



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**HPV ENFEKSİYONU VE SERVİKAL DİSPLAZİ OLGULARINDA
SERUM VE VAJİNAL SIVIDA SLPİ (SEKRETUAR LÖKOSİT
PEPTİDAZ İNHİBİTÖRÜ) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceylan AYDIN

İSTANBUL

2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**HPV ENFEKSİYONU VE SERVİKAL DİSPLAZİ OLGULARINDA
SERUM VE VAJİNAL SIVIDA SLPİ (SEKRETUAR LÖKOSİT
PEPTİDAZ İNHİBİTÖRÜ) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceylan AYDIN

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL

İSTANBUL

2024

TEŞEKKÜR

Hem Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi hem de Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'ndeki asistanlık sürecimde deteğini verehberliğini her zaman hissettiğim eğitim sorumlumuz ve program yöneticimiz olan Doç. Dr. İbrahim Polat'a,

Hekimliği, cerrahi misyonu ve bilimselliği ile bizlere örnek olan, her zaman yol gösteren, tez sürecim boyunca tecrübe ve bilgi birikimi ile bana destek olan değerli tez hocam Doç. Dr. Nilüfer Çetinkaya Kocadal'a,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bizlere her zaman rehberlik eden, güveni ve sabrı ile cerrahi eğitimimiz konusunda bizlere destek olan, bizleri cesaretlendiren Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e,

Uzmanlık eğitimi sürecimizde sonsuz desteklerini, alanlarında engin bilgi ve birikimlerini her zaman bizlerle paylaşan değerli hocalarımız Prof. Dr. İsmet Alkış, Prof. Dr. Banu Pakizer Kılıçoğlu Dane, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Hakan Erenel, Doç. Dr. Barış Kaya, Doç. Dr. İlkbal Temel Yüksel ve tüm uzman abi ve ablalarım,

Hayatım boyunca desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen, sevgilerinden güç aldığım, emek ve fedakarlıklarıyla bu günümün en büyük mimarları olan annem Emine Aydın ve babam Metin Aydın'a, sevgili kardeşlerim Ceren Aydın ve Metin Caner Aydın'a,

Asistanlık süreci zorluğunu hep beraber sırtladığımız, herbiriyle çalışmaktan çok keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarıma ve iyiki tanıdığım canım eşkıdemlerime En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ceylan AYDIN

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda HPV pozitif ve servikal displazi tanılı hastalarda serum ve vajinal sıvı SLPI protein düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirilerek HPV enfeksiyonu ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Jinekoonkoloji kliniğinde yüksek riskli hpv enfeksiyonu ve servikal displazi nedeniyle takip edilen ve kolposkopi yapılan, 30-65 yaş aralığındaki kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise aynı yaştaki sitoloji negatif ve HPV negatif sağlıklı kadınlar dahil edilmiştir. Kolposkopik muayene öncesinde serum fizyolojik solüsyonu kullanılarak servikovajinal lavaj ile 5 ml sıvı örneği ve 5 ml biyokimya tüpüne kan örneği alınmıştır. Yüksek riskli HPV tipi, servikal sitoloji sonucu, kolposkopik değerlendirme ve biyopsi sonucu, servikal SLPI düzeyleri, yapılacak ise LEEP-Konizasyon materyalinin patolojik sonucu verileri toplanmıştır. Çalışmada; (1) HPV Tip 16-18 (+) ve servikal sitolojisi ASCUS, (2) HPV Tip 16-18 (+) ve servikal sitoloji normal, (3) Yüksek riskli HPV Tip non-16-18 (+) ve servikal sitolojisi ASCUS, (4) En az 2 yıl persiste eden yüksek riskli HPV Tip non-16-18 (+) ve servikal sitoloji normal, (5)Yüksek riskli HPV tipinden ve servikal sitoloji sonucundan bağımsız olarak servikal displazi (CIN 2/3) tanılı olgular, (6)Yüksek riskli HPV testi (-) sitoloji normal (kontrol grubu) olarak toplam 6 grupta toplamda 128 olgu incelenmiştir. Servikovajinal sıvı ve kan SLPI düzeyleri ELİSA yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular : Servikovajinal sıvıda ortalama SLPI düzeyleri HPV ve sitolojiden bağımsız olarak kontrol grubunda 1981ng/ml, CIN1 grubunda 2059,7ng/ml, CIN 2/3 grubunda 2178,2ng/ml olarak bulunmuştur. Servikovajinal sıvıda SLPI düzeyleri CIN 2/3 grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0.05$).

Sonuç: SLPI servikal mukozada bölgesel bağışıklık reaksiyonunu belirleyen önemli immünomodülatör proteinlerden biri olarak görünmektedir. Artmış servikal mukus SLPI düzeyleri eşlik eden yüksek dereceli servikal displazi varlığı ile ilişkilidir. Vajinal sıvıda artmış SLPI seviyelerinin klinik öneminin anlaşılması ve displazi gelişiminde SLPI rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sekretuar Lökosit Peptidaz İnhibitörü (SLPI), Human Papilloma Virus (HPV), Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN), Servikal Displazi

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to evaluate serum and vaginal fluid SLPI protein levels in HPV positive patients with cervical dysplasia by ELISA method and to investigate the relationship with HPV infection.

