullanan gruba kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bunda etkili olan faktörün, çalışmaya alınabilen hasta sayısındaki kısıtlılık olabileceği düşünülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalarla sonucumuz örtüşmemekle birlikte, antioksidan adsorban etkili vajinal jelin HPV pozitifliği ve servikal sitolojik anormalliklerin üzerine etkisini net ortaya koyabilmek adına daha uzun dönem sonuçları içeren daha çok katılımcılı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.



7. KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2023*. CA Cancer J Clin, 2023. **73**(1): p. 17-48.
2. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **1**(3): p. 209-249.
3. Coleman, D.V. and J.J. Poznansky, *Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: cytological findings and medicolegal implications*. Cytopathology, 2006. **17**(3): p. 127-36.
4. Quinn, M., et al., *Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics*. Bmj, 1999. **318**(7188): p. 904-8.
5. *Cervical cancer screening programs. I. Epidemiology and natural history of carcinoma of the cervix*. Can Med Assoc J, 1976. **114**(11): p. 1003-12.
6. Rogstad, K.E., *The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy*. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002. **109**(4): p. 364-368.
7. Barrett, E.G., et al., *Silica binds serum proteins resulting in a shift of the dose-response for silica-induced chemokine expression in an alveolar type II cell line*. Toxicol Appl Pharmacol, 1999. **161**(2): p. 111-22.
8. *Degradation of poliovirus by adsorption on inorganic surfaces*. Appl Environ Microbiol, 1979. **38**(3): p. 564.
9. Hudelist, G., et al., *Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(3): p. 873-80.
10. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(2): p. 87-108.
11. Van Kriekinge, G., et al., *Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths*. Vaccine, 2014. **32**(6): p. 733-9.
12. Shahmoradi, Z., et al., *Cervical Cancer Incidence Among US Women, 2001-2019*. Jama, 2022. **328**(22): p. 2267-2269.
13. *Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies*. Int J Cancer, 2007. **120**(4): p. 885-91.
14. Appleby, P., et al., *Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies*. Lancet, 2007. **370**(9599): p. 1609-21.
15. Gierisch, J.M., et al., *Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(11): p. 1931-43.
16. Minalt, N., et al., *Association between intrauterine device use and endometrial, cervical, and ovarian cancer: an expert review*. Am J Obstet Gynecol, 2023. **229**(2): p. 93-100.
17. Appleby, P., et al., *Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma*

- of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies.* Int J Cancer, 2006. **118**(6): p. 1481-95.
18. Hemminki, K. and B. Chen, *Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(7): p. 1413-4.
 19. Castellsagué, X., et al., *Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners.* N Engl J Med, 2002. **346**(15): p. 1105-12.
 20. Schiffman, M., et al., *Human papillomavirus and cervical cancer.* Lancet, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
 21. Workowski, K.A., et al., *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021.* MMWR Recomm Rep, 2021. **70**(4): p. 1-187.
 22. Collins, Y., et al., *Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists.* Gynecol Oncol, 2006. **102**(3): p. 552-62.
 23. Adegoke, O., S. Kulasingam, and B. Virnig, *Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis.* J Womens Health (Larchmt), 2012. **21**(10): p. 1031-7.
 24. Stolnicu, S. and R.A. Soslow, *Squamous and Glandular Epithelial Tumors of the Cervix: A Pragmatical Review Emphasizing Emerging Issues in Classification, Diagnosis, and Staging.* Surg Pathol Clin, 2022. **15**(2): p. 369-388.
 25. Albores-Saavedra, J., et al., *Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute.* Arch Pathol Lab Med, 1997. **121**(1): p. 34-9.
 26. Li, N., et al., *Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication.* Int J Cancer, 2011. **128**(4): p. 927-35.
 27. Partridge, E.E., et al., *Cervical cancer screening.* J Natl Compr Canc Netw, 2010. **8**(12): p. 1358-86.
 28. Hossain, F. and R. Begum, *Cervical Cancer. Patient Management in Obstetrics & Gynecology,* 2018: p. 201.
 29. Tewari, K.S. and B.J. Monk, *Tumors of the Cervix.* Textbook of Uncommon Cancer, 2017: p. 618-642.
 30. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.* J Pathol, 1999. **189**(1): p. 12-9.
 31. Peirson, L., et al., *Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.* Syst Rev, 2013. **2**: p. 35.
 32. Vaccarella, S., et al., *50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence.* Br J Cancer, 2014. **111**(5): p. 965-9.
 33. Aklimunnessa, K., et al., *Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women.* Jpn J Clin Oncol, 2006. **36**(8): p. 511-8.
 34. Nieminen, P., M. Kallio, and M. Hakama, *The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri.* Obstet Gynecol, 1995. **85**(6): p. 1017-21.
 35. Sankaranarayanan, R., et al., *HPV screening for cervical cancer in rural India.* N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1385-94.

