



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**YÜKSEK RİSKLİ HPV DNA POZİTİF DİYABETES
MELLİTUS HASTALARININ KOLPOSKOPİ BULGULARI
FARKLI MIDIR?**

Dr. Egemen BORA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**YÜKSEK RİSKLİ HPV DNA POZİTİF DİYABETES
MELLİTUS HASTALARININ KOLPOSKOPİ BULGULARI
FARKLI MIDIR?**

Dr. Egemen BORA

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğretim süreçlerimiz için emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğimiz T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN’e,

Tüm asistanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve tecrübesiyle her konuda desteğini gördüğüm, tüm sorularımın cevabını bulduğum, insani, ahlaki ve mesleki değerleri ile de örnek aldığım saygıdeğer tez danışmanı hocam Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU’na,

Uzmanlık eğitimimin sonuna doğru bana kapılarını açan Etlik Şehir Hastanesi yönetimine, her sıkıntımızda yanımızda olan Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği idari ve eğitim sorumlusu Prof. Dr. H. Levent KESKİN’e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve becerilerinden yararlandığım klinik şeflerime, hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize, ameliyathane ve klinik personellerimize,

Bana vermiş oldukları sevgi, özveri, emek ve güvenle bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim babam Mecit BORA ve annem Nermin BORA’ya,

Varlığı bana güç veren; çalışkanlığı, azmi ve yol göstericiliğiyle bana ışık tutan sevgili ablam Dr. Selin BORA’ya,

Beni motive ederek geleceğe umutla bakmamı sağlayan ve ellerinden gelen her türlü desteği sağlayan kayınpederim Kasım BİLGİN’e ve kayınvalidem Birten BİLGİN’e

Hekim olma yolculuğumun en başından beri beni cesaretlendiren, her an yanımda olup beni sabırla destekleyen yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Ceren BİLGİN BORA ve biricik oğlum Mete BORA’ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Egemen BORA

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SERVİKSİN HÜCRESEL YAPISI.....	3
2.2. SQUAMOKOLUMNAR BİLEŞKE VE TRANSFORMASYON ZONU	5
2.3. SERVİKAL SİTOLOJİ, TERMİNOLOJİ VE SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI.....	7
2.4. SERVİKAL DİSPLAZİ VE SERVİKAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.5. HUMAN PAPİLLOMAVİRUS	9
2.6. ULUSAL VE ULUSLARARASI SERVİKS KANSERİ TARAMA PROGRAMLARI	11
2.6.1. Türkiye’de Tarama Programı	12
2.6.2. Uluslararası Tarama Programları	12
2.7. DİYABET	13
2.7.1. Diyabetik Hastalarda Tanı ve Tedavi.....	13
2.7.2. Diyabetin Uzun Dönem Etkileri.....	14
2.8. KOLPOSKOPİ VE TEKNİĞİ.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. HASTA SEÇİMİ	17
3.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME	18
3.3. KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ.....	18
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	18

4. BULGULAR	20
4.1. DİYABETLİ GRUP VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI	20
4.2. DİYABETLİ HASTALARIN KULLANDIKLARI ANTİDİYABETİKLERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	29
4.3. DİYABETLİ HASTALARIN DİYABETLE BİRLİKTE HİPERTANSİYF VE DİSLİPİDEMİSİ OLAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI	34
4.4. PREMALİGN LEZYONLAR İÇİN DİYABETİN RİSK FAKTÖRÜ OLUP OLMADIĞININ BELİRLENMESİ.....	37
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	46
7. KAYNAKÇA.....	47
8. ÖZGEÇMİŞ	52
9. EKLER.....	53
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	53
EK-2: TEZ AKADEMİK KURUL ONAYI	57

KISALTMALAR

AGC	Atypical Glandular Cells
ACG- NOS	Atypical Glandular Cells – Not Otherwise Specified
AIS	Adenocarcinoma in situ
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL
ASC- US	Atypical squamous cells of undetermined significance
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CVS	Cervicovaginal Smear
DSÖ/WHO	Dünya sağlık örgütü
ECC	Endocervical Curettage
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HPV	Human Papilloma Virus
hrHPV	High Risk Human Papilloma Virus
lrHPV	Low Risk Human Papilloma Virus
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
LAST	Lower Anogenital Squamous Terminology
OAD	Oral Anti Diyabetik
OKS	Oral Kontraseptif
PAP	Papanicolaou (smear)
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
SKB	Skuamo Kolumnar Bileşke
TEMED	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Kontrol ve diyabetli gruplarda demografik verilerin karşılaştırılması.....	21
Tablo 2.	Başvurudaki Smear ve HPV sonuçları	22
Tablo 3.	HPV Tipleri ve dağılımları	23
Tablo 4.	Kontrol ve diyabetli kolposkopi bulgularının karşılaştırılması	24
Tablo 5.	Kontrol ve diyabetli kolposkopi bulgularının karşılaştırılması	25
Tablo 6.	Kontrol ve diyabetli grupların ECC & Biyopsi bulgularının karşılaştırılması.....	26
Tablo 7.	HSIL ve üstü lezyonlarda nihai tedavi.....	27
Tablo 8.	HSIL ve üstü lezyonlarda nihai patoloji sonucu.....	28
Tablo 9.	Takibe gelen hastaların 12. Ay kontrolleri	29
Tablo 10.	İnsülin ve Oral antidiyabetik kullanan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 11.	İnsülin ve OAD kullanan hastaların kolposkopi bulgularının karşılaştırılması.....	31
Tablo 12.	İnsülin ve OAD kullanan hastalara kolposkopide yapılan işlemlerin karşılaştırılması.....	32
Tablo 13.	İnsülin ve OAD kullanan hastalarda HSIL ve üstü lezyonlarda nihai tedavi.....	33
Tablo 14.	İnsülin ve OAD kullanan hastaların 12. Ay kontrolleri.....	33
Tablo 15.	Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastalarda kolposkopi bulgularının karşılaştırılması	34
Tablo 16.	Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastalarda kolposkopide yapılan işlemlerin karşılaştırılması	36
Tablo 17.	Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastalarda HSIL ve üstü lezyonlarda nihai tedavi	36
Tablo 18.	Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastaların 12. ay kontrolleri	37
Tablo 19.	Premalign lezyonlar için diyabetin risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Kolumnar Epitel ve Skuamöz Epitel.....	3
Şekil 2.	Skuamöz Epitelin Tabakaları	4
Şekil 3.	Kolumnar Epitel ve Stroma İlişkisi	5
Şekil 4.	Skuamokolumnar Bileşke	6
Şekil 5.	Bethesda 2014	7
Şekil 6.	LAST terminolojisi	8
Şekil 7.	Uluslararası kuruluşların Serviks kanseri tarama önerileri	13



ÖZET

Giriş ve Amaç: Yüksek Riskli HPV pozitif diyabet hastalarında, diyabetin yarattığı metabolik ve mikrobiyolojik değişikliklerin kolposkopi ve sonrası bulgularını, premalign lezyonların insidansını etkileyip etkilemediğini anlamak ve diyabetin bir risk faktörü olup olmadığını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2015 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında SBÜ Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kolposkopi polikliniğine başvuran ve kolposkopi yapılan yüksek riskli HPV DNA pozitif diyabet tanılı 152 hasta ve yüksek riskli HPV pozitifliği dışında sağlık problemi olmayan 538 kontrol hastası dahil edilmiştir.

Bulgular: Her iki gruba da kolposkopi yapıldığında kontrol grubunda yeterli kolposkopi değerlendirme oranı diyabetik gruba göre anlamlı daha yüksek izlendi ($p=.015$). Diyabetli grupta Tip 3 transformasyon zonu anlamlı olarak daha yüksekti ($p<.001$). Diyabetli grupta kolposkopide atipik damarlanma anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p=.02$). Diyabetli gruba kolposkopi esnasında daha fazla ECC yapılmıştı ($p=.003$). Alt grup olarak baktığımızda insülin kullanan diyabetik hastalarda oral antidiyabetik kullananlara göre daha fazla ECC yapıldığı izlendi ($p=.047$). Demografik verilerdeki farklar göz önünde bulundurularak lojistik regresyon analizi yapıldığında ise transformasyon zonu, atipik damarlanma ve ECC yapılma durumu açısından diyabetli grupta istatistiksel olarak anlamlı risk artışı bulunmamıştır ve hrHPV pozitif diyabetik hastalar ile hrHPV pozitif ek hastalığı olmayan grup arasında kolposkopi bulguları açısından anlamlı bir fark yoktur.

Sonuç: Diabetes mellitus, özellikle iyi glisemik kontrolü olmayan hastalarda malignitelerin hem insidansında hem prognozunda etkili bir faktördür. Ancak yüksek riskli HPV pozitif diyabetik hastaların kolposkopi bulguları yüksek riskli HPV pozitif diyabetik olmayan hastaların kolposkopi bulgularından farklı değildir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek riskli HPV, Diyabet, Kolposkopi

ABSTRACT

Objective: To understand whether the metabolic and microbiological changes caused by diabetes affect the colposcopy findings and the incidence of premalignant lesions in high-risk HPV positive diabetes patients and to investigate whether diabetes mellitus is a risk factor in these findings.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted at Sağlık Bilimleri University Etlik Zübeyde Hanım Gynaecology Education and Research Hospital between January 2015 and August 2022.

A total of 152 diabetes mellitus patients with high-risk HPV DNA positive who applied to the colposcopy outpatient clinic and had colposcopy, and 538 control patients who had no health problems except for high-risk HPV positivity were included.

Results: When colposcopy was performed in both groups, the rate of adequate colposcopy evaluation in control group was found to be significantly higher than in the diabetic group ($p=0.015$).

Type 3 transformation zone was significantly higher in the diabetic group ($p<0.001$). Atypical vascularity was found significantly higher in the diabetic group in colposcopy ($p=0.02$).

The diabetic group had more ECC performed during colposcopy ($p=0.003$). When evaluated as a subgroup, it was observed that diabetic patients using insulin had more ECC than those using oral antidiabetic ($p=0.047$). When logistic regression analysis was performed considering the differences in demographic data, there was no statistically significant risk increase in the diabetic group compared to the control group in terms of transformation zone, atypical vascularization and performed ECC status. Finally there was no significant difference in colposcopy findings of hrHPV positive diabetic patients and hrHPV positive patients with no additional disease.

Conclusion: Diabetes mellitus is an effective factor in both the incidence and prognosis of malignancies, especially in patients who has no glycemic control. However, colposcopy findings of high-risk HPV-positive diabetic patients are not

different from the colposcopy findings of high-risk HPV-positive non-diabetic patients.

Keywords: High risk HPV, Diabetes mellitus, colposcopy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre (2017) Serviks kanseri Türkiye’de kadınlarda görülen kanserler arasında 9. sıklıkta, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlar arasında dünyada 4. Sıklıkta görülen kanserdir. Dünyada yıllık yaklaşık 527,624 kadın serviks kanseri tanısı alırken 265,672 kadın ise ölmektedir (1).

Serviks kanserinde HPV (Human Papilloma Virus), erken yaşta ilk cinsel ilişki, multiparite, birden çok cinsel partner, sigara, oral kontraseptif (OKS) kullanımı risk faktörleridir (2). HPV ve serviks kanseri ilişkisi ispatlanmıştır ve vakaların %99,7’sinde HPV pozitif olarak saptanmıştır.

HPV enfeksiyonu sağlıklı bir insanda immün sistem tarafından elimine edilebilir veya persiste olarak servikal kansere ilerleyebilir.

Diyabet sık karşılaşılan bir metabolik hastalıktır, diyabet ile ilişkili komplikasyonlar sık görülür ve bunlardan birisi de kanserdir. Diyabette mevcut olan hiperglisemik ortam, kronik enflamatuar süreçler ve bağışıklık sistemindeki değişiklikler ile değişen mikro çevre HPV eliminasyonunda zorluğa ve latent HPV enfeksiyonunun tekrar etkinleşmesinde rol oynayabilir. Diyabetik hastalarda immün cevabın zayıf olmasının HPV persistansına yatkınlık oluşturduğu, hiperglisemik ortamda etkinliği azalan hücrel immünitinin viral enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı gözlenmiştir (3). Diyabetin de bir parçası olduğu metabolik sendrom ve HPV insidansı ve persistansını değerlendiren çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda HPV persistansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (4).

Diyabetin kanser gelişiminde rolünün insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemi ve artan insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)’in yarattığı mitojenik etkiler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca artan glukoz seviyeleriyle oluşan serbest oksijen radikallerinin ve kronik inflamasyon sürecinin TNF-A ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerini arttırması da kanser patofizyolojisinde rol oynar (5).