Materials and Methods: Women between the ages of 30-65 who were followed up in the gynecooncology clinic for high-risk HPV infection and cervical dysplasia and underwent colposcopy were included in the study. The control group included cytology-negative and HPV-negative healthy women of the same age. Before colposcopic examination, 5 ml of fluid sample was collected by cervicovaginal lavage using saline solution and 5 ml of blood sample was collected. Data on high-risk HPV type, cervical cytology result, colposcopic evaluation and biopsy result, cervical SLPI levels, and pathological result of LEEP-Conization material were collected. In the study; (1) HPV Type 16-18 (+) and cervical cytology ASCUS, (2) HPV Type 16-18 (+) and normal cervical cytology, (3) High-risk HPV Type non-16-18 (+) and cervical cytology ASCUS, (4) High-risk HPV Type non-16-18 (+) and normal cervical cytology persisting for at least 2 years, (5) Cervical dysplasia (CIN 2/3) diagnosed cases regardless of high-risk HPV type and cervical cytology result, (6) High-risk HPV test negative and cytology normal (control group), a total of 128 cases in 6 groups were analyzed. Cervicovaginal fluid and blood SLPI levels were analyzed using ELISA method.

Results: Mean SLPI levels in cervicovaginal fluid were found to be 1981ng/ml in the control group, 2059.7ng/ml in the CIN1 group and 2178.2ng/ml in the CIN 2/3 group, independent of HPV and cytology. SLPI levels in cervicovaginal fluid were significantly higher in the CIN 2/3 group compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: SLPI appears to be one of the important immunomodulatory proteins that determine the regional immune reaction in the cervical mucosa. Increased cervical mucus SLPI levels are associated with the presence of concomitant high-grade cervical dysplasia. Large-scale prospective studies are needed to understand the clinical significance of increased SLPI levels in vaginal fluid and to fully understand the role of SLPI in the development of dysplasia.

Keywords: Secretory Leukocyte Peptidase Inhibitor (SLPI), Human Papilloma Virus (HPV), Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), Cervical Dysplasia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ.....	36
KAYNAKÇA.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bethesda Sınıflaması

Tablo 2. Kolposkopik Bulguların Sınıflandırılması

Tablo 3. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 4. Gruplar arası Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 5. Gruplar arası SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 6. Hasta Gruplarından CIN 2/3 Grubunun Alt Gruplarına Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 7. HPV Tiplerine Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 8. Sitoloji Sonuçlarına Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 9. Servikal Biyopsi Sonuçlarına Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serviks uteri – skuamokolumnar bileşke- transformasyon zonu

Şekil 2. Transformasyon Zonu Tipleri

Şekil 3. HPV Enfeksiyonun Seyri, CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Şekil 4. Türkiye HPV Bazlı Tarama

Şekil 5. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) olarak isimlendirilen serviks kanseri oluşumu sırasında histolojik değerlendirmeler

Şekil 6. Asetowhite alan

Şekil 7. Schiller testi pozitifliği

Şekil 8. LEEP

Şekil 9. CIN 1 Yönetimi

Şekil 10. CIN 1 Yönetimi (ASC-H sonrası)

Şekil 11. CIN 1 Yönetimi (HSIL sonrası)

Şekil 12. CIN 2/3 Yönetimi (Gebeler ve 21-24 yaş hariç)

Şekil 13. CIN 2/3 Yönetimi (eksizyonel prosedür sonrası gebelik durumunda ortaya çıkabilecek riskleri almak istemeyen ve 21-24 yaş)

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SLPI Sekretuar Lökosit Peptidaz İnhibitörü

HPV Human Papilloma Virus

TZ Transformasyon Zonu

ASC-H Atipik Skuamöz Hücreler (HSIL 'ın Dışlanamadığı)

ASCUS Atipik Skuamöz Hücreler (Önemi Bilinmeyen)

CIN Servikal İntraepitelyal Neoplazi

ECC Endoservikal Küretaj

LSIL Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

HSIL Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

KETEM Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi

LAST The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project

ACS American Cancer Society

ASCCP American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

LEEP Loop Electrosurgical Excision Procedure

NILM Negatif İntraepitelyal Lezyon/Malignite

$\bar{\chi}$ Aritmetik ortalama

χ^2 Ki-kare testi

p Anlamlılık değeri

Ss Standart sapma

Sd Serbestlik derecesi

% Yüzde

1. GİRİŞ

Serviks kanseri güncel istatistiklere göre gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda rastlanan en sık ikinci malignitedir². Serviks kanseri ve kanser öncülü lezyonlara 15 yüksek riskli hpv tipinden birinin persiste enfeksiyonu sebep gösterilmiştir. Serviks kanseri vakalarının %71 ini HPV16 ve HPV18 oluştururken, HPV 31, 33, 45, 52, 58 tipleri ise vakaların %19 unu oluşturmaktadır. Persiste HPV enfeksiyonu 6-12 ay sonra tekrarlanan örneklemede aynı tipe özgü HPV DNA'nın varlığıyla gösterilmektedir. Tüm HPV enfeksiyonların yalnızca onda birinde HPV persiste hale gelerek prekanseröz lezyonların gelişimine neden olmaktadır³.

Displazi olarak da adlandırılan servikal preinvaziv-prekanseröz lezyonlar kanser oluşumundan çok önce servikal biyopsi örneğinin mikroskopik olarak incelenmesi ile tanılabilmektedir. Bu amaçla ulusal ve uluslararası platformlarda 30-65 yaş arası kadınlar servikal HPV testi ve servikal sitoloji testi ile taranmaktadır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonu saptananlar hpv tipi ve sitoloji sonuçlarına göre servikal konizasyon ya da LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) işlemi ile cerrahi olarak eksizyon yapılarak servikal kanser gelişiminin erken tanı ve tedavisi amaçlanmaktadır. HPV enfeksiyonunun persiste olması, servikal displazi ve servikal kanser gelişiminde en önemli faktör lokal immun yanıttır.