36. Moyer, V.A., *Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Ann Intern Med*, 2012. **156**(12): p. 880-91, w312.
37. Basu, P., et al., *Efficacy and safety of human papillomavirus vaccine for primary prevention of cervical cancer: A review of evidence from phase III trials and national programs*. *South Asian journal of cancer*, 2013. **2**(04): p. 187-192.
38. Sankaranarayanan, R., *HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2015. **131**: p. S33-S35.
39. Poljak, M., *Prophylactic human papillomavirus vaccination and primary prevention of cervical cancer: issues and challenges*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012. **18**: p. 64-69.
40. Trimble, C.L., et al., *Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial*. *Lancet*, 2015. **386**(10008): p. 2078-2088.
41. Rezwani, K., L.P. Meier, and L.J. Gauckler, *Lysozyme and bovine serum albumin adsorption on uncoated silica and AIOOH-coated silica particles: the influence of positively and negatively charged oxide surface coatings*. *Biomaterials*, 2005. **26**(21): p. 4351-4357.
42. Barrett, E.G., et al., *Silica binds serum proteins resulting in a shift of the dose-response for silica-induced chemokine expression in an alveolar type II cell line*. *Toxicology and applied pharmacology*, 1999. **161**(2): p. 111-122.
43. Murray, J.P. and S.J. Laband, *Degradation of poliovirus by adsorption on inorganic surfaces*. *Applied and Environmental Microbiology*, 1979. **37**(3): p. 480-486.
44. Gordienko, A. and I. Kurdish, *Electrical properties and interaction with silicon dioxide particles of Bacillus subtilis cells*. *Biofizika*, 2007. **52**(2): p. 314-317.
45. Kuklinski, B., P. Kossler, and N. Fuchs, *Use of Selenite-Containing Compounds to be topically or buccally administered*. 2005, Google Patents.
46. Short, R., *New ways of preventing HIV infection: thinking simply, simply thinking*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2006. **361**(1469): p. 811-820.
47. Faro, S., *Vaginitis: diagnosis and management*. *International journal of fertility and menopausal studies*, 1996. **41**(2): p. 115-123.
48. Bruni, L., et al., *ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV information centre)*. *Human papillomavirus and related diseases in the world*. Summary Report, 2019. **17**(6).
49. Health, W.H.O.R., et al., *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. 2006: World Health Organization.
50. Gravitt, P.E., *The known unknowns of HPV natural history*. *The Journal of clinical investigation*, 2011. **121**(12): p. 4593-4599.
51. Shanmugasundaram, S. and J. You, *Targeting persistent human papillomavirus infection*. *Viruses*, 2017. **9**(8): p. 229.
52. Östör, A.G., *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*. *International journal of gynecological pathology*, 1993. **12**(2): p. 186.
53. Zur Hausen, H., *Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application*. *Nature reviews cancer*, 2002. **2**(5): p. 342-350.

54. Dalstein, V., et al., *Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study*. International journal of cancer, 2003. **106**(3): p. 396-403.
55. De Marco, F., *Oxidative stress and HPV carcinogenesis*. Viruses, 2013. **5**(2): p. 708-731.
56. Huber, J., et al., *Routine Treatment of Cervical Cytological Cell Changes*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2016. **76**(10): p. 1086-1091.
57. Major, A.L., et al., *Efficacy and safety of an adsorbent and anti-oxidative vaginal gel on CIN1 and 2, on high-risk HPV, and on p16/Ki-67: a randomized controlled trial*. Archives of gynecology and obstetrics, 2021. **303**: p. 501-511.
58. Wentzensen, N., et al., *Clinical evaluation of human papillomavirus screening with p16/Ki-67 dual stain triage in a large organized cervical cancer screening program*. JAMA internal medicine, 2019. **179**(7): p. 881-888.
59. Major, A.L., I. Mayboroda, and A. Riger, *Successful Preventive Treatment of Oncogenic Transforming HPV Infections in Low-Grade Cytology (ASC-US/LSIL) Patients with an Adsorptive and Antioxidant Vaginal Gel*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(12): p. 4142.
60. Castle, P.E., et al., *Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2020. **144**(6): p. 725-734.
61. Clarke, M.A., et al., *Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women*. JAMA oncology, 2019. **5**(2): p. 181-186.
62. Melnikow, J., et al., *Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*. Jama, 2018. **320**(7): p. 687-705.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/700

28.12.2023

Sayın Prof.Dr.Fatma Devran Bildircin Gökkyar

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz HPV ve Sitoloji Anormallliği Bulunan Olgularda Antioksidan Vajinal Jel Kullanımı Sonrası Bulguların Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEEK 2023/472 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 27.12.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

8.2. Tez İntihal Raporu

Uzmanlık Bitirme Tezi

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

| | | |
|----|--|-----------------|
| 1 | openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet | 216 words — 3% |
| 2 | acikbilim.yok.gov.tr Internet | 203 words — 2% |
| 3 | www.guvenplus.com.tr Internet | 139 words — 2% |
| 4 | acikerisim.omu.edu.tr Internet | 120 words — 1% |
| 5 | tjodistanbul.com Internet | 84 words — 1% |
| 6 | acikerisim.uludag.edu.tr Internet | 51 words — 1% |
| 7 | 2mart.com.tr Internet | 42 words — 1% |
| 8 | dergipark.org.tr Internet | 40 words — < 1% |
| 9 | kongre.akademikiletisim.com Internet | 31 words — < 1% |
| 10 | www.prolekare.cz Internet | |