Çalışmanın amacı yüksek riskli HPV pozitif diyabet hastalarında, diyabetin yarattığı metabolik ve mikrobiyolojik değişikliklerin (hiperglisemik ortam,

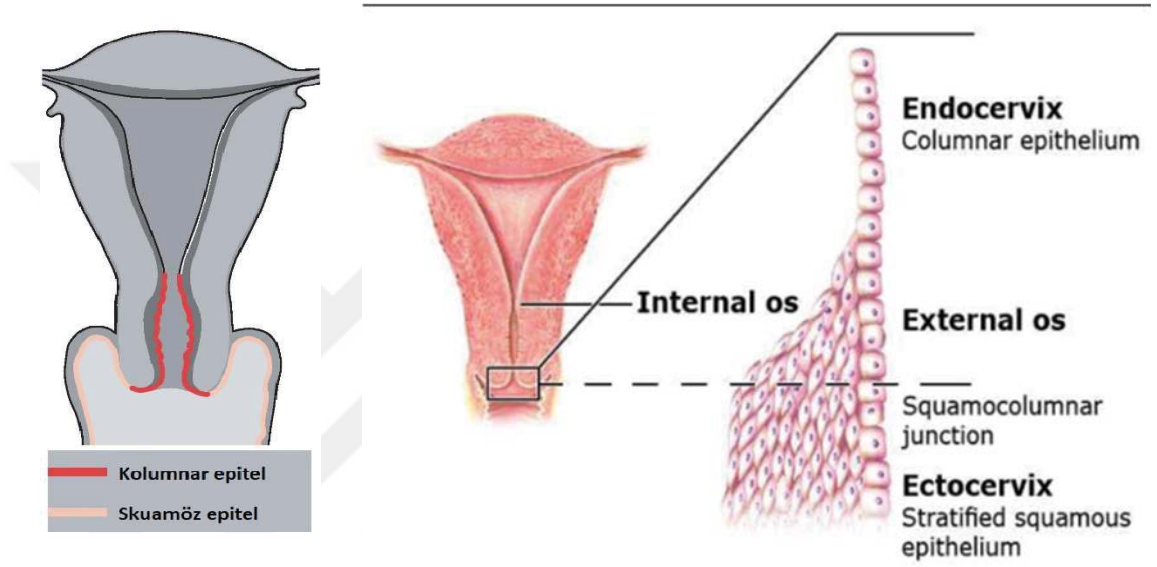
hiperinsülinemi, kronik enflamasyon, değışen vajen ve servikal mikrobiata ve mikroçevre) kolposkopi ve sonrası bulgularını, premalign lezyonların insidansını etkileyip etkilemediğini anlamak ve diyabetin bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

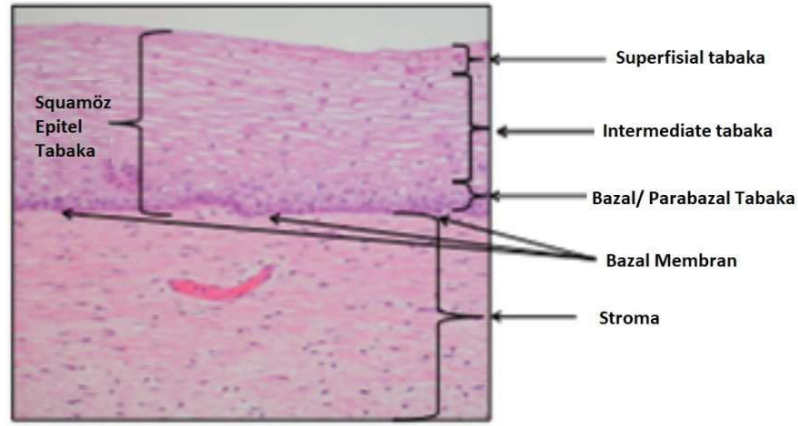
2.1. SERVİKSİN HÜCRESEL YAPISI

Yetişkin bir kadında serviks endoservikal kanalda glandüler kolumnar epitel ile, ektoserviksde ise vajen epiteli ile benzer şekilde non-keratinize çok katlı yassı (squamöz) epitel ile örtülüdür (Şekil 1).



Şekil 1. Kolumnar Epitel ve Skuamöz Epitel

Skuamöz epitel tabakaları yüzeyden başlayarak superfisiyal, intermediate, parabazal ve bazal tabaka olarak adlandırılan çeşitli tabakalardan oluşur. Bazal membran, epiteli altındaki stromadan ayırır, aktif mitoz bazal hücrelerde olur ve bazal hücreler superfisiyal, intermediate ve parabazal tabakaları oluşturmak için bölünür ve farklılaşırlar. Superfisiyal tabakadan bazal tabakaya doğru gittikçe hücre sitoplazmalarında küçülme, çekirdek hacminde ve protein içeriğinde artma izlenir (Şekil 2) (6).

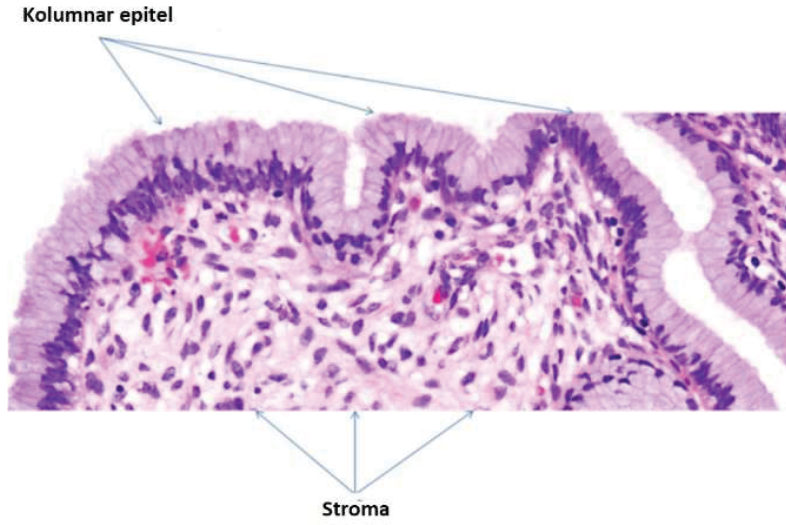


Şekil 2. Skuamöz Epitelin Tabakaları

Asetik asit uygulamasının temelinde asetik asitin hücreleri dehidrate etmesi, geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olması vardır ve içerik olarak yoğun (çekirdeği ve protein içeriği fazla olan) hücreler ışığı yansıtarak asetobeyaz görünür. Normal epitelde asetik asit uygulanması protein içeriği yoğun olmayan superfisiyal hücrelerde renk değişikliği yaratmaz (7).

Schiller veya lügol boyanmasının temelinde ise glikojen vardır. İntermediate ve superficial hücreler yoğun olarak glikojen içerirler ve glikojen içeren hücreler lügol solüsyonu içerisindeki iyotu alarak boyanırlar. Düşük glikojen içeren ve iyot tutmayan preinvaziv lezyonlar ve kolumnar epitel ise lügol solüsyonu uygulaması sonrası açık renkte kalırlar (7).

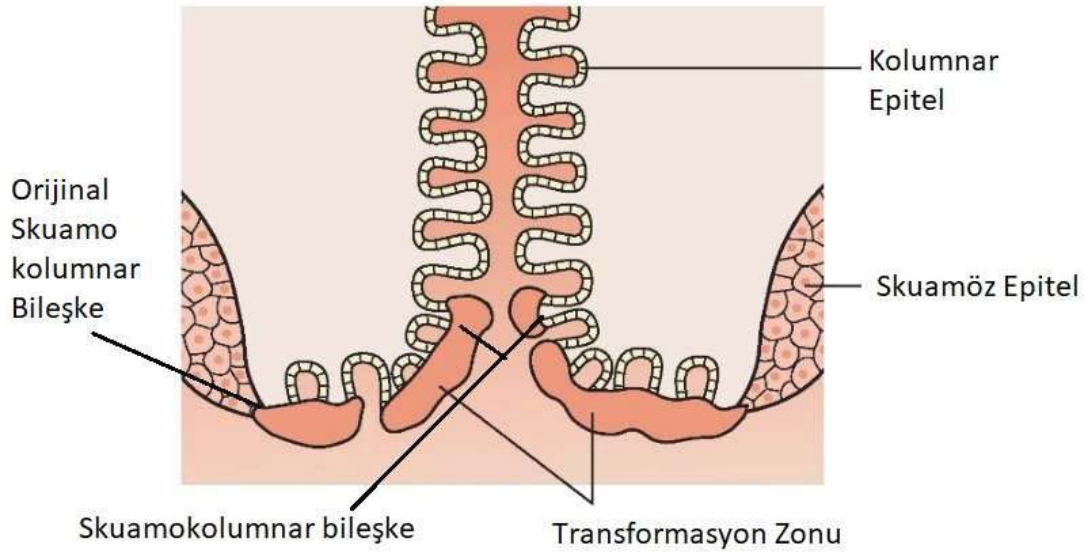
Endoservikal kanalı örten kolumnar epitel ise tek tabakalı çekirdekleri koyu boyanan hücrelerdir. Alttaki stroma renginin kolayca görülmesini sağlayan tek katlı hücre tabakası sonucu endoservikal kanal gözle muayenede damarlı ve kırmızı renkte görünür. Kolumnar hücreler mukus salgılayarak serviks ve vajinayı ıslatırlar. Üst sınırdaki endometrial hücrelerle; alt uçta ise SKB’de skuamöz hücrelerle birleşirler. Endoservikal kanal içerisinde longitudinal papiller projeksiyon ve stromada invajinasyon yaparak ve endoservikal kript (gland) formasyonunu oluşturur (Şekil 3). Bu yapılar pürüzlü bir görünüm oluşturur. Kolumnar epitel glikojenden zengin değildir ve lügol uygulaması sonrası renk değişimi olmaz (6).



Şekil 3. Kolumnar Epitel ve Stroma İlişkisi

2.2. SQUAMOKOLUMNAR BİLEŞKE VE TRANSFORMASYON ZONU

Serviks kanserinin taramasını anlamak için önce transformasyon zonunun anlaşılması gereklidir. Müllerian kanal intrauterin 6-7. haftalarda birleşerek alt genital kanalı meydana getirir ve ürogenital sinüs ile birleşir. Vajen ve serviksi oluşturan müllerian kanal kolumnar epitel ile döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamöz metaplazi ile skuamöz epitele dönüşmeye başlar (8). Bu dönemdeki skuamöz epitel ve kolumnar epitel arasındaki sınıra orijinal skuamokolumnar bileşke (SKB) denir. Menarş sonrasında hormonal faktörler, yaş, oral kontraseptif kullanımı, travma, pH değişiklikleri, enfeksiyonlar gibi uyarılara yanıt olarak skuamöz metaplazi oluşur. Bu metaplazi sonrasında oluşan sınıra fizyolojik SKB denir. Fizyolojik skuamokolumnar bileşke ile orijinal skuamokolumnar bileşke arasında sürekli değişim olan bölgeye transformasyon zonu denir. Serviksin premalign lezyonlarının %90ı transformasyon zonundan oluşmaktadır (9, 10).



Şekil 4. Skuamokolumnar Bileşke

Skuamokolumnar bileşke skuamöz epitel ile kolumnar epitelin kesiştiği belirgin bir sınır olarak görünür. Hormonal uyarılara ve yaş, gebelik, menopoz durumu, oral kontraseptif kullanımı ve travma gibi etmenlere bağlı olarak değişim gösteren dinamik bir bölgedir. Yeri perimenarş ve çocukluk döneminde eksternal os hizasında veya yakınında; reproduktif dönemde eksternal osa uzak yerleşimlidir. Kadın genital organlarının östrojen etkisinde gelişimi sırasında serviksin büyüyerek endoservikal kanalın uzaması kolumnar epitelin özellikle serviksin ön ve arka dudaklarında eversiyonuna yol açarak ektropion ile sonuçlanır. Ektropion eksternal os çevresinde büyük kırmızımsı alan şeklinde görülür. Ektropiyona uğramış kolumnar epitel asidik vajen ortamıyla karşılaştığında hasara uğrar ve hasara uğrayan epitelin yerini metaplastik skuamöz epitel alır (Şekil4) (11).

Bu metaplazi sırasında HPV gibi mutajenik etkenle karşılaşıldığında HPV konakçı DNA'sına entegre olarak hücreyi ölümsüzleştirir ve nükleer genişleme, hiperkromazi, koilositotik atipi gibi premalign değişiklikler yaratarak serviks kanseri gelişimine yatkınlık oluşturlar (12).

2.3. SERVİKAL SİTOLOJİ, TERMİNOLOJİ VE SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

Serviks sitoloji taramasında geleneksel PAP smear ve sıvı bazlı sitoloji yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir. Örnekler transformasyon zonundan alınır.

Geleneksel PAP smearda fırça ile toplanan materyal lam üzerine yayılır ve fikse edilir. Sıvı bazlı sitolojide fırça ile toplanan materyal hazır çözeltisine konularak fırça çözelti içerisinde döndürülür.

Sitolojinin raporlanmasında terminoloji ve sitolojik sınıflama için 1988 yılında Ulusal kanser enstitüsü tarafından Bethesda sistemi yayınlanmıştır. Bethesda sistemi günümüzde güncellenerek kullanılmaya devam edilmektedir (13). Bethesda sisteminin 2014’de güncellenen hali şekil 5’de gösterilmiştir.

SKUAMÖZ HÜCRELER	GLANDÜLER HÜCRELER
Atipik Skuamöz Hücreler (ASC) • Önemi belirsiz (ASC-US) • HSIL ekarte edilemeyen (ASC-H)	Atipik Glandüler Hücreler (AGC) • Endoservikal • Endometrial • Orijini belirlenemeyen
Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LSIL) • HPV/Hafif Displazi/CIN 1	Atipik Hücreler • Endoservikal hücreler (Neoplazi lehine) • Glandüler hücreler (Neoplazi lehine)
Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon • Orta ve Şiddetli Displazi, CIS/CIN 2/ CIN3	Adenokarsinoma in situ (AIS)
Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC)	Adenokarsinom • Endoservikal • Endometrial • Ekstrauterin • Sınıflandırılmamış (NOS)

Şekil 5. Bethesda 2014

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), anogenital sistemin (vulva, vajen, perianal bölge, serviks, anüs, penis, sktotum) HPV ilişkili skuamöz lezyonlarını tanımlamak amacıyla Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) terminolojisini yayınlamıştır (14). Servikal LAST terminolojisi Şekil 6’de göstermiştir.

LAST terminolojisi	
LSIL	CIN1 CIN2 (p16 negatif ise)
HSIL	CIN2 (p16 pozitif ise) CIN3

Şekil 6. LAST terminolojisi

Lezyonların yönetiminde HPV testi önemlidir. Randomize ve prospektif çalışmalarda HPV testinin sensitivitesinin sitolojiden daha iyi olduğu belirlenmiştir. Sitolojik yöntemler ve HPV birlikte kullanıldığında testlerin sensitivite ve spesifitesi yükselmektedir (15). Hastanın sitolojisinin yanında HPV sonucunu bilmek olguların yönetimi açısından da önemlidir.