Sekretuar lökosit peptidaz inhibitörü (SLPİ) akciğer alveolü, intestinal ve genital sistemlerde bulunan mukozal bir proteindir. Mukozal yüzeylerde antimikrobial, antiinflamatuvar ve antiproteaz etkilerin inhibisyonunda rol almaktadır⁴. Lipopolisakkaritler ve proinflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenen enflamasyonda yüksek oranda bulunduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda SLPİ HPV enfeksiyonunun hedef hücreleri olan keratinositlerden salgılanarak servikal mukozal immunitiyi desteklediği gösterilmiştir⁵. Ancak hpv tipleri ve displazi gruplarıyla ilişkilendirilmiş bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatür incelendiğinde çalışmaların immunhistokimyasal olarak dokuda ya da ELİSA yöntemi ile servikovajinal sıvıda ve serumda yapıldığı görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda araştırmamızda HPV pozitif ve servikal displazi tanılı hastalarda serum ve vajinal sıvı SLPİ protein düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirilerek HPV enfeksiyonu ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma sonuçlarıyla HPV persistansı ile ilişkisinin tespiti ve SLPİ düzeyinin servikal displazi ve kanseri öngörmede

kullanılması, genital HPV testinin yanında tarama testlerine dahil edilmesi açısından literatüre katkısı olacağı öngörüldü.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Anatomisi ve Histopatolojisi

2.1.1 Serviksin anatomisi

Serviks, uterusun en alt kısmını oluşturur. Fibromuskuler yapıdadır ve uzunluğu 3 ile 4 cm, genişliği 1 ile 3 cm arasındadır ⁶. Serviksin vajinaya uzanan kısmı, porsiyö vajinalis, vajinal fornikslerle çevrili kısımdır. Porsiyö supravajinalis ise posterior peritonla çevrili kısımdır⁷. Porsiyö vajinalis external os ile vajene açılır, porsiyö supravajinalis ise internal os ile uterin kaviteye açılır. Servikal kanal her iki ostiumun arasında kalan bölgeyi ifade eder ve endoservikal mukoza ile kaplıdır. Eksternal ostiumun ektoserviks başlar ⁶.

Serviksin kanlanması, internal iliak arterden köken alan uterina arterin servikal ve vajinal dalları ile olur. Servikal dallar serviksin saat 3 ve 9 hizasından seyreder. Venöz damarlar ise arterlere paralel seyreder ve hipogastrik venöz pleksusa dökülür⁸.

Serviksin ön ve ön-yan duvarlarındaki drenajı sağlayan lenfatik damarlar; uterin arterin yanındaki lenf nodlarına, sonra eksternal iliak lenf nodlarına oradan da paraaortik lenf nodlarına dökülürler. Arka ve arka-yan duvarın drenajını sağlayan lenfatik damarlar ise internal iliak lenf noduna oradan da paraaortik lenf noduna dökülür. Serviksin arka kısmı ayrıca obturator ve presekal lenf nodlarına drene olur⁶

Endoserviks zengin bir nöral innervasyona sahip iken ektoserviks zayıf bir nöral innervasyona sahiptir. Endoserviks, sakral 2-3 ten köken alan parasempatik sinirlerle uyarılır⁷.

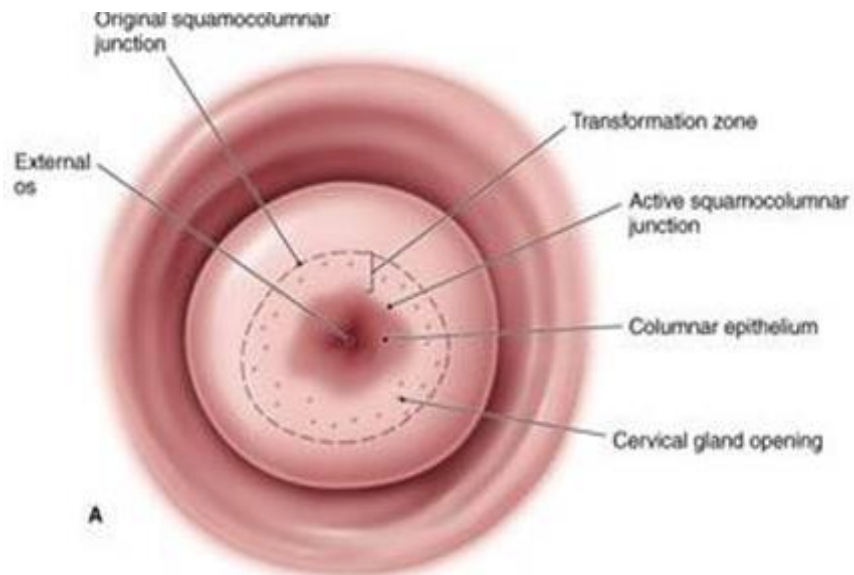
2.1.2 Serviksin Histopatolojisi

Ektoserviks çok katlı non keratinize yassı epitelle döşelidir. Östrojen hormonu skuamöz epitelin matürasyonu, proliferasyonu ve deskuamasyonundan sorumludur. Bu nedenle postmenopozal kadınlarda hücreler parabazal seviyeden fazla matüre olamaz ve buna bağlı olarak epiderm incelik ve atrofikleşir. Ektoserviksin epitel 4 katmandan oluşur. Bunlar bazal tabaka, parabazal tabaka, orta tabaka ve süperfisyal tabaka olup süperfisyal tabakadan dökülen hücrelerin incelenmesi pap-smear testinin temelini oluşturur⁹.