2.4. SERVİKAL DİSPLAZİ VE SERVİKAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ

Serviks kanserinin günümüzde bilinen pek çok risk faktörü vardır ve bunlardan en önemlisi HPV enfeksiyonudur. Serviks kanserli hastaların %99,7sinde HPV enfeksiyonu bulunmaktadır (16). Hastalarda sosyoekonomik durum, sigara ve OKS kullanımı, ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel partner sayısı, immunsupresyon gibi risk faktörleri HPV enfeksiyonuna zemin hazırlayarak veya HPV enfeksiyonunun persistansında etkili olarak riski arttıran durumlardır.

Sigara kullanımı serviks kanseri için yüksek risk faktörüdür. Skuamöz hücreli kanser riski sigara paket sayısı ve içim süresi ile artmaktadır. Ancak sigaranın adenokarsinom ile ilişkisi bulunmamıştır (17).

Düşük sosyoekonomik düzey, hastaların tarama programları hakkındaki eğitimsizliğinden, sağlık hizmetine ulaşmada zorluktan ve yaşam tarzından (erken

yaşıta ilk cinsel ilişki, parite fazlalığı, HPV aşılarna ulaşımnda güçlük, toksin maruziyeti ve beslenme eksikliği) kaynaklı risk faktörüdür.

OKS kullanımı, cinsel ilişkiye başlama yaşının düşük olması ve fazla seksüel partner sayısı servikal kanser riskini arttırmaktadır (18).

Yüksek parite servikal kanser riskini arttırmaktadır, vajinal doğum yapan kadınlarda sezaryen ile doğum yapan kadınlara göre servikal kanser riskinin daha yüksek görülmesinde vajinal doğum esnasındaki travmaların etkisi olabileceğini düşündürmektedir (19).

İmmün yetmezliğin genel olarak karsinojenik süreci hızlandırdığı bilinmektedir. Siyahi ırkta serviks kanseri insidansı daha yüksektir ve mortalite oranları daha fazladır (20, 21).

Folat, C vitamini ve beta karotenin eksikliğinin serviks kanseri gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündüren veriler mevcuttur. Diyetinde yeterli meyve/sebze tüketmeyen hastalarda HPV eliminasyonunun daha yavaş olduğu gözlenmiştir, bunda β -cryptoxanthin ve lutein/zeaxanthin gibi maddelerin etkili olduğu düşünülmektedir (22).

2.5. HUMAN PAPİLLOMAVİRUS

HPV enfeksiyonları, dünyada cinsel yolla bulaşan hastalıkların en önemlilerinden biridir ve ABD’de kadınların %80inin hayatlarının bir bölümünde HPV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (23). Günümüzde DNA dizilimi kullanılarak 200’den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. HPV tipleri onkojenik potansiyellerine göre; yüksek riskli, olası yüksek riskli ve düşük riskli tipler olarak gruplandırılmaktadır. Günümüzde 14 tip yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) ve bunlar arasında tip 16 ve tip 18 HPV ilişkili kanserlerin büyük kısmından sorumludur. Yüksek riskli HPV tipleri, günümüzde servikal intraepitelyal neoplazi ve serviks kanserinin temel etiyolojik faktörü olarak kabul edilmektedir (24).

Papillomaviridae ailesinde yer alan HPV tipleri, zarfsız, ikozahedral simetricali, yaklaşık 55 nm çapında, epitelyal hücrelerde replike olan virüslerdir. Çembersel çift iplikli DNA’dan oluşan 8 kilo baz büyüklüğündeki genom; virüsün replikasyonunda ve hücre transformasyonunda rol oynayan erken proteinler (E1, E2, E4, E5, E6, E7)

ile kapsid yapısını oluşturan geç proteinleri (L1, L2) kodlar. HPV DNA'sının konak hücre kromozomuna integrasyonu, virüsün kalıcılığı ve karsinojenik etkileri için önem taşımaktadır. İntegrasyon virüsün onkoproteinleri olan E6/E7 gen ürünlerinin ekspresyonunda artışa, dolayısıyla da onkogeneze yol açabilir. Ancak integrasyon olmadan da E6/E7 ekspresyon artışı gerçekleşebilmektedir. Servikal kanser hücrelerinin çoğunda HPV integrasyonu genellikle E2 gen bölgesinde kırılmaya neden olmakta ve bu durum E6 ve E7 onkogenlerinin ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Özellikle HPV-16 ve HPV-18 gibi yüksek riskli tiplerin E6 ve E7 proteinleri, hedeflerine diğer HPV tiplerinden daha yüksek afinite ile bağlanır ve sırasıyla p53 ve retinoblastoma proteini (pRb) gibi tümör baskılayıcı proteinler ile etkileşip onların fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Bu süreçler hücre çoğalmasının kontrolünü bozmakta ve hücrelerde biriken mutasyonlarla hücrenin ölümsüzleşmesine ve kansere yol açmaktadır. E6 proteininin p53'e bağlanması hücrenin apoptoz ve DNA tamirinin durdurulmasına yol açar. E7 proteini ise, pRb ve siklin-E gibi mitotik interaktif hücresel proteinler ile ilişkiye girerek, hücresel DNA sentezi ve hücre çoğalmasının uyarılmasında rol oynar (25).

Biriken mutasyonlar hücre çekirdeğinde sitolojik olarak yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon ve histolojik olarak yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi olarak görülebilen değişiklikler yaratır (25).

Çoğu kadın HPV enfeksiyonunu 18-24 ayda elimine eder. HPV enfekte kadınların yarısının ilk 6 ayda, kalanların yarısının da enfekte olduğu tarihten 1 yıl sonra HPV enfeksiyonunun elimine ettikleri gösterilmiştir. Ancak enfekte kadınların %3-5'inde HPV persiste olur ve preinvasiv lezyonlar izlenir. %1'inden daha azında ise invaziv kanser gelişmektedir. HPV'nin elimine edildiği kadınlar servikal kanser açısından düşük riskli gruptadırlar (26).

Çoklu tip HPV enfeksiyonunun kanser riskini arttırmadığı düşünülmektedir, çoklu enfeksiyonlar multifokal lezyonlarla ilişkilidir, tiplerden birisi tip 16 ise, çoğu lezyon tip 16'dan kaynaklanmaktadır (7).

HPV enfeksiyonlarının çoğu hiçbir belirti vermez ve %90'ı 2 yıl içerisinde spontan geriler. Persiste olan vakalar siğil veya prekanseröz lezyonlara yol açabilir.

HPV persistansı serviks, vulva, vajina, penis, anüs, orofarenks ve larinks kanserlerinde önemli rol oynamaktadır.

HPV cinsel yolla bulaşan bir virüstür ve temas ile bulaşır. Kondom kullanımı genital temasın olduğu tüm alanları koruyamadığı için HPV bulaşımını engellemez ancak HPV enfeksiyonunun elimine edilmesini hızlandırdığı düşünülmektedir (7).

HPV enfeksiyonunun insidansının fazla olmasına karşın HPV enfekte çoğu kadın servikal kanser geliştirmemektedir, çoğu enfeksiyon immün sistem tarafından elimine edilmektedir. HPV intraepitelyal bir virüstür ve eliminasyonunda hücrel immünite rol oynamaktadır.

HPV persistansı ve HPV enfeksiyonunun invaziv kansere ilerlemesinin etkenleri tam olarak anlaşılamamasına rağmen, çeşitli risk faktörleri bilinmektedir. Sigarada bulunan benzopirenler servikal mukusta tespit edilmiştir ve bütün karsinojenlerinin HPV ile etkileşimi riski önemli ölçüde arttırmaktadır, ayrıca sigara Langerhans hücrelerini ve yardımcı T hücrelerini azaltarak bağışıklık aracılı HPV eliminasyonunu azaltır. Oral kontraseptif kullanımı HPV eliminasyonunu azaltmaktadır. İlk cinsel ilişki yaşının erken olması, cinsel partner sayısı, immünsüpresyon, parite ve folat eksiklikleri gibi etkenler de HPV aracılı servikal kanserler için risk faktörleridir (7).

Persiste enfeksiyonun normalden hafif displaziye dönüşmesi ortalama 1,62 yıl; normalden karsinoma in situya dönüşmesi ortalama 4,5 yıl sürmektedir.

Eliminasyon oranları kadınların yaşları arttıkça azalmaktadır, bunun bir kısmında mevcut HPV enfeksiyonunun geç tespit edilmesi veya HPV enfeksiyonunun immün sistemden kaçacak mekanizmalar geliştirmesi olabilir (7).

2.6. ULUSAL VE ULUSLARARASI SERVİKS KANSERİ TARAMA PROGRAMLARI

HPV enfeksiyonunun prekanseröz lezyonlara ve kansere ilerlemesinde yukarıda belirtilen risk faktörlerine ek olarak tarama programlarına dahil olmamak yüksek risk faktörüdür. Yüksek risk faktörleri olan düzenli tarama yapılmış bir kadın; tarama programlarına dahil olmayan risksiz gruptan daha az riske sahiptir (7). Tarama Sitoloji ve HPV DNA testi ile yapılır.

- PAP testi: Tek başına sitolojik anormallikleri değerlendirme sağlamaktadır.
- Primer HPV testi: Yalnızca HPV testi yapılır.
- Ko-test: Sitoloji ve HPV DNA testinin aynı anda yapıldığı testtir.
- Refleks (Triyaj) HPV testi: Sitoloji sonucu anormal gelen durumlarda aynı numune üzerinden HPV testi yapılmasıdır.
- Refleks sitoloji testi: Öncelikle HPV testi uygulanır ve HPV DNA negatifliğinde sitoloji bakılmaz. HPV DNA pozitif ise tipleme yapılabilir ve sitoloji çalışılır. Yüksek Riskli HPV DNA pozitif ise kolposkopi ile değerlendirilmelidir. Ülkemizde Aile Sağlığı Merkezleri ve Toplum Sağlığı Merkezine bağlı Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) tarafından tarama programı bu şekilde uygulanmaktadır (27).

HPV testinin hassaslığının sitolojiden daha üstün olduğu bilinmektedir (15). HPV ve sitoloji ile tarama yapılamayan koşullarda asetik asit uygulaması ile doğrudan inceleme düşük duyarlılık sağlamasına rağmen ucuz, ekipman gerektirmeyen, hızlı sonuç alınan bir yöntemdir ve bazı ülkelerde kullanılmaktadır (28).

2.6.1. Türkiye’de Tarama Programı

T.C. Sağlık Bakanlığı Servikal Kanseri Tarama Programına göre 30-65 yaş arası her kadın 5 yılda bir HPV DNA ve/veya PAP smear ile taranır. Son iki taramasında HPV DNA negatif olan veya Sitolojisi negatif olan 65 yaş üstü hastalarda taramaya son verilir. Benign nedenlerden total histerektomi sonrası takip gerekli görülmez, CIN2 ve üzeri lezyon sonrası histerektomilerde 3 negatif sitoloji veya son 10 yılda anormal sitoloji olmaması durumunda taramaya son verilir (27).

2.6.2. Uluslararası Tarama Programları

Dünya Sağlık Örgütü 30-50 Yaş arası kadınların 5-10 yılda bir primer HPV testi ile taranmasını önermektedir. İki ardışık negatif test durumunda 50 yaşta taramaya son verilir. Daha önce hiç tarama yapılmamışsa 50-65 yaş arası tarama programına devam edilir.

ACS/ASCCP/ACOG ‘nin önerdiği tarama sıklığı ise Şekil 7’de belirtilmiştir (15, 29, 30).

	ACS	ACOG/ASCCP
Başlangıç ve Bitiş yaşı	25-65	21-65
HPV	5 yılda bir	25-65 yaş arası her 5 yılda bir
Ko-test	5 yılda bir	30-65 yaş arası 5 yılda bir
Sitoloji	3 yılda bir	21 yaştan itibaren 3 yılda bir
Histerektomi Durumunda	Benign nedenli total histerektomilerde taramaya devam etmeye gerek yok, prekanseröz, kanser vakalarında ve supraservikal histerektomi yapılanlarda tarama devam etmelidir.	Benign nedenli total histerektomilerde taramaya devam etmeye gerek yok, prekanseröz, kanser vakalarında ve supraservikal histerektomi yapılanlarda tarama devam etmelidir.
Ek Durumlar	HPV aşısı yapılırsa da tarama programı devam etmelidir.	HPV aşısı yapılırsa da tarama programı devam etmelidir.

Şekil 7. Uluslararası kuruluşların Serviks kanseri tarama önerileri

2.7. DİYABET

2.7.1. Diyabetik Hastalarda Tanı ve Tedavi

Diabetes mellitus, insülin eksikliği veya metabolizmasındaki defektler sonucunda organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (31).

Ülkemizde diyabet prevelansının belirlenmesi amacıyla TURDEP çalışması yapılmış ve 12 yıl sonra tekrarlanmıştır, TURDEP-II çalışmasında diyabet prevelansı %13,7 olarak bulunmuştur ve ilk çalışmaya göre %90 artış göstermiştir (32, 33).

Diyabet etiyolojik olarak Tip1 diyabet, Tip2 diyabet, diyabetin hibrit formları, diğer spesifik tipler, sınıflanmamış diyabet ve ilk olarak gebelikte tespit edilen hiperglisemi olarak sınıflandırılır (34). Diyabet vakalarının %5-10unu Tip1 diyabet, %90 kadarını Tip2 diyabet oluşturur. Tip2 diyabet insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve glikojenez artışı gibi fizyolojik anormalliklerle karakterizedir.

Klasik bulguları poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, nokturi, polifaji ve çabuk yorulma olarak sayılabilir. TEMD 2022 kılavuzuna göre açlık plazma glukozu, herhangi bir zamanda alınan plazma glikozu, 75 gram oral glukoz tolerans testinde 2. Saat plazma glukoz düzeyi ve A1C tetkikleri ile tanı konulabilir. (31).