Endoservikal kanal kolumnar epitel ile örtülüdür. Kolumnar epitel ektoservikse doğru protrude olarak papiller bi yapı oluşturur ve mukus sekresyonu ile görevlidir. Mukus sekresyonu miktarı ve kıvamı östrojen hormonu ile düzenlenir. Mukus sayesinde cinsel ilişkide vajinanın kayganlığını sağlar ve patojenlerin serviksten uterin kaviteye geçmesini önleyen bi bariyer oluşturur. Ovulasyon sonrasında mukus oldukça yoğunlaşır ve asiditesi artarak, spermin kaviteye geçişini zorlaştırır. Ektoserviks glikojen yönünden zengindir, bu sebeple lügol ile boyanır. Endoserviks ise glikojen miktarı az olduğundan lügol ile boyanmaz¹⁰. Kolumnar epitelin ektoserviksin skuamoz epiteli ile karşılaştığı yere skuamokolumnar bileşke (SKB) adı verilir (Şekil 1). Menarş öncesinde skuamokolumnar bileşke eksternal osa yakinken, reproduktif dönemde östrojen etkisiyle serviksin genişlemesi ve servikal kanalın uzamasıyla endoserviksten ektoservikse doğru ilerler, bu durum ektopi olarak adlandırılır⁶.

Zamanla serviksin büyümesiyle birlikte orijinal skuamokolumnar bileşke ektoservikse doğru kayar. Reprodüktif dönemde östrojenin vajende oluşturduğu asidite sebebiyle skuamoz metaplazi gerçekleşir ve fizyolojik skuamokolumnar bileşke oluşur. Yaş, hormon seviyesi,oral kontraseptif kullanımı, gravida ve doğum travması gibi nedenlerle değişiklik gösterir¹¹.

Orjinal ve fizyolojik skuamokolumnar bileşke arasında kalan değişim alanına transformasyon zonu denir (şekil 1). Bu bölge servikte meydana gelen serviksin preinvaziv ve invaziv lezyonlarının en sık görüldüğü eski ve yeni metaplazi alanlarının birleşim alanıdır¹².



Şekil 1: Serviks uteri – Skuamokolumnar bileşke - Transformasyon zonu¹³

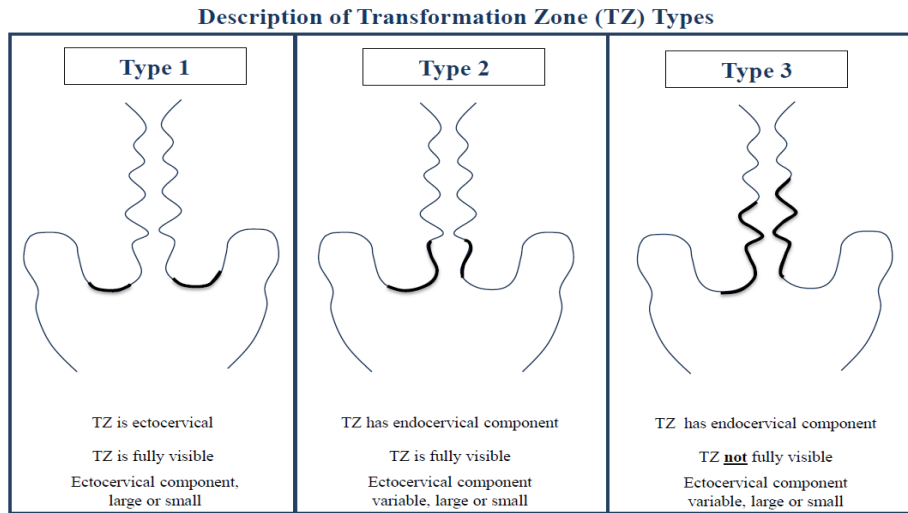
Reproduktif dönemde skuamöz metaplazi devamlılık gösterdiğinden transformasyon zonu yoğun mitoz meydana gelmesi nedeniyle karsinojenik etkilere açıktır. HPV gibi çeşitli onkojenlere maruz kalması servikal intraepitelyal neoplazi gelişmesinde önemlidir¹⁴.

Skuamöz metaplazi geri dönüşümsüzdür. Metaplazi farklı alanlarda farklı hızlarda oluşur ve bu da kolumnar epitel içerisinde metaplastik epitel adaları oluşturur. İmmatür metaplastik hücreler yeni bileşkeye bitişik görülürken matür metaplastik hücreler orijinal bileşkeye yakın görülür. İmmatür metaplastik hücreler onkojenik HPV tipleriyle enfekte olduğunda hücresel atipi görülür. Hücrelerin çekirdek, şekil, büyüklük, kromozom içeriği ve epitel diferansiyasyonu açısından farklılar göstermesi atipik metaplastik epitel oluşumu lehine bulgulardır. Bu hücrelerin proliferasyonundaki artış anormal displastik epitel oluşumuna neden olabilir. Bu durum normale dönebilirken, displazi persiste olabilir veya invaziv kanser gelişebilir¹¹.

Reproduktif dönemde transformasyon zonu ektoservikse kaymışken, menapozal döneme yaklaştıkça yeniden servikal kanala doğru yer değiştirir. Transformasyon zonunda mitototik aktivite yüksektir. Karsinojenik ve mutajenik etkilere maruz kalması nedeniyle servikal neoplazilerin çoğu transformasyon zonunda bileşke etrafında görülmektedir. Bu nedenle kolposkopi sırasında bu alana önem verilmektedir¹⁵.

TZ, skuamokolumnar bileşkenin üst sınırının tamamının veya bir kısmının görünürlüğüne göre 3 tip olarak sınıflandırılmıştır (şekil 2).

- Tip I – tüm üst sınır dahil tüm TZ ektoservikaldir
- Tip 2 – TZ'nin üst sınırı kanalda kısmen veya tamamen görülebilir ve 360 derece civarında tamamen görülebilir
- Tip 3 – TZ'nin üst sınırının bir kısmı veya tamamı kanalda görülemez. Tip 3
- TZ'de dış sınır ektoservikte, kanalda görülebilir veya görünmeyebilir.