Diyabetin yönetiminde asıl amaç glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren tedavide en önemli faktör hastanın eğitimi, egzersiz, beslenmenin düzenlenmesidir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile insülin direnci kırılmalı veya yetersiz insülin yerine konulmalıdır (35).

2.7.2. Diyabetin Uzun Dönem Etkileri

Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları vardır. Nefropati, retinopati, nöropati mikrovasküler komplikasyonlara; artmış ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları makrovasküler komplikasyonlar olarak sayılabilir.

Bazı kanser tiplerinin tip 2 diyabetli hastalarda daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Tip 2 diyabetlilerde endometrium ve pankreasta görülen kanserlerde 2 kat, kolorektal ve meme kanserlerinde %20-50 oranında artış gösterilmiştir. Metformin kullanan diyabet hastalarında ise bu oranın daha düşük olduğu belirtilmiştir (36).

Diyabet ve kanser ilişkisinin mekanizması net olarak bilinmemesine rağmen hiperglisemi, hiperinsülinemi, IGF-1'in yüksek düzeylerde bulunması, artmış enflamatuvar sitokinler ve insülin sinyal yollarındaki değişimlerin direkt etkide bulunarak kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Diyabet hastalarında genel olarak bulunan yüksek yaş, obezite, azalmış fiziksel aktivite ve sigaranın da indirekt olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Belirtilen indirekt ve direkt değişkenler kanser insidansında artışa neden olduğu gibi, mevcut kanserin de mortalitesini arttırdığı bilinmektedir (37, 38).

2.8. KOLPOSKOPİ VE TEKNİĞİ

Sitoloji ve HPV testleri tarama testleridir. Lezyonların tanısı için lezyonun biyopsisine ihtiyaç vardır. Kolposkop üzerinde ışık kaynağı ve mercekler bulunduran ve 6-40 kez büyütme sağlayabilen binoküler mikroskoptur. Vulva, vajen, anüs ve serviksin direkt incelenmesini sağlar. Serviks üzerinde, transformasyon zonunda veya servikal kanaldaki lezyonların tanımlanması ve anormal sitoloji durumunda biyopsi alınacak alanların belirlenmesinde kullanılır. Sitoloji ve kolposkopi birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi ayaktan uygulanan ve yaklaşık 30 dakika süren bir işlemdir.

Kolposkopi işlemine litotomi pozisyonunda spekulum ile serviks yeterli vizüalize edilerek başlanır. Öncelikle vajen ve serviks yeterli ışıkla incelenir ve gerekli ise sitoloji alınır. İzotonik sıvıya batırılmış pamuk ile kan, akıntı ve mukus gibi görüntüyü bozacak etkenler temizlenir. Görülen anormal bulgular solüsyon uygulanmadan önce not alınmalıdır.

Kolposkopide kapsamlı ve eksiksiz bir inceleme için tüm transformasyon zonu ve skuamokolumnar bileşke değerlendirilmelidir. Bunun için endoservikal spekulum kullanılabilir. Transformasyon zonunun bazı kısımları endoservikal kanala uzandığından veya başka nedenlerle görüntülenemez ise anormal doku varlığı veya lezyonun boyutu değerlendirilemez ve yetersiz kolposkopi olarak tanımlanır. Anormal sitoloji ve yetersiz kolposkopik değerlendirme durumunda ECC yapılması önerilir.

Yeterli ışıkla inceleme sonrası %3-5 asetik asit solüsyonu uygulanır, 30-60 saniye sonrası asetik asit hücreleri dehidrate eder ve protein içeriği yoğun olan displastik hücreler beyaz görünürler (39).

Gerekli olgularda bu işlemler sonrasında lügol solüsyonu uygulanabilir (Schiller testi). Lügol solüsyonu 10 gram potasyum ve 5 gram iyodun 100 mililitre damıtılmış suda çözünmesiyle oluşturulur. Glikojen içeriği az olan hücreler solüsyon içerisindeki iyodu tutamaz ve açık renkte boyanır.

Aseto beyaz alanlar ve lügol ile boyanmayan alanlardaki lezyonların yeri ve boyutu, kolposkopik gözlemin bulguları not alınmalı ve gerekli görülen yerlerden

biyopsi alınmalıdır. Bazı anormal kolposkopi bulguları aseto beyaz alanlar, lökoplaki, punktuasyon, mozaizm ve atipik damarlanma olarak sıralanabilir.

Aseto beyaz alanlar asetik asit solüsyonu uygulaması sonrası yüzeyden kabarık düz lezyonlar olarak görülürler. Belirgin sınırlı asetobeyaz lezyonların yüksek dereceli olma ihtimali daha yüksektir; soluk boyanan lezyonlar genelde daha düşük dereceli lezyonların işaretidir. Aseto beyaz alanlardan 2-4 biyopsi alınmalıdır (40).

Lökoplaki (keratozis), hiperkeratinizasyon temelli keskin sınırlı yüzeyden kabarık alanlardır, ışığın alt katmanlara geçmesini engellediği için direkt bakıda da beyaz alanlar olarak görülebilir. Kronik epitel irritasyonundan kaynaklanır, kronik enfeksiyon, travma ve neoplaziden kaynaklanıyor olabilir. Yüksek dereceli lezyonu ve invaziv kanseri ekarte etmek için biyopsi alınmalıdır.

Puntuasyon skuamöz epitel veya transformasyon zonunda yüzey epiteline doğru uzanan terminal kapillerin kırmızı noktalar halinde görünmesidir. Kaba punktuasyon görünüşleri daha yüksek dereceli lezyonlarla ilişkilidir (6).

Mozaizm stromal papilladaki terminal kapillerin aseto beyaz alanlarda yüzeye paralel şekilde artmış ve kıvrım yapmış anormal damarlanmalarının oluşturduğu karo taşına benzer görünümüdür. Kaba, düzensiz ve daha fazla alan kaplayan lezyonlar daha yüksek dereceli lezyonlarla ilişkilidir.

Atipik damarlar, normal damarlarla karşılaştırıldığında damar çapı farklı olan, damarın seyrinin düzensiz ve ani değiştiği ve anormal dallanma yapan yüzeyel damarlardır. Tirbuşon veya virgül şeklindeki damarlanmalar izlenebilir. Görüldüğünde biyopsi alınmalıdır.

Bunun dışında patognomonik kolposkopi bulguları manşet biçimli bez ağzları, tepe/sırt belirtisi, paçavra belirtisi ve sınır içinde sınır belirtisidir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Retrospektif dosya çalışması olan bu çalışmamız; 26/09/22 tarihli T.C. Sağlık Bakanlığı (T.C.S.B) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul toplantısında incelenmiş olup 222/146 numaralı karara göre etik açıdan uygun görülmüştür ve Sağlık Bilimleri Üniversitesinin 24/11/22 tarihli onay kararı mevcuttur.

Çalışmamızda 01.01.2015 ile 01.08.2022 tarihleri arasında SBÜ Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesi kolposkopi polikliniğine başvurup kolposkopi yapılan hastaların hasta bilgi formları, hastaların demografik ve klinik özellikleri, kolposkopi bulguları ve patoloji raporları; kolposkopi odası kayıtlarından ve HYBS'den değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Yüksek Risk HPV (+) olanlar.
- Diabetes Mellitus hastalığı olanlar (çalışma grubu).
- Kolposkopi ile değerlendirilmiş hastalar.

Çalışma dışı tutma kriterleri;

- Bilgilerine tam ulaşamayan hastalar.
- Pre-diyabetik hastalar.
- Kronik Böbrek ve karaciğer hastalığı gibi sistemik rahatsızlığı olan hastalar.
- Sistemik steroid kullanımı olan hastalar.
- Histerektomize olgular.
- Serviks-vajen-vulvanın premalign/malign hastalığı nedeniyle önceden tedavi almış olan olgular.
- Kanser öyküsü olan hastalar.
- Gebeler.

Dahil edilme koşullarını taşıyan ve çalışma dışı tutma kriterleri olmayan diyabetik 152 hasta çalışma grubuna, diyabeti olmayan ve kayıtları tam olan 538

hasta kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların başvuruındaki yaşı, HPV DNA tipleri, başvuruındaki smear sonuçları, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, paritesi, eğitim durumu, çalışma durumu, menopoiz durumu ve kolposkopide yeterli değerlendirme olup olmadığı, transformasyon zonu tipi, asetobeyaz alan varlığı, ECC alınıp alınmadığı, alınan biyopsi sayısı ve anormal kolposkopi bulguları kayıt edildi. Ayrıca hastaların 12. ay HPV ve sitoloji sonuçları incelendi.

3.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME

Servikal sürüntüler alınıp lam üzerine yayıldıktan sonra fiksator ile fiks edildi ve patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji uzmanı tarafından Bethesda sistemi ile değerlendirildi. HPV DNA'lar dış merkezde PCR ile çalışıldı ve tiplendirildi. Ayrıca KETEM'den HPV sonucu ile gelen hastalar da mevcuttu. HPV DNA örnekleri Hybrid Capture 2 (Qiagen) ile çalışıldı ve CLART (Genomica) ile tiplendirildi (41).

3.3. KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ

Kolposkopik muayene 20 büyütme yapabilen, yeşil filtresi bulunan Leica CLS 150 XC marka kolposkopi aleti ile bir uzman doktor ve bir asistan doktor eşliğinde standart tekniğe uyularak yapıldı. Gereken durumlarda Kevorkiyan ve Tischler servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alınarak ve endoservikal küretaj yapılarak formol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri olarak belirtilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile incelenmiştir. Son olarak kolposkopi bulguları için diyabetik risk faktörlerinin belirlenmesinde ise

lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. DİYABETLİ GRUP VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya başvuru yaşı 23 ile 74 arasında değişen (Ort.=43.42 ± 9.06) 538'i (%78.0) kontrol 152'si (%22.0) diyabetli olmak üzere toplam 690 hasta dahil edilmiştir. Kontrol ve diyabetli gruplarda demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Diyabetli grubun başvurdaki yaş ortalaması, sigara kullanma süresi ve parite değeri ($p<.001$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın diyabetli grubun ilk cinsel ilişki yaşı ($p<.001$) kontrol grubuna göre oldukça düşük bulunmuştur. Her iki grup arasında OKS kullanım süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

Eğitim durumu açısından bakıldığında kontrol grubunda yükseköğretim mezunu hastaların oranı diyabet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<.001$). Düzenli bir işte çalışan ve çalışma hayatı bitip emekli olan hastalar çalışan hasta grubuna alınmıştır ve kontrol grubunda çalışan hastaların oranı diyabetli hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<.001$). Kontrol grubunda premenopoz döneminde olan hastaların oranı diyabetli gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<.001$). Kontrol grubunda sigara kullanan hastaların oranı diyabetli gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<.001$).

Tablo 1. Kontrol ve diyabetli gruplarda demografik verilerin karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	p	
Başvurudaki yaş*				<.001	
Kontrol grubu	538	41.51 ± 7.94	40.00 (23 - 65)		
Diyabetli grup	152	50.18 ± 9.56	50.50 (23 - 74)		
Sigara kullanımı (yıl)*				<.001	
Kontrol grubu	240	15.43 ± 7.65	15.00 (1 - 40)		
Diyabetli grup	38	22.68 ± 10.98	20.00 (2 - 50)		
Sigara kullanımı (adet/gün)*				.001	
Kontrol grubu	538	5.11 ± 7.25	.00 (0 - 30)		
Diyabetli grup	152	3.93 ± 7.55	.00 (0 - 40)		
OKS kullanımı (yıl)*				.864	
Kontrol grubu	538	1.08 ± 2.88	.00 (.0 - 28.0)		
Diyabetli grup	152	1.07 ± 2.57	.00 (.0 - 15.0)		
Parite*				<.001	
Kontrol grubu	538	2.24 ± 1.21	2.00 (0 - 9)		
Diyabetli grup	152	2.71 ± 1.51	3.00 (0 - 9)		
İlk cinsel ilişki yaşı*				<.001	
Kontrol grubu	538	20.75 ± 4.40	20.00 (12 - 50)		
Diyabetli grup	152	19.41 ± 4.68	18.00 (13 - 45)		
		Kontrol	Diyabet	p	
	n	%	n	%	
Eğitim durumu**					<.001
Okuryazar ya da ilköğretim	218	40.5	99	65.1	
Ortaokul	78	14.5	13	8.6	
Lise ve dengi	151	28.1	27	17.8	
Yükseköğretim	91	16.9	13	8.6	
Meslek**					<.001
Çalışmıyor	354	65.8	126	82.9	
Çalışıyor	184	34.2	26	17.1	
Menopoz durumu**					<.001
Menopoz	87	16.2	81	53.3	
Premenopoz	451	83.8	71	46.7	
Sigara kullanımı**					<.001
Yok	298	55.4	113	74.3	
Var	240	44.6	39	25.7	
OKS kullanımı**					.957
Yok	386	71.7	108	71.5	
Var	152	28.3	43	28.5	

*Mann Whitney test; **Ki kare analizi

Başvurudaki servikovajinal smear sonuçları tablo 2’de verilmiştir. Başvurudaki HPV sonucunun tek tip ve çok tip olması arasında diyabetli ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur. Başvurudaki CVS sonucunun NILM, LSIL, HSIL, ASC-US, ASC-H ve ACG-NOS olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>.05$).

Tablo 2. Başvurudaki Smear ve HPV sonuçları

	Kontrol		Diyabet		p
	n	%	n	%	
Başvurudaki CVS					
NILM*					.105
Yok	128	23.8	46	30.3	
Var	410	76.2	106	69.7	
LSIL*					.502
Yok	507	94.2	141	92.8	
Var	31	5.8	11	7.2	
HSIL**					.305
Yok	535	99.4	150	98.7	
Var	3	0.6	2	1.3	
ASC-US*					.308
Yok	454	84.4	123	80.9	
Var	84	15.6	29	19.1	
ASC-H**					.653
Yok	533	99.1	150	98.7	
Var	5	0.9	2	1.3	
AGC-NOS*					.653
Yok	533	99.1	150	98.7	
Var	5	0.9	2	1.3	
HPV sonucu*					.514
Tek tip	400	74.3	109	71.7	
Çok tip	138	25.7%	43	28.3	

*Ki kare analizi; **Fisher’s Exact test

Diyabetli grupta ve kontrol grubunda her iki grupta da en sık görülen tipler sırasıyla Tip 16 ve Tip 18’idi. Tablo 3’de gösterildiği gibi diyabetik grup ve kontrol grubu arasında HPV tipleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 3. HPV Tipleri ve dağılımları

HPV tipi	Diyabetli grup		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Tip 16 ve/veya Tip 18*					.527
Yok	73	48.0	274	50.9	
Var	79	52.0	264	49.1	
Tip 16 ve/veya Tip 18 + Diğer Tip*					.773
Yok	130	85.5	455	84.6	
Var	22	14.5	83	15.4	
Tip 16/18 Dışı Tip*					.386
Yok	115	75.7	388	72.1	
Var	37	24.3	150	27.9	
Tip 16/18 Dışı Multiple Tip*					.523
Yok	138	90.8	497	92.4	
Var	14	9.2	41	7.6	

*Ki kare test

Diyabet grubu ve kontrol grubu arasındaki kolposkopi ve muayene bulguları karşılaştırılmıştır. Kolposkopik muayenede direkt bakı, kolposkopik değerlendirmenin yeterliliği, asetik asit uygulaması sonrası aseto beyaz alan varlığı ve aseto beyaz alan varsa yüzdesi Tablo 4’de karşılaştırılmıştır.

Vajinit bulguları diyabetik grupta 20 hastada (%13,2), kontrol grubunda 60 hastada (%11,2) izlendi ve aralarında anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubunda yeterli kolposkopik değerlendirmesi olan hastaların oranı (%94,4) diyabet grubuna göre (%88,8) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.015)

Diyabetli grupta transformasyon zonu tip3 anlamlı olarak daha fazla görülmektedir. (p<.001).

Asetobeyaz alan tutulumu diyabetik grupta 98 hastada (%64,5), kontrol grubunda 385 hastada (%71,6) görülmüş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4. Kontrol ve diyabetli kolposkopi bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol		Diyabet		p
	n	%	n	%	
Vajinit bulguları*					.495
Yok	478	88.8	132	86.8	
Var	60	11.2	20	13.2	
Yeterli kolposkopik değerlendirme*					.015
Yok	30	5.6	17	11.2	
Var	508	94.4	135	88.8	
Transformasyon zonu*					<.001
Tip 1	307	57.1	52	34.2	
Tip 2	161	29.9	57	37.5	
Tip 3	70	13.0	43	28.3	
Aseto Beyaz alan tutulumu*					.092
Yok	153	28.4	54	35.5	
Var	385	71.6	98	64.5	
Aseto Beyaz alan yüzdesi					-
< 25	315	81.8	82	83.7	
25-50	56	14.5	15	15.3	
> 50	14	3.6	1	1.0	

*Ki kare test

Spesifik kolposkopi bulgularından Atipik damarlanma diyabetli grupta 9 hastada (%5,9) görülürken kontrol grubunda 10 hastada (%1,9) görülmüştür ve diyabetli grupta atipik damarlanma daha yüksek görülmektedir ($p=.020$). Diğer bulgulardan lökoplaki, punktuasyon, mozaizm, manşet bulgusu, tepe sırt bulgusu, sınır içi sınır bulgusu, paçavra bulgusu gibi bulgulardan iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>.05$). Bulgular ve sayıları tablo 5’de gösterilmiştir.

Bu spesifik kolposkopi bulgularından iki veya daha fazlası bir arada bulunan diyabetik 6 hasta (%3,9) ve kontrol grubundan 24 hasta (%4,5) vardır ve diyabetli grup ile kontrol grubu arasında birden fazla bulgu açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 5. Kontrol ve diyabetli kolposkopi bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol		Diyabet		
	n	%	n	%	p
Lökoplaki**					.527
Yok	536	99.6	151	99.3	
Var	2	0.4	1	0.7	
Punktasyon*					.721
Yok	520	96.7	146	96.1	
Var	18	3.3	6	3.9	
Mozaisizm*					.951
Yok	509	94.6	144	94.7	
Var	29	5.4	8	5.3	
Atipik damarlanma*					.020
Yok	528	98.1	143	94.1	
Var	10	1.9	9	5.9	
Manşet bulgusu*					.199
Yok	506	94.1	147	96.7	
Var	32	5.9	5	3.3	
Tepe sırt bulgusu**					1.000
Yok	535	99.4	152	100.0	
Var	3	0.6	0	0.0	
Sınır içi sınır bulgusu**					1.000
Yok	536	99.6	152	100.0	
Var	2	0.4	0	0.0	
Paçavra bulgusu*					.585
Yok	511	95.0	146	96.1	
Var	27	5.0	6	3.9	
Çoklu bulgular*					.781
0 ya da bir	513	95.5	146	96.1	
2 ya da üzeri	24	4.5	6	3.9	

*Ki kare test; **Fisher's Exact test

Diyabet grubunda 112 (%73,7), kontrol grubunda 325 (%60,4) hastaya ECC yapılmıştır ve diyabetik grupta ECC yapılan hastaların oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=.003$). ECC yapılanların sonucu diyabetik grubun 50'sinde (%44,6) yetersiz materyal, 53'ünde (%47,3) normal, 9'unda (%8) HSIL olarak raporlanmıştır ve diyabetik grupta LSIL olan hasta saptanmamıştır. Kontrol

grubunda ECC sonucu 134 (%41,2) hastada yetersiz materyal, 162'sinde normal (%49,8) 22'sinde HSIL (%6,8) 7'sinde (%2,2) LSIL olarak raporlanmıştır. ECC sonuçları arasında her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>.05$).

Her iki grupta biyopsi alınma durumu, biyopsi sonucu ve alınan biyopsilerin sonuçları bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$). Bulgular Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Kontrol ve diyabetli grupların ECC & Biyopsi bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol		Diyabet		p
	n	%	n	%	
ECC yapılmış mı?*					.003
Evet	325	60.4	112	73.7	
Hayır	213	39.6	40	26.3	
ECC sonucu Yetersiz materyal*					.528
Yok	191	58.8	62	55.4	
Var	134	41.2	50	44.6	
ECC sonucu Normal*					.645
Yok	163	50.2	59	52.7	
Var	162	49.8	53	47.3	
ECC sonucu LSIL**					.199
Yok	318	97.8	112	100.0	
Var	7	2.2	0	0.0	
ECC sonucu HSIL*					.653
Yok	303	93.2	103	92.0	
Var	22	6.8	9	8.0	
Biyopsi alınmış mı?*					.069
Hayır	161	29.7	56	37.5	
Evet	377	70.3	96	62.5	
Biyopsi sonucu Benign*					.288
Yok	160	42.4	35	36.5	
Var	217	57.6	61	63.5	
Biyopsi sonucu Low grade*					.125
Yok	300	79.6	83	86.5	
Var	77	20.4	13	13.5	
Biyopsi sonucu High grade*					.532
Yok	294	78.0	72	75.0	
Var	83	22.0	24	25.0	
	n	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)		p
Alınan biyopsi sayısı***					.057
Kontrol grubu	378	1.98 ±.96	2.00 (1 - 6)		
Diyabetli grup	96	1.79 ±.93	2.00 (1 - 5)		

*Ki kare test; **Fisher's Exact test; ***Mann Whitney test

Tablo 7’de HSIL ve üstü lezyonlarda hastaların aldığı nihai tedavi durumları gösterilmiştir. Nihai tedavi olarak kontrol grubu ve diyabetli grup arasında sırasıyla konizasyon yapılan 54 (%65.1) ve 18 (%75.0) hasta vardır ve aralarında istatistiki fark yoktur ($p=.361$). Tip 1 Histerektomi yapılan 6 (%7.2) ve 2 (%8.3) hasta vardır ve aralarında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=1.000$). Tedavisi merkezimizde yapılmayan/tedavi kabul etmeyen 16 (%19.3) ve 3 (%12.5) hasta vardır ve aralarında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=.555$). Diyabet grubunda LEEP yapılan hasta yoktur ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=.573$). Sonuç olarak biyopsi sonucu HSIL ve üzeri gelen hastalarda diyabetik ve kontrol grubu arasında nihai tedavi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>.05$).

Tablo 7. HSIL ve üstü lezyonlarda nihai tedavi

	Kontrol		Diyabet		p
	n	%	N	%	
HSIL ve üstü lezyonda nihai tedavi olarak LEEP yapılan hastalar*					.573
Yok	79	95.2	24	100.0	
Var	4	4.8	0	0.0	
HSIL ve üstü lezyonda nihai tedavi olarak Konizasyon yapılan hastalar**					.361
Yok	29	34.9	6	25.0	
Var	54	65.1	18	75.0	
HSIL ve üstü lezyonda nihai tedavi olarak Tip1 Histerektomi yapılan hastalar*					1.000
Yok	77	92.8	22	91.7	
Var	6	7.2	2	8.3	
HSIL ve üstü lezyonda nihai tedavi olarak Histerektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu yapılan hastalar*					1.000
Yok	80	96.4	23	95.8	
Var	3	3.6	1	4.2	
HSIL ve üstü lezyonda sevk edilen / tedaviyi kabul etmeyen hastalar*					.555
Yok	67	80.7	21	87.5	
Var	16	19.3	3	12.5	

*Fisher’s Exact test; **Ki kare test

HSIL ve üzeri lezyon gelen hastalara yapılan LEEP, Konizasyon, Histerektomi sonrası patoloji sonuçları incelenmiş ve benign, LSIL, HSIL ve üzeri olarak gruplandırılarak analiz edilmiştir. Diyabetik grupta 2 (%9,5) LSIL ve 14 (%66,7) HSIL ve üzeri patoloji; kontrol grubunda 11 (%16,4) LSIL ve 47 (%70,1) HSIL ve üzeri patoloji olarak raporlanmıştır ve p değerleri sırasıyla ($p=.725$) ve

($p=.733$)’dir. Tablo 8’de gösterildiği gibi, HSIL ve üstü lezyonlarda nihai patoloji ile grup türü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 8. HSIL ve üstü lezyonlarda nihai patoloji sonucu

	Kontrol		Diyabet		p
	n	%	N	%	
HSIL ve üstü lezyonda nihai patoloji sonucu Benign Gelen Hastalar*					.305
Yok	58	86.6	16	76.2	
Var	9	13.4	5	23.8	
HSIL ve üstü lezyonda nihai patoloji sonucu LSIL Gelen Hastalar*					.725
Yok	56	83.6	19	90.5	
Var	11	16.4	2	9.5	
HSIL ve üstü lezyonda nihai patoloji sonucu HSIL ve Üzeri Gelen Hastalar**					.733
Yok	20	29.9	7	33.3	
Var	47	70.1	14	66.7	

*Fisher’s Exact test; **Ki kare test

Hastaların 12. Ay kontrol bulguları tablo 9’de gösterilmiştir. Diyabetli 152 hastadan 54’ü (%35,5); kontrol grubundaki 538 hastadan 144’ü (%26,8) 12. ay HPV kontrolü için merkezimize tekrar başvurmuştur. Diyabet grubunda 12. ay kontrolüne gelen 54 hastadan 25’inde, kontrol grubundan kontrole gelen 144 hastadan 59’unda HPV pozitif çıkmıştır. HPV pozitif hastalardan ilk başvurudaki HPV tipi ile kontrolündeki HPV tipi aynı olan Diyabetli 11 hasta, kontrol grubundan 26 hasta vardır. 12. ay HPV sonucu pozitifliği ve pozitif çıkanların tipleri konusunda istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>.05$).

12. ay CVS kontrolü için Diyabetik grupta 152 hastadan 66’sı kontrole gelmiş; servikovajinal sürüntüler 57 hastada (%86,4) NILM, 5 hastada (%7,6) ASC-US, 1 hastada (%1,5) ACG-NOS, 2 hastada (%3) LSIL, 1 hastada (%1,5) HSIL olarak raporlanmıştır. Kontrol grubunda 538 hastadan 211’i kontrole gelmiş; servikovajinal sürüntüler 192 hastada (%91,0) NILM, 8 hastada (%3,3) ASC-US, 3 hastada (%1,4) ACG-NOS 8 hastada (%3,8) LSIL, 1 hastada (%0,5) HSIL olarak raporlanmıştır. 12. ay CVS sonuçları arasında her iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>.05$).