Şekil 2: Transformasyon Zonu Tipleri ¹⁶

2.2. Serviks Kanseri Risk Faktörleri

Tarama yoluyla en çok önlenabilir kanserlerden biri olmasına rağmen 20 ila 39 yaş arası kadınlarda kanserden ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir ¹⁷. Serviks kanserinin ulusal tarama programları kapsamında taranması, erken tanı ve tedavi imkanı sağlanması, HPV aşısının uygulanması dünya çapında eliminasyonu sağlanması adına umut vermektedir. Bu sebeple risk faktörlerinin taranması önlem ve tedavilerin planlanması önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre serviks kanserlerinin % 99.7'si HPV enfeksiyonu ile bağlantılıdır¹⁷. Diğer risk faktörleri HPV enfeksiyonuna zemin oluşturan ve persiste olmasına zemin hazırlayan durumlardır. Benzer risk faktörlerinin sebep olduğu bilinen 2 tip serviks kanseri vardır. Bunlar Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur¹⁸.

Risk faktörleri:

- HPV enfeksiyonu
- Erken yaşta doğum ve multiparite
- Riskli cinsel partner
- Erken yaşta cinsel birliktelik ve birden çok cinsel partner varlığı
- Geçirilmiş cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
- Sigara kullanmak
- Oral kontraseptif ilaç kullanımı
- İmmün supresyon (HIV enfeksiyonu, organ nakli)
- Gelir düzeyinin düşük olması

Sigaranın, uzun süre sigara kullanıldığında skuamöz hücreli kanser gelişimini %50 oranında artırdığı gözlemlenmiştir ancak adenokarsinomla bağlantısı bulunamamıştır¹⁹.

Oral kontraseptifler, kullanım süresiyle doğru orantılı olarak serviks kanser gelişimi riskini artırdığı gözlemlenmiştir²⁰.

Multiparite, gebelik sırasındaki östrojen ve progesteron artışının hpv enfeksiyonuna zemin oluşturmaları açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir²¹.

2.3. Human Papilloma Virüs ve Servikal Karsinogenez

HPV enfeksiyonu, serviks kanserinin ana risk faktörüdür. Papovaviridae ailesinden; 55 nm çapında, zarfsız, çift sarmallı sirküler DNA yapısındadır. Genomu 3 fonksiyonel bölgeden oluşur. Birinci bölge, kodlanmayan, kontrol bölgesidir ve virüsün varyasyonlarıyla ilişkilidir. İkinci bölge, erken proteinlerin kodlandığı bölgedir ve Virüsün replikasyonu ve onkojenitesinden sorumlu olan E1, E2, E4, E6 ve E7 proteinlerini içerir. Üçüncü bölge ise viral kapsidin yapısal proteinleri olan L1 ve L2'nin kodlandığı bölgedir^{3,22}.

HPV'nin 200'den fazla genotipi vardır. Derinin bazal membranını tutan kutanöz tip ve mukozayı tutan mukozal tip olarak 2 gruba ayrılırlar. Servikal kanser ya da pekanseröz lezyonlara neden olan HPV tipleri ise düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırılır³.

Düşük riskli HPV tipleri: HPV 6, 11, 42, 43, 44

Yüksek riskli HPV tipleri: HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70

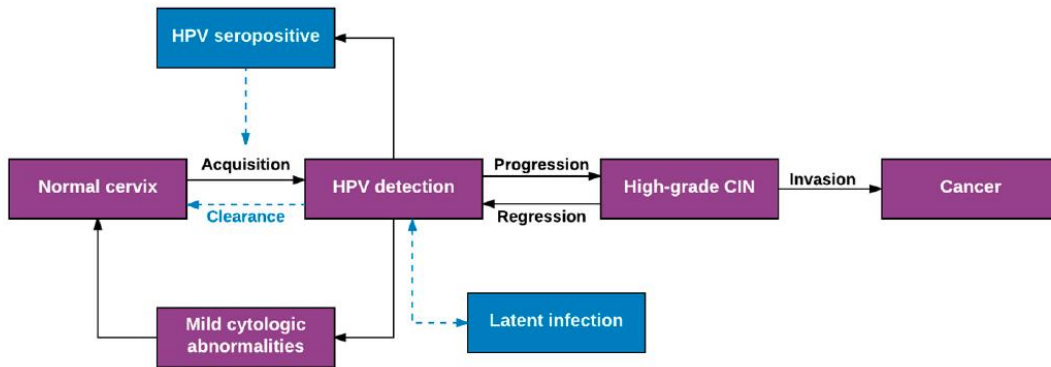
HPV, servikal skuamöz hücreli kanserlerin %99.7'sinde izole edilmiş ve vakaların %50 sinde HPV tip 16'ya rastlanırken, %25-30'unda HPV tip 18, 31 ve 45 bulunmuştur³

HPV konak hücrede onkojenik proteinler olan E6 ve E7 transkripsiyonu ile tümör supresör genlerin, siklinlerin ve siklin bağımlı kinazların inaktivasyonuna sebep olur. E6 ile parçalanma başlar, sonucunda hücre siklusunun ilerlemesi bozulur, tümöral hücreler gelişmeye başlar. Yüksek riskli HPV tiplerinde E6'nın p53'e ve E7'nin pRB'ye afinitesi daha fazladır. Bu durum hücrelerin proliferasyon hızını ve genomik instabilitesini artırır. Sonuç olarak, daha çok DNA hasarı ve daha çok mutasyona sekonder kanser hücrelerinin gelişmesine neden olur. HPV ile enfekte hücreler genişlemiş, poligonal, geniş sitoplazmik vakuoller içeren, küçülmüş nükleuslu koilositlere dönüşürler^{3,23}.