Tablo 9. Takibe gelen hastaların 12. Ay kontrolleri

	Kontrol		Diyabet		p
	n	%	n	%	
12. Ay HPV sonucu*					.500
Negatif	85	15.8	29	19.1	
Pozitif	59	11.0	25	16.4	
12. Ay HPV sonucu pozitif olanların tipi					.945
Aynı	26	44.1	11	44.0	
Farklı	33	55.9	14	56.0	
12. Ay CVS sonucu NILM*					.196
Yok	19	9.0	9	13.6	
Var	192	91.0	57	86.4	
12. Ay CVS sonucu ASC-US**					.165
Yok	204	96.7	61	92.4	
Var	7	3.3	5	7.6	
12. Ay CVS sonucu ACG-NOS**					1.000
Yok	208	98.6	65	98.5	
Var	3	1.4	1	1.5	
12. Ay CVS sonucu LSIL**					1.000
Yok	203	96.2	64	97.0	
Var	8	3.8	2	3.0	
12. Ay CVS sonucu HSIL**					.392
Yok	210	99.5	65	98.5	
Var	1	0.5	1	1.5	

*Ki kare test; ** Fisher's Exact test

4.2. DİYABETLİ HASTALARIN KULLANDIKLARI ANTİDİYABETİKLERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyabetli 152 hastanın hepsi diyabet ilacı kullanmaktaydı. 22'si (%14,5) insülin, 130'u (%85,5) oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Tablo 10'da diyabetik hastaların demografik verileri gösterilmiştir. İnsülin kullanan gruptaki hastaların 15'i (%68,2), oral antidiyabetik kullanan hastaların 66'sı (%50,8) menopozdaydı. İnsülin kullanan grubun yaş ortalaması 52,0, oral antidiyabetik kullanan grubun yaş

ortalaması 49,87 idi. Demografik verilerden menopoz, yaş ve parite açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 10. İnsülin ve Oral antidiyabetik kullanan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

		İnsülin		OAD		p
		n	%	n	%	
Menopoz*						.130
Menopoz		15	68.2	66	50.8	
Premenopoz		7	31.8	64	49.2	
	N	Ort. $\pm$ SS.		Medyan (Min. - Maks.)		p
Yaş**						.094
İnsülin grubu	22	52.00 $\pm$ 13.15		56.00 (23 - 74)		
OAD grubu	130	49.87 $\pm$ 8.84		50.00 (27 - 71)		
Parite**						.501
İnsülin grubu	22	3.00 $\pm$ 2.07		3.00 (0 - 9)		
OAD grubu	130	2.66 $\pm$ 1.40		3.00 (0 - 8)		

*Ki kare test; ** Mann Whitney test

Oral antidiyabetik kullananların 101'i (%77,7) tek bir antidiyabetik, 29'u (%22,3) iki veya daha fazla antidiyabetik kullanıyordu. Her iki grup arasında vajinit bulguları, kolposkopik değerlendirmenin yeterliliği, transformasyon zonu tipi, asetobeyaz alan tutulumu ve lökoplaki, punktuasyon, mozaisizm, atipik damarlanma, manşet bulgusu, paçavra bulgusu gibi kolposkopik bulgular açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>.05$). Bulguların dağılımı tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. İnsülin ve OAD kullanan hastaların kolposkopi bulgularının karşılaştırılması

	İnsülin		Oral Antidiyabetik		
	n	%	n	%	p
Vajinit bulguları*					1.000
Yok	19	86.4	113	86.9	
Var	3	13.6	17	13.1	
Yeterli kolposkopik değerlendirme*					1.000
Yok	2	9.1	15	11.5	
Var	20	90.9	115	88.5	
Transformasyon zonu**					.651
Tip 1	7	31.8	45	34.6	
Tip 2	7	31.8	50	38.5	
Tip 3	8	36.4	35	26.9	
Aseto Beyaz alan tutulumu**					.568
Yok	9	40.9	45	34.6	
Var	13	59.1	85	65.4	
Aseto Beyaz alan yüzdesi					-
< 25	11	84.6	71	83.5	
25-50	2	15.4	13	15.3	
> 50	0	0.0	1	1.2	
Lökoplaki*					1.000
Yok	22	100.0	129	99.2	
Var	0	0.0	1	0.8	
Punktasyon*					1.000
Yok	21	95.5	125	96.2	
Var	1	4.5	5	3.8	
Mozaisizm*					.603
Yok	22	100.0	122	93.8	
Var	0	0.0	8	6.2	
Atipik damarlanma*					1.000
Yok	21	95.5	122	93.8	
Var	1	4.5	8	6.2	
Manşet bulgusu*					1.000
Yok	22	100.0	125	96.2	
Var	0	0.0	5	3.8	
Tepe sırt bulgusu					-
Yok	22	100.0	130	100.0	
Var	-	-	-	-	
Sınır içi sınır bulgusu					-
Yok	22	100.0	130	100.0	
Var	-	-	-	-	
Paçavra bulgusu*					1.000
Yok	21	95.5	125	96.2	
Var	1	4.5	5	3.8	
Çoklu bulgular*					1.000
0 ya da bir	21	95.5	125	96.2	
2 ya da üzeri	1	4.5	5	3.8	

*Fisher's Exact test; **Ki kare test

Kolposkopi esnasında yapılan ECC ve servikal biyopsi durumu incelendiğinde insülin kullanan hasta grubunda ECC yapılma oranı oral antidiyabetik kullanan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=.047$). İnsülin kullanan grupta ECC sonucu 8'inde (%40) yetersiz materyal, 3'ünde (%15) SIL, 9'unda (%45) benign olarak; oral antidiyabetik kullananlarda ECC sonucu 42'sinde (%45,7) yetersiz materyal, 6'sında SIL (%6,5), 44'ünde (%47,8) benign olarak raporlanmıştır.

İnsülin ve oral antidiyabetik kullanan diyabetik hastalar arasında biyopsi alınma durumu ve alınan biyopsi sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>.05$). İnsülin kullanan diyabetik grupta alınan 11 biyopsinin 10'u (%90,9) benign, 1'i (%9,1) high grade; oral antidiyabetik kullanan grupta alınan 85 biyopsinin 51'i (%60) benign, 11'ü (%13) low grade, 23'i (%27) high grade olarak raporlanmıştır. Biyopsi sonuçları arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yapılan işlemlerin karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. İnsülin ve OAD kullanan hastalara kolposkopide yapılan işlemlerin karşılaştırılması

	İnsülin		Oral Antidiyabetik		p
	n	%	n	%	
ECC yapılmış mı?*					.047
Evet	20	90.9	92	70.8	
Hayır	2	9.1	38	29.2	
ECC sonucu					-
Yetersiz materyal	8	40.0	42	45.7	
Benign	9	45.0	44	47.8	
SIL	3	15.0	6	6.5	
Biyopsi alınmış mı?*					.074
Hayır	12	52.2	45	34.6	
Evet	11	47.8	85	65.4	
Biyopsi sonucu Benign*					.052
Yok	1	9.1	34	40.0	
Var	10	90.9	51	60.0	
Biyopsi sonucu Low Grade*					.351
Yok	11	100	72	84.7	
Var	0	0.0	13	15.3	
Biyopsi sonucu High Grade*					.447
Yok	10	90.9	64	75.3	
Var	1	9.1	21	24.7	
	n	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)		p
Alınan biyopsi sayısı***					.799
İnsülin grubu	11	1.82±.87	2 (1-3)		
Oral Antidiyabetik grubu	85	1.79±.94	2 (1-5)		

*Fisher's Exact test; **Ki kare test; ***Mann Whitney test

HSIL ile sonuçlanan biyopsilerde insülin kullanan 1 hasta mevcuttur ve tedavi için merkezimize gelmemiştir. Oral antidiyabetik kullanan ve HSIL mevcut olan 23 hastanın 18'i (%78,3) konizasyon ile, 3ü (%13) Tip 1 Histerektomi ile, 1', (%4,3) Histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu ile nihai tedavilerini tamamlamışlardır. Nihai tedavilerin dağılımı Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. İnsülin ve OAD kullanan hastalarda HSIL ve üstü lezyonlarda nihai tedavi

	İnsülin		OAD	
	n	%	n	n
Konizasyon	0	0.0	18	78.3
Tip 1 Histerektomi	0	0.0	3	13.0
Histerektomi + Lenf Nodu Diseksiyonu	0	0.0	1	4.3
Sevk / takipsiz	1	100.0	1	4.3

12. ay CVS kontrolü için insülin kullanan grupta 22 hastadan 7'si kontrole gelmiş; 6 hastada NILM, 1 hastada ASC-US olarak raporlanmıştır. Oral antidiyabetik kullanan grupta 130 hastadan 59'u kontrole gelmiş; servikovajinal sürüntüler 50 hastada NILM, 2 hastada ACG-NOS, 4 hastada ASC-US, 2 hastada LSIL, 1 hastada HSIL olarak raporlanmıştır.

Tablo 14. İnsülin ve OAD kullanan hastaların 12. Ay kontrolleri

	İnsülin		OAD		
	n	%	n	n	
12. ay HPV sonucu					-
Negatif	4	66,7	25	52.1	
Pozitif	2	33,3	23	47.9	
12. ay HPV sonucu pozitif olanların tipi*					1.000
Aynı	1	50.0	10	43.5	
Farklı	1	50.0	13	56.5	
12. ay CVS sonucu					-
NILM	6	85.7	50	84.7	
ASC-US	1	14.3	4	6,9	
ACGNOS	0	0.0	2	3,4	
LSIL	0	0.0	2	3,4	
HSIL	0	0.0	1	1.7	

*Fisher's Exact test

4.3. DİYABETLİ HASTALARIN DİYABETLE BİRLİKTE HİPERTANSİYF VE DİSLİPIDEMİSİ OLAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Diyabetli 152 hastanın 57'si yalnızca diyabet hastası, 41'i diyabetle birlikte hipertansiyon hastası veya diyabetle birlikte hipertansiyon ve dislipidemi hastası idi. 54'ü diyabetle birlikte hipo/hipertiroidi, majör depresyon, epilepsi, astım, kalp yetmezliği gibi ek hastalıklara sahipti ve bunlar için ilaç kullanıyordu. Diyabetik hasta grubunda yalnızca diyabet hastası olan hastalarla diyabetle birlikte hipertansif hastalığı olanlar veya diyabetle birlikte hipertansif hastalığı ve dislipidemisi olan hastaların kolposkopi bulguları karşılaştırılmıştır. Bu gruplarda kolposkopi bulguları, yapılan kolposkopi işlemleri, kontrol HPV sonuçları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kolposkopi bulguları tablo 15'de, yapılan kolposkopik işlemler Tablo 16'da, HSIL ve üstü lezyonlarda verilen tedaviler tablo 17'de, hastaların 12. Ay kontrolleri Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 15. Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastalarda kolposkopi bulgularının karşılaştırılması

	Diyabet		Diyabet + HT veya Diyabet + HT+ Dislipidemi		p
	n	%	n	%	
Vajinit bulguları*					.095
Yok	46	80.7	38	92.7	
Var	11	19.3	3	7.3	
Yeterli kolposkopik değerlendirme**					.716
Yok	4	7.0	4	9.8	
Var	53	93.0	37	90.2	
Transformasyon zonu*					.106
Tip 1	23	40.4	10	24.4	
Tip 2	24	42.1	17	41.5	
Tip 3	10	17.5	14	34.1	
Aseto Beyaz alan tutulumu*					.605
Yok	18	31.6	15	36.6	
Var	39	68.4	26	63.4	
Aseto Beyaz alan yüzdesi**					.250
< 25	36	92.3	21	80.8	
25-50	3	7.7	5	19.2	

Tablo 16. Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastalarda kolposkopi bulgularının karşılaştırılması

	Diyabet		Diyabet + HT veya Diyabet + HT+ Dislipidemi		p
	n	%	n	%	
Lökoplaki**					1.000
Yok	56	98.2	41	100.0	
Var	1	1.8	0	0.0	
Punktasyon**					.570
Yok	56	98.2	39	95.1	
Var	1	1.8	2	4.9	
Mozaisizm**					1.000
Yok	55	96.5	40	97.6	
Var	2	3.5	1	2.4	
Atipik damarlanma**					.447
Yok	54	94.7	37	90.2	
Var	3	5.3	4	9.8	
Manşet bulgusu**					1.000
Yok	55	96.5	40	97.6	
Var	2	3.5	1	2.4	
Tepe sırt bulgusu					-
Yok	57	100.0	41	100.0	
Var	-	-	-	-	
Sınır içi sınır bulgusu					-
Yok	57	100.0	41	100.0	
Var	-	-	-	-	
Paçavra bulgusu**					.647
Yok	55	96.5	38	92.7	
Var	2	3.5	3	7.3	
Çoklu bulgular**					.306
0 ya da bir	56	98.2	38	92.7	
2 ya da üzeri	1	1.8	3	7.3	

* Ki kare analizi; **Fisher's Exact test

Tablo 17. Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastalarda kolposkopide yapılan işlemlerin karşılaştırılması

	Diyabet		Diyabet + HT veya Diyabet + HT+ Dislipidemi		p
	n	%	n	%	
ECC yapılmış mı?*					.892
Evet	41	71.9	30	73.2	
Hayır	16	28.1	11	26.8	
ECC sonucu					-
Yetersiz materyal	12	29.3	13	43.3	
Benign	27	65.9	6	20.0	
SIL	2	4.9	11	36.7	
Biyopsi alınmış mı?*					.879
Hayır	20	35.1	15	36.6	
Evet	37	64.9	26	63.4	
Biyopsi sonucu					-
Benign	26	68.4	15	36.6	
Low grade	7	18.4	2	4.9	
High grade	5	13.2	9	22.0	

* Ki kare analizi

Tablo 18. Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastalarda HSIL ve üstü lezyonlarda nihai tedavi

	Diyabet		Diyabet + HT veya Diyabet + HT+ Dislipidemi	
	n	%	n	%
HSIL ve üstü lezyonda nihai tedavi				
Konizasyon	3	50.0	8	88.9
Histerektomi	2	33.3	0	0.0
Sevk / takipsiz	0	0.0	1	11.1

Tablo 19. Sadece diyabet, diyabet + HT veya diyabet + HT + dislipidemi olan hastaların 12. ay kontrolleri

	Diyabet		Diyabet + HT veya Diyabet + HT+ Dislipidemi		p
	n	%	n	%	
12. ay HPV sonucu*					.217
Negatif	12	50.0	6	75.0	
Pozitif	12	50.0	2	25.0	
12. ay HPV sonucu pozitif olanların tipi**					1.000
Aynı	5	41.7	1	50.0	
Farklı	7	58.3	1	50.0	
12. ay CVS sonucu					-
NILM	19	73.2	11	91.7	
ASC-US	3	11.5	1	8.3	
ACGNOS	2	7.7	0	0.0	
LSIL	1	3.8	0	0.0	
HSIL	1	3.8	0	0.0	

* Ki kare analizi; **Fisher's Exact test

4.4. PREMALİGN LEZYONLAR İÇİN DİYABETİN RİSK FAKTÖRÜ OLUP OLMADIĞININ BELİRLENMESİ

Premalign lezyonlar için diyabetin risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 16'da sunulmuştur. Kontrol ve diyabet hastaları arasında anlamlı farklılık bulunan başvuru yaşı, sigara (var ya da yok), parite, ilk cinsel ilişki yaşı, eğitim durumu, meslek, menopozdaysa yıl değişkenleri kovaryant (covariate) olarak alınmış ve ilk modele eklenmiştir.

İkinci modelde ise her iki grup arasında anlamlı olarak ilişkili bulunan transformasyon tipi, atipik damarlanma ve ECC yapılma durumu bağımsız değişkenler olarak modele eklenmiştir.

Tablo 19'da gösterildiği gibi, kovaryant olarak ele alınan başvuru yaşı ($p<.001$), sigara içme durumu ($p=.045$) ve meslek ($p=.040$) diyabet için anlamlı

olarak risk faktörü olarak bulunurken, bağımsız değişken olarak ele alınan transformasyon tipi, atipik damarlanma, ECC yapılma durumu analize eklendiğinde diyabetin bu bulgular için risk faktörü olmadığı bulunmuştur ($p>.05$).

Tablo 20. Premalign lezyonlar için diyabetin risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi

						%95 Güven Aralığı	
	B	SE	Wald	Sig.	Exp (B)	AL	ÜL
Aşama (Step) 1							
Başvurudaki yaş	.083	.017	22.769	.000	1.086	1.050	1.124
Sigara (var, yok)	-.456	.227	4.015	.045	.634	.406	.990
Parite	-.054	.095	.322	.570	.948	.787	1.141
İlk cinsel ilişki yaşı	-.050	.029	2.831	.092	.952	.898	1.008
Eğitim durumu	-.048	.122	.158	.691	.953	.750	1.210
Meslek	-.614	.299	4.227	.040	.541	.301	.972
Menopozdaysa yıl	-.471	.293	2.587	.108	.624	.352	1.108
Aşama (Step) 2							
Transformasyon tipi (ref=Tip 1)							
Tip 2	.278	.250	1.237	.266	1.320	.809	2.154
Tip 3	.273	.307	.788	.375	1.314	.719	2.399
A tipik damarlanma	.624	.565	1.222	.269	1.867	.617	5.650
ECC yapılma durumu	-.004	.245	.000	.985	.996	.615	1.610
Sabit (Constant)	-2.862	1.390	4.236	.040	.057	-	-

AL=Alt Limit, ÜL=Üst limit

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri 2020 GLOBOCON verilerine göre kadınlarda görülen kanserler içerisinde 604 bin vaka ile (%6,5) ile 4. Sırada, mortalitede 341 bin vaka (%7,7) ile 4. Sırada görülen malignitedir (1) ve dünya çapında kadın kanserlerinin ve ölümlerinin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Serviks kanseri 2008 yılında dünyada kadınlarda görülen en sık 3. Kanserken (%8,7) tarama programları ve HPV aşılırları ile neredeyse tüm dünyada azalma eğilimi göstermiş ve 4. Sıraya düşmüştür. 2012'de dünya geneli serviks kanseri vaka insidansının %86'sı Afrika, Latin Amerika, Karayipler ve Asya'da ve mortalitenin %90'ı bu bölgelerde görülmüştür. Serviks kanseri 28'i Afrika'da olmak üzere 38 ülkede en sık görülen kanserdir (42). Dünya genelinde serviks kanseri insidansı ve mortalitesi, tüm kanserler arasında ülkeler arasında en geniş varyasyona sahip kanserdir. Bunda yeterli tarama ve aşılama programları, coğrafi ve kültürel farklılıklar, risk faktörü maruziyetleri, etkili kanser tedavisine ulaşım faktörleri etkili olmaktadır. Avusturalya, Batı ve Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika'da görülen düşük serviks kanseri oranlarının başarılı bir tarama sonucunda olduğu düşünülmektedir (43).

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistiklerine göre Türkiye'de kadınlar arasında görülen kanserler arasında serviks kanseri 9. sırada yer almaktadır (44).

Serviks kanserinde ana etiyolojik faktör yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyondur (16). HPV'nin serviks kanseri ile ilişkisiyle ilgili kanıtlar arttıkça ve kanser öncesi lezyonları taramada HPV enfeksiyonunu taramak için HPV tarama testleri yaygınlaşmış, ulusal ve uluslararası tarama programlarında kullanılmaya başlanmıştır (43, 45). Öte yandan HPV'ye yönelik aşılama programları ve giderek artan aşılama sıklıkları ile birincil ve ikincil koruma sağlanabilmektedir. Bu etkili koruma araçları sayesinde Dünya Sağlık Örgütü serviks kanseri insidansını 100.000 kadında 4'e kadar düşürmeyi amaçlayan bir program başlatmıştır ve 2030 yılına kadar 15 yaşa kadar kızların %90'ını aşılama, 35-45 yaş arası kadınların minimum %70'ini taramak ve taramalar sırasında karşılaşılan prekanseröz lezyonların %90'ını tedavi ederek bu hedefe ulaşılabilceğini belirtmektedir (46).

Ülkemizde, serviks tarama programı KETEM'ler (Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi), ASM'ler ve KETEM Temas Noktaları'nda ücretsiz olarak gerçekleştirilmektedir (27). Ağustos 2014 yılında başlayan HPV tarama programında Ekim 2019'a kadar yaklaşık 5 milyon kadın taranmış ve Türkiye genelinde 226 bin (%4,59) kadında HPV pozitifliği tespit edilmiştir. Bu pozitif sonuçların %24,54'ünde Tip 16 pozitif, %5,8'inde tip 18 pozitifdir. Çalışmamızın yapıldığı Ankara ilinde HPV pozitiflik oranı bu çalışmaya göre %5,26'dır (47)

2014'den itibaren KETEM aracılığıyla taranan ilk 1 milyon hastada HPV pozitif gelen 50,064 hastanın HPV tiplerinin dağılımı ve çalışmamızda elde edilen bulgular sırasıyla Tip 16 için %20,7 ve %39,9; Tip 18 için %5,1 ve %9,7; Tip 31 için %8,7 ve %7,7; Tip 33 için %2,1 ve %2,5; Tip 35 için %4,6 ve %4,3; Tip 39 için %5,5 ve %4; Tip 45 için %3,2 ve 2,8; Tip 51 için %10,8 ve %6,5; Tip 52 için %7,1 ve %7,2; Tip 56 için %5,7 ve %4,4; Tip 58 için %5,1 ve %3; Tip 59 için %4,2 ve %2,2; Tip 68 için %4,6 ve %3,2'dir (41).

HPV prevalansı ve HPV tipleri coğrafi şartlar, sosyokültürel düzey gibi nedenlerle bölgeler arası değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmamıza yüksek riskli HPV pozitif sonucu olan kolposkopi yapılmış hastalar dahil olmuştur. Çalışmamızda HPV 16 ve HPV 18 oranının yüksek olması KETEM'in HPV ile popülasyon bazlı tarama programı akış şemasının sitolojisi normal olan HPV 16 ve 18 pozitifliğini tarafımıza sevk etmesiyle açıklanabilir. Bu farklara rağmen HPV tiplerinin lokal olarak farklı olmasına karşın tip 16 ve 18'in diğer yüksek riskli HPV'lere olan baskınlığı tüm çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda diyabetik grup ve kontrol grubu arasında demografik verilerde başvurudaki yaş, sigara kullanımı, günlük kullanılan sigara adedi, parite ve ilk cinsel ilişki yaşı, eğitim durumu, meslek, menopoz durumu anlamlı olarak farklıdır. Diyabetli grupta ortalama yaşın kontrol grubundan fazla olmasında diyabetin ileri yaşlarda görülen kronik bir hastalık olmasının rolü mevcuttur. Diğer farklar da bu yaş farkına bağlı olarak açıklanabilir. Sigara kullanımı ve günlük kullanılan sigara adedinin kontrol grubunda daha yüksek olması TÜİK'in 2019 Türkiye sağlık araştırması bulgularıyla uyumludur (48). Bu çalışmada kontrol grubunda ortalama yaş olan 40 yaştaki sigara kullanım oranı (%24,1), diyabetik grubun ortalama yaşı

olan 50 yaştaki kullanım oranından (%18,4) yüksektir. Paritenin kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük olması da TK'in 2021 doğum istatistiklerindeki azalan doğurganlık hızı ile uyumludur (49). Diyabetli grupta ilk cinsel ilişki yaşının daha düşük olması ve yüksek öğrenim almış hastaların kontrol grubunda daha yüksek olması yıllar içinde sosyoekonomik düzeyin artmasından kaynaklıdır. Menopozlu hastaların diyabetik grupta daha yüksek olması diyabetik grupta yaşın daha yüksek olmasıyla ilişkilidir.

Çalışmamızda yeterli kolposkopik değerlendirmenin diyabetik hastalarda daha düşük olması ($p=.015$) ve diyabetik hastalarda Tip 3 Transformasyon zonunun anlamlı olarak daha fazla görülmesi ($p<.001$) birbirleriyle uyumlu bulgulardır. Postmenopozal hastalarda Tip3 transformasyon zonunun daha fazla görülmesi de bu durumla uyumludur. Transformasyon zonunun tam olarak değerlendirilemediği durumlar yetersiz kolposkopi tanımı ile açıklanır ve bu durumda ECC gibi yöntemlerle doku rneği alınma yoluna gidilebilir. Çalışmamızda diyabetik grupta ECC yapılan hastaların oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması ($p=.003$) da bu bulgularla uyumludur.

Diyabet giderek yaygınlaşan metabolik bir hastalıktır, obezitenin de artmasıyla tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Türkiye'de yetişkin kadınların %42,5'i obezdir (50). Diyabet hem tümör oluşumunda hem de tümörlerin büyümesinde bir etkidir. Diyabetli bireylerin diyabet hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında %20-25 daha fazla kansere yakalandığı görülmektedir ancak bu oran kanserin türüne göre değişir; kolorektal, meme, endometrium, karaciğer, pankreas, mesane ve non-Hodgkin lenfoma'da diyabet ve kanser arasında ciddi bir ilişki vardır. Tip 2 diyabet ve obezitede görülen hiperinsülinemi, IGF (insülin benzeri büyüme faktörü), seks hormonu ve adipokinlerdeki değişimler ve kronik subklinik enflamasyon gibi metabolik ve endokrin değişimler bu ilişkide rol oynarlar. Tip 1 diyabetin insülin ile tedavisinde de artmış riskler söz konusudur. İnsülin ve IGF-1 yüksek mitojenik etkilerle Ras/Raf/MAPK ve PI3K/Akt/mTOR yolaklarını uyarır. Yağ dokudan salgılanan leptin ve adiponektin gibi hormonlar enflamasyon ve neoanjiogenez ile kanser öncüllerine ve mevcut kanserde ilerlemeye neden olabilir. Diyabetin yarattığı subklinik enflamasyon IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerle kansere yatkınlığı arttırmaktadır (51-53).

Diyabetli hastalar ve diyabeti olmayan hastaların serviks kanseri tarama programlarına dahil olmasındaki farkları inceleyen Kanada'daki çalışmalar diyabetli hastaların servikal kanser tarama programlarına diyabeti olmayan hastalardan daha az katıldığını göstermiştir (54). ABD'de yapılan araştırmada ise iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (55). Bu çalışmalarda tarama programlarına katılımın öncelikle sosyodemografik özellikler ve sağlık hizmetlerine erişim ile ilgili olduğu görülmektedir. Diyabetli kadınlarda serviks kanseri gelişimi ve prognozu göz önünde bulundurulduğunda diyabetik hastaların tarama uyumunun eğitim ve bilgilendirme ile artırılması gerekmektedir.

Yapılan bir meta-analizde diyabet hastası serviks kanseri kadınlarda diyabeti olmayan serviks kanseri kadınlara kıyasla daha düşük sağkalım oranlarına ve diyabeti olmayan kadınlara kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (56). Erken evre (I-IIA) servikal kanserde 5 yıllık mortalite oranları diyabetik hastalarda daha fazla bulunmuştur (57). Ancak serviks kanseri gelişiminde ve prognozunda diyabetin nasıl rol aldığını ve kötü prognoza etki eden mekanizmaları henüz net değildir ve bu konularda ek çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda iki grup arasında kolposkopi bulguları açısından atipik damarlanma ($p=.020$) diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Atipik damarlar malign hücrelerden salınan VEGF ve Anjiogenin (AGN) gibi faktörler sonucu oluşan yapılardır. Atipik damarlar genelde invazyonun ilk bulgusu olarak kabul edilir ve atipik damarlanma oranı arttıkça lezyonun kanseröz bir lezyon olma ihtimali artar (6). Atipik damarlar nadiren benign (%0,6), daha sıklıkla CIN3 (%16,7) olmak üzere mikroinvaziv karsinomda (%76,9) ve invaziv karsinomda (%96,6) görülürler. Ancak atipik damarlar radyoterapi tedavisi sonrası, iyileşen granülasyon dokusu ve enflamasyonun olduğu durumlarda da görülür. Diyabetin yarattığı kronik enflamasyon; hiperglisemik ve hiperinsülinemik ortamın anjiogeneze ortam hazırlaması diyabetik hastalarda atipik damarlanmanın fazla olmasını açıklayabilir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından retinopatinin fizyopatolojisi de hiperglisemi sonucu oluşan radikaller, inflamasyon, küçük damarlardaki tıkanıklıklar ve iskemi sonucu VEGF artışıdır (36, 58). Aynı mekanizma servikste de işliyor olabilir. Bu konuda literatürde yeterince çalışma yoktur ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sitolojik tarama sonucu HSIL olan Yüksek Riskli HPV pozitif diyabetik hastaların kolposkopide alınan biyopsi sonuçlarının, diyabet kontrolünün göstergesi olan HbA1c ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, HbA1c yüksekliğinin servikal kanserle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada HbA1c düzeyi ile vajinit bulguları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (59). Çalışmamızda diyabetik grubun HbA1C düzeyleri bilinmemektedir ancak diyabetik hastalar ve kontrol grubu arasında vajinit bulguları arasında fark olmaması bu çalışma ile uyumludur.