HPV enfeksiyonu bulaştıktan sonra 3 durumda kendini gösterebilir.

1. HPV-6 ve HPV-11 anogenital siğiller ile ilişkilidir ve semptom vermezler. Kendiliğinden geçebildiği gibi sayısı ve büyüklüğü artabilir. Tedavi seçenekleri olarak ablasyon, eksizyon ya da topikal ajanlar kullanılabilir
2. HPV DNA pozitif bulunan kadınların %10 unda servikal epitelin sitolojisi normaldir, Latent ya da inaktif enfeksiyon dönemi olarak servikal epitelde bulgu vermeden kalabilir.
3. Aktif enfeksiyon; yüksek riskli HPV tipleri penil, üretral, vajinal, servikal, vulvar neoplazilere neden olabilir. Onkojenik HPV tipleri immatür skuamöz hücrelere yani transformasyon zonuna afinite gösterirler ^{3,24}.

Yeni HPV enfeksiyonu %90 hastada 1-2 yıl içinde kendiliğinden kaybolabilir, buna viral klirens denir. Bu durum immün sistemin enfeksiyon üzerindeki baskısı ile latent enfeksiyon varlığını da gösterebilir. Bu nedenle tek başına HPV pozitifliği tespit edilebilir ve servikal prekanseröz lezyon gelişimine sebep olabilir²⁵(şekil 3).



Şekil 3: HPV Enfeksiyonun Seyri, CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi²⁵

2.4. Pap Smear Testi

Serviks kanseri Dünya Sağlık Örgütü tarafından “önlenebilen bir ölüm nedeni” olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde uygulanan Ulusal Kanser Tarama Programı uyarınca, tarama standartlarımız doğrultusunda 30-65 yaş aralığındaki kadınlara her 5 yılda bir HPV ve Pap Testi uygulanmaktadır. Tarama programı ile serviks kanseri açısından riskli hastaların saptanması, kolposkopiye yönlendirilmesi, preinvaziv ve invaziv lezyonların saptanması ve tedavisinin planlanması amaçlanmaktadır.

Papanicolau (Pap) smear testi basit, ağrısızdır. Serviksten dökülen hücrelerin sitolojik yapılarının değerlendirilmesi temeline dayanır. Jinekolojik muayene sırasında

bir fırça yardımı ile skuamokolumnar bileşkeyi de kapsayacak şekilde servikal ostan dairesel sürüntü alınır ve hücresel değişimleri incelenir. Adını 1942 yılında keşfini yapan George Papanicolaou dan almıştır. Servikal kanser taramasında en ucuz ve en basit yöntem asetik asitle vizüel inspeksiyon olup spesifitesi %82 ve sensitivitesi %84 olarak bulunmuştur. Papanicolaou (Pap) smear ya da sıvı bazlı servikal sitoloji testi 60 yıldan fazladır servikal kanser taramasında kullanılmakta olup basit ve düşük maliyetli yöntemlerdir. Servikal sitoloji testlerinin sensitivitesi %78 spesifitesi ise %68 olarak bulunmuştur²⁶.

Sitolojik taramada konvansiyonel ve sıvı bazlı olmak üzere iki yöntem kullanılır. Konvansiyonel pap testi; serviksin dış yüzeyinden alınan hücrelerin cam bir lam üzerine yayılması ve fiksasyon sonrası sitolojik incelemeye gönderilmesi şeklindedir. Sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksektir ve ucuzdur. Son yıllarda konvansiyonel sitolojiye alternatif olarak sıvı bazlı sitoloji sistemleri kullanılmaktadır. Burada toplanan hücreler cam bir lam üzerine değil, özel kimyasallar içeren bir kap içerisine konulmaktadır. Bu kimyasallar mikroskopik görüntünün kalitesini bozan mukus, kan ve lökosit gibi hücreleri temizlemektedir. Bu nedenle, sıvı bazlı sitoloji ile alınan örneklerin mikroskopik görüntüleri çok daha net ve daha kolay yorumlanabilir örneklerdir. Bu sayede yetersiz örneklerin azaldığı, prekanseröz lezyonların yakalanmasının yani testin spesifitesinin arttığı saptanmıştır²⁶.

Serviks kanserinde tarama; yıllar içerisinde hastalığın doğal seyrinin anlaşılmasıyla yüksek riskli HPV tiplerinin taranmasına evrilmiştir. HPV enfeksiyonu çoğunlukla zaman içerisinde regrese olurken, bir kısmı da persistans göstererek CIN 2 ya da 3 lezyonlara neden olmaktadır. CIN 3 lezyonların yaklaşık %30 'u, 30 yıldan daha uzun bir sürede invaziv karsinoma dönüşmektedir. Bu yavaş progresyon bu lezyonların daha erken tanınmasına ve erken tedavi edilmesine imkan vermektedir²⁷.