Vajinal metabolom ve mikrobiyota üzerine yapılmış bir çalışmada HPV pozitif hastalarda HPV negatif hastalara göre ve hrHPV pozitif hastalar lrHPV pozitif hastalara göre vajinal ortamda daha fazla amin, putresin, etanolamin, fosfolipid içeriği olduğu ve metabolom açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür. Ayrıca HPV pozitif hastalarda baskın olan laktobasil suşlarının da farklı olduğu izlenmiştir (60). Çalışmamızda her iki grup da yüksek riskli HPV pozitif hastalardan oluşmaktadır, diyabet de vulvovajinit için bir risk faktörü olsa da HPV'nin de vajinal mikrobiyotayı değiştirdiği görülmektedir, hangisinin daha baskın etkileri olduğunun öğrenilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kolposkopi sonrası 12. Ayda kontrole gelen hastaların HPV persistansları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 12. Ay kontrolü pozitif gelen hastaların enfekte olduğu tiplerin ilk başvurudaki tipleri ile aynı ve farklı olduğu durumlar iki grup için de benzer izlenmiştir.

Yakın zamanda ülkemizde yapılan diyabetli hastalarda HPV, CVS ve kolposkopi bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada başvurudaki HPV 16 pozitifliği, smear ve biyopsi sonuçlarında ASC-US ve LSIL diyabetli hastalarda daha fazla olduğu, normal smear sonucunun diyabetli hasta grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir (61). Çalışmamızda ise HPV 16 tipinin diyabetli grup ve kontrol grubunda sırasıyla %38,9 ve %40,1 bulunmuştur ve anlamlı fark yoktur. Başvurudaki CVS sonuçlarında ASC-US diyabetik grupta %19,1, kontrol grubunda %15,6 görülmüştür, LSIL diyabetik grupta %7,2 görülürken kontrol grubunda %5,8 görülmüştür. Normal CVS sonucu da diyabetik grupta %69,7 ve kontrol grubunda

%76,2 bulunmuştur. Çalışmamızda başvurudaki CVS sonuçları açısından diyabetik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda kolposkopi bulguları için diyabetin risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapılmış ve iki grup arasındaki demografik verilerden anlamlı olarak farklı olan başvurudaki yaş, sigara, parite, ilk cinsel ilişki yaşı, eğitim ve çalışma durumu, menopoza durumu değişkenleri kovaryant olarak alınmış, transformasyon zonu tipi, atipik damarlanma ve ECC yapılma durumu bağımsız değişkenler olarak modele eklenmiştir. Kovaryant olarak ele alınan yaş artışı, sigara içmek ve düzenli bir işte çalışmamak durumu diyabet için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Bağımsız değişken olarak ele alınan transformasyon zonu tipi, atipik damarlanma ve ECC yapılma durumu analize eklendiğinde, yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda diyabetin bu bulgular için risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

Çalışmamızda diyabetik grubu kendi arasında insülin kullanan ve oral antidiyabetik kullananlar olarak alt gruba böldüğümüzde kolposkopi bulguları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. İnsülin kullanan grupta ECC yapılma oranının anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ECC ASC-H, HSIL, AGC gibi sitolojilerde, yeterli kolposkopik değerlendirilmenin yapılamadığı durumlarda, 40 yaş üstü hastalarda HPV Tip 16 ve 18 ile enfekte hastalarda önerilmektedir (62). İnsülin grubundaki 22 hastadan 19'u (%86,4) oral antidiyabetik kullanan gruptaki 130 hastadan 83'ü (%63,8) HPV 16 veya 18 pozitif idi. ECC oranının insülin grubunda daha yüksek olması hastaların başvurudaki HPV tipleri düşünüldüğünde SGO'nun 2020 teşhis ve yönetim kılavuzu ile uyumludur (63).

Literatürde Tip 2 diyabetin Tip 1 diyabet ve diyabeti olmayan grupla karşılaştırıldığında serviks kanserinde daha kötü prognoza ve daha düşük sağkalıma neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (64), çalışmamızda insülin kullanan hastaların tümünün diyabet tipleri bilinmemesi çalışmamız açısından teknik bir yetersizliktir ve bu konuda yorum yapılamamaktadır. İnsülin kullanan diyabetik hastalar ile oral antidiyabetik kullanan diyabetik hastalar arasında kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsi sonuçları arasında fark izlenmemiştir.

Oral antidiyabetik kullanan 130 hastalık grupta 114 (%87,7) hastanın en az bir ilacı metformin idi. Metformin diyabette sıkça kullanılan bir ilaçtır ve hücrede AMPK/p53 ve PI3K/AKT/mTOR gibi apoptotik sinyal yollarını uyarak kanser riskini azalttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda over, endometrium ve serviks kanserinde hücre proliferasyonu, metastaz, anjiogenez üzerinde inhibe edici etkileri gösterilmiştir (65). Çalışmadaki çoğu hasta metformin ile kan şekeri kontrolü sağladığı için ve metforminin koruyucu etkileri göz önünde bulundurulduğunda iki grup arası fark bulunmaması normal karşılanabilir.

Çalışmamızda diyabetik hastalar sadece diyabetik; diyabet ve hipertansiyon veya diyabet, hipertansiyon ve dislipidemisi olanlar şeklinde iki alt gruba ayrılmış ve incelenmiştir. Bu iki grup arasında kolposkopik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Metabolik sendromun HPV persistansını arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (4) ancak metabolik sendrom şartlarını yerine getiren hastalardan 12. Ay kontrolüne gelen hasta sayısı az olduğundan çalışmamızda bu konu hakkında yorum yapılamamaktadır.

Sonuç olarak diyabetik hastalarda ek hastalığı olmayan grupla arasında kolposkopi bulguları açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Diyabetin serviks kanserindeki kötü prognoz etkisi düşünüldüğünde diyabetin premalign lezyonlar üzerinde etkisi olma ihtimali yüksektir. Bu konu hakkında fizik muayene, patolojik tanı yöntemleri ve laboratuvar bulguları hakkında ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Yüksek Risk HPV pozitifliği olan 152 diyabet hastası ve Yüksek Riskli HPV pozitifliği dışında ek hastalığı olmayan 538 kontrol hastası olmak üzere toplam 690 kolposkopi yapılan hasta dahil edildi.

Diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması, sigara kullanma süresi ve paritesi, menopozda olan hasta oranı, kontrol grubuna göre yüksek, ilk cinsel ilişki yaşı, yükseköğrenim alan hasta oranı, bir işte çalışma oranı, düşük olarak bulundu.

Kontrol grubunda yeterli kolposkopik değerlendirme oranı diyabet grubuna göre daha yüksekti. Diyabetik grupta tip 3 transformasyon zonu ve atipik damarlanma daha fazla görülmekteydi ve diyabetik grupta ECC yapılma oranı daha yüksekti.

İki grup arasında vajinit bulguları, aseto beyaz alan tutulumu, lökoplaki, punktuasyon, mozaisizm, manşet bulgusu, tepe sırt bulgusu, sınır içi sınır bulgusu, paçavra bulgusu, birden çok patolojik bulgunun bir arada olması, alınan biyopsi sayısı ve biyopsi sonucu arasında anlamlı fark bulunmadı.

12. ay HPV sonucu ve 12. Ay HPV sonucu pozitif ise HPV tipinin ilk başvuru tipiyle farkı arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların demografik verileri ve mevcut risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve diyabetin kolposkopi bulgularında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görüldü.

7. KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71 (3):209-49.
2. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35 (2):166-74.
3. Abu-Ashour W, Twells L, Valcour J, Randell A, Donnan J, Howse P, et al. The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5 (1):e000336.
4. Huang X, Zhao Q, Yang P, Li Y, Yuan H, Wu L, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Cervical Human Papillomavirus Incident and Persistent Infection. *Medicine (Baltimore).* 2016;95 (9):e2905.
5. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7 (5):e330-41.
6. Pathology ASCC, Mayeaux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas*: Wolters Kluwer Health; 2011.
7. Creasman WT. Chapter 1 - Preinvasive Disease of the Cervix. In: Di Saia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical Gynecologic Oncology (Eighth Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2012. p. 1-30.e6.
8. Kurman RJ, Fu YS. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth Edition.* 1995. 365 p.
9. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer.* 2004;110 (6):907-13.
10. Symonds IM, Arulkumaran S. *Essential Obstetrics and Gynaecology*: Elsevier; 2020.
11. Atasü T. AK. *Jinekolojik Onkoloji.* 2 ed1999.
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370 (9590):890-907.
13. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes*: Springer; 2015.

14. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136 (10):1266-97.
15. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70 (5):321-46.
16. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189 (1):12-9.
17. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, 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):1481-95.
18. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22 (11):1931-43.
19. Tekalegn Y, Sahiledengle B, Woldeyohannes D, Atlaw D, Degno S, Desta F, et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Womens Health (Lond).* 2022;18:17455065221075904.
20. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003 (31):41-6.
21. Yoo W, Kim S, Huh WK, Dilley S, Coughlin SS, Partridge EE, et al. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PLoS One.* 2017;12 (2):e0172548.
22. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier P-P, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable Risk Factors Associated with Clearance of Type-Specific Cervical Human Papillomavirus Infections in a Cohort of University Students. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2005;14 (5):1149-56.
23. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41 (11):660-4.
24. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003 (31):3-13.
25. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol.* 2004;78 (21):11451-60.

26. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132 (2):277-84.
27. TC.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı 2018 [
28. Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, Sreedevi Amma N, Parkin DM, Nair MK. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *Int J Cancer*. 1999;80 (1):161-3.
29. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol*. 2016;128 (4):e111-e30.
30. Marcus JZ, Cason P, Downs LSJ, Einstein MH, Flowers L. The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force Endorsement and Opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2021;25 (3):187-91.
31. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022.
32. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25 (9):1551-6.
33. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28 (2):169-80.
34. Organization WH. Classification of diabetes mellitus. 2019.
35. ÇOLAK GBR. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29.
36. Kumar PJ. 23- Diabetes Mellitus. 10 ed. Adam Feather DR, Mona Waterhouse, editor: Elsevier; 2021.
37. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33 (7):1674-85.
38. McDermott MT, Trujillo JM. Diabetes Secrets: Elsevier - Health Sciences Division; 2022. 104 p.
39. Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA. Comprehensive Gynecology: Elsevier Health Sciences; 2022.
40. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24 (2):102-31.

41. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dunder S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 2018;142 (9):1952-8.
42. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends. *International Journal of Cancer*. 2017;141 (10):1997-2001.
43. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8 (2):e191-e203.
44. Fatih KARA BK. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2021.
45. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019;69 (3):184-210.
46. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization. 2020.
47. Özgül N. Türkiye’de 1. Basamakta Servikal Kanser Taramaları. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. 2019.
48. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. Türkiye İstatistik Kurumu 2020.
49. Doğum İstatistikleri, 2021. Türkiye İstatistik Kurumu; 2022.
50. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2019.
51. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine*. 2017;56 (2):231-9.
52. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med*. 2015;66:297-309.
53. Vrachnis N, Iavazzo C, Iliodromiti Z, Sifakis S, Alexandrou A, Siristatidis C, et al. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293 (2):239-46.
54. Bhatia D, Sutradhar R, Austin PC, Giannakeas V, Jaakkimainen L, Paszat LF, et al. Periodic screening for breast and cervical cancer in women with diabetes: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control*. 2022;33 (2):249-59.
55. Miller EA, Pinsky PF. Cervical cancer screening and predictors of screening by diabetes status. *Cancer Causes Control*. 2022;33 (10):1305-12.

56. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96 (40):e7981.
57. Kuo HY, Lin ZZ, Kuo R, Shau WY, Lai CL, Yang YY, et al. The Prognostic Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Early Cervical Cancer in Asia. *Oncologist*. 2015;20 (9):1051-7.
58. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012.
59. Yue C, Zhang C, Ying C, Jiang H. Diabetes associated with cervical carcinoma among high-risk HPV-infected patients with cytologically diagnosed high grade squamous intraepithelial lesion. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:993785.
60. Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, Nelson TM, Rath JM, Glover ED, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *Bjog*. 2020;127 (2):182-92.
61. Turhan Cakir A, Sel G, Balci S, Harma M, Harma MI. Evaluation of HPV, smear and colposcopy results in patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16 (1):102335.
62. Massad LS, Perkins RB, Naresh A, Nelson EL, Spiryda L, Gecci KS, et al. Colposcopy Standards: Guidelines for Endocervical Curettage at Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2023;27 (1):97-101.
63. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol*. 2020;135 (4):869-78.
64. Gillani SW, Zaghloul HA, Ansari IA, Abdul MIM, Sulaiman SAS, Baig MR, et al. Multivariate Analysis on the Effects of Diabetes and related Clinical Parameters on Cervical Cancer Survival Probability. *Sci Rep*. 2019;9 (1):1084.
65. Chen YH, Yang SF, Yang CK, Tsai HD, Chen TH, Chou MC, et al. Metformin induces apoptosis and inhibits migration by activating the AMPK/p53 axis and suppressing PI3K/AKT signaling in human cervical cancer cells. *Mol Med Rep*. 2021;23 (1).