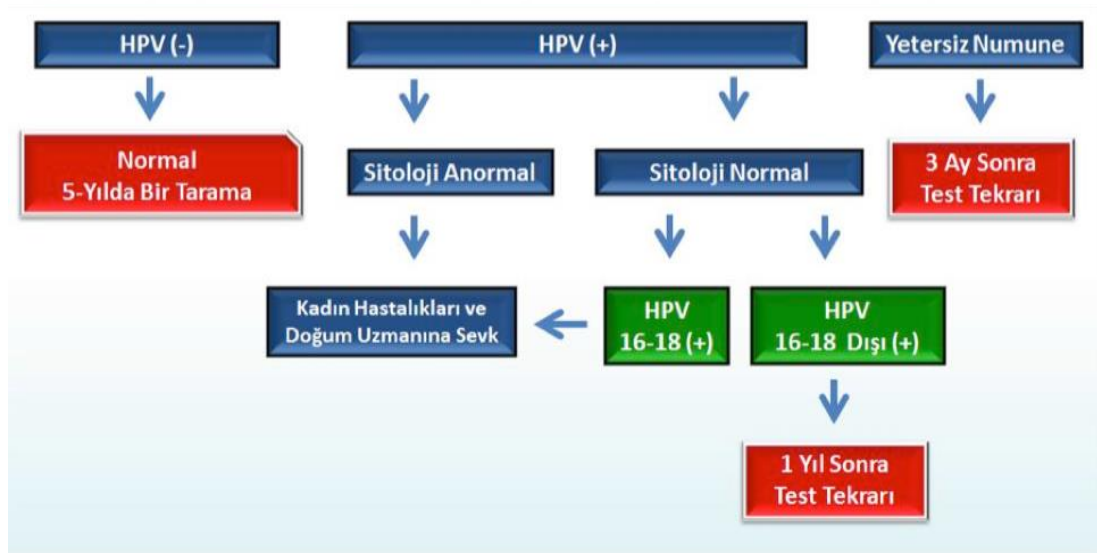
HPV testi için 3 farklı tarama stratejisi geliştirilmiştir.

- Anormal sitolojilerden hangisinin kolposkopiye refere edileceğinin tespiti için refleks test (yüksek HPV prevelansı olan toplumlarda uygundur)
- Öncelikli olarak HPV testi yapılması ve pozitif olduğu tespitinden sonra sitoloji ya da kolposkopiyle değerlendirme (düşük HPV prevelansı olan toplumlarda uygundur)
- HPV testi ve sitolojinin beraber değerlendirilmesidir. Günümüzde en yaygın kullanılan strateji birlikte değerlendirilmesidir²⁸.

2.5 Serviks Kanseri Tarama Programı

Serviks kanserinin yavaş progresyon göstermesi, preinvaziv lezyonların ucuz ve kolay tespit edilmesi, Serviks kanseri tarama programlarının uygulanması sayesinde hastalara erken tanı ve tedavi imkanı sağlanmaktadır. Her ülke kendi kanser verilerine, HPV prevalansına göre ve sağlık sistemine göre taramayı planlamaktadır.

Ulusal toplum tabanlı tarama programları Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından yürütülmektedir. 2014 yılında yenilenen şekliyle ulusal tarama planı; 30-65 yaş aralığında her kadının her 5 yılda bir HPV testi ile taranması, pozitif çıkan olguların smear ile tekrar değerlendirilmesi şeklinde planlanmıştır.



Şekil 4: Türkiye HPV Bazlı Tarama Programı²⁹

Dünya genelinde ise Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tarafından yayınlanan son kılavuza göre servikal kanser tarama programında;

- 21 yaş altına tarama önerilmemektedir.
- 21-29 yaş 3 yılda bir pap smear ile tarama,
- 30-65 yaş 3 yılda bir sitoloji veya 5 yılda bir sadece HPV testi veya 5 yılda bir hpv ve pap smear (co test) ile tarama önerilmektedir.
- 65 yaş üstünde önceki taramalarda bulgu yoksa tarama önerilmemektedir.
- Total histerektomi yapılan olgularda ise yüksek dereceli servikal prekanseröz lezyon haricinde taramanın devamı önerilmemektedir³⁰

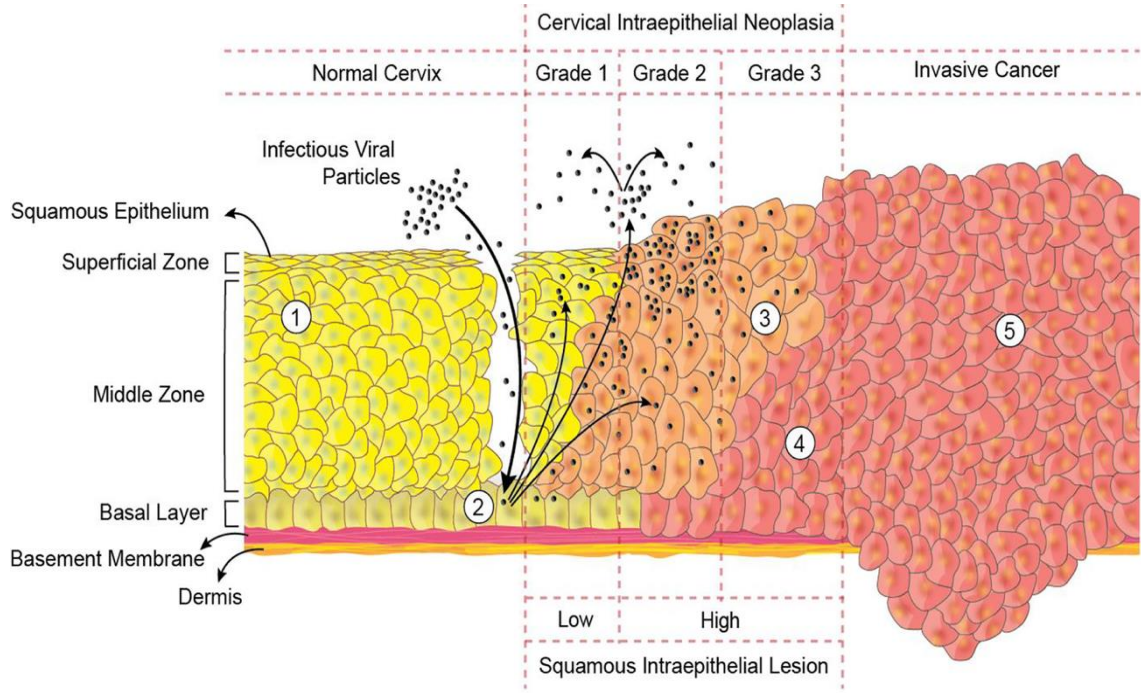
2.5. Servikal Sitoloji ve İntraepitelyal Neoplazi Terminolojisi ve Sınıflaması

HPV virüsü sık görülen bir virüs olduğu halde çoğu kadında serviks kanseri gelişmemektedir. Persiste eden HPV enfeksiyonu prekanseröz lezyonlara ve ardından serviks kanseri gelişimine sebep olmaktadır²⁸.

Transformasyon zonunda bazal hücrelerde HPV virüsü yerleşerek servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gelişimine neden olur. Bu lezyonlarda nükleer genişleme, bazal hücre proliferasyonu ve anormal mitoz izlenen atipik hücreler izlenmektedir. Bu hücrelerin epitelde bulundukları tabakalara göre CIN 1,2,3 olarak sınıflanmaktadır. Tam kat displazi ise karsinoma in situ (CIS) olarak tanımlanmıştır³¹.

- CIN 1; hafif dereceli displazide, atipik hücreler epitelin bazal membrana yakın olan alt 1/3'ünde izlenir ve sıklıkla haftalar aylar içerisinde spontan regrese olur.
- CIN 2; orta dereceli displazide; atipik hücreler epitelin alt 2/3'ünde izlenir ve %40 olgu tedavi uygulanmadan spontan regrese olabilir.
- CIN 3; ağır displazi ya da karsinoma in situda, atipik hücreler epitelin 2/3'ünden fazlasında izlenir ve invaziv karsinom prekürsörüdür. CIN 3 lezyonlarda tedavi önerilmektedir, fakat her üç olgudan biri spontan regrese olmaktadır⁷. 2012'de Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) ve Amerika Patologlar Derneği HPV'ye bağlı gelişen alt anogenital skuamöz lezyonlarının terminoloji standardizasyon projesi (LAST) kapsamında CIN 1 lezyonlar skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) olarak tanımlamaktadır. CIN 2 lezyonlar, immünohistokimyasal boyamada p16 negatif ise düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), p16 pozitif ise ya da CIN 3 lezyon ise yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak isimlendirilmektedir¹.

(ASCCP) Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği tarafından kolposkopik biyopsi sonucu CIN olan hastaların yönetimi için bir kılavuz geliştirilmiştir³².ASCCP 2020 kılavuzuna göre hastanın servikal kansere ilerleme riski yaşı ve CIN derecesi ile ilişkilidir. 25 yaşın altında serviks kanseri gelişimi riski 25 yaş ve üzerindeki hastalara kıyasla daha düşüktür. CIN 1(düşük dereceli bir displazi) lezyonlarda serviks kanseri gelişme riski düşüktür ve gerileme potansiyeli yüksektir. CIN 2/3 (yüksek dereceli displazi) lezyonlarda ise serviks kanseri gelişme riski yüksek ve gerileme ihtimali daha düşüktür³³.



Şekil 5: Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) olarak isimlendirilen serviks kanseri sırasında histolojik değerlendirmeler (1) serviksin sağlıklı skuamöz epitelinin ve (2) hücrenin çekirdeğindeki epizomal viral DNA ile insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu dahil olmak üzere kanser sırasında gözlemlenebilir değişiklikleri göstermektedir, (3) erken ve geç genleri ifade eden hücreler, (4) E6 ve E7 onkoproteinlerini aşırı eksprese eden hücreler ve (5) viral DNA'nın hücrelerin çekirdeğine tamamen entegre olduğu invaziv kanser³⁴

1941 yılından bu yana Papanicolau tarafından geliştirilen değerlendirme sistemi birçok yeni sınıflandırmaya temel olmuştur. Günümüzde kullandığımız Bethesda sisteminde, histolojik ve sitolojik verilere göre lezyonlar sınıflandırılmıştır. 2014 yılında güncellenen ve revize edilen Bethesda sistemi tablo 1 'de gösterilmiştir¹.

Tablo 1

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

Tablo 1: Bethesda Sınıflaması¹

2.6. Kolposkopi

Kolposkopi, serviksin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve şüpheli lezyonların tespit edilmesi amacıyla poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir. Anormal servikal sitoloji sonucu tespit edilen hastaların ileri değerlendirmesi gereğinde biyopsi alınarak prekanseröz lezyonların erken dönemde tespiti ve yönetimini planlamayı amaçlar³⁵.

Kolposkopi endikasyonları;

- Pap smear sonucu displazi varlığı, Atipik glandüler hücre varlığı
- Pap smear sonucu atipik ve yüksek riskli hpv pozitifliği
- Önceden tedavi edilmiş servikal lezyonu olan hastalardır
- Smear sonucu invaziv kanser şüphesi
- Fetal dönemde inutero dietilstilbestrol maruziyeti
- Postkoital kanamalar ve anormal uterin kanamalar
- Vulvar veya vajinal neoplaziler

Kolposkopik değerlendirme sırasında lezyonların kontür, renk, vasküler paternleri incelenir. Kolposkop, ışıklandırılmış binoküler bir mikroskoptur, serviksi 2-40 kat kadar büyütebilen hareketli bir düzenek üzerinde bulunur. Kolposkopi sırasında öncelikle serviks doprudan bakı ile değerlendirilir varsa anormal lezyon not edilir. Serviks %3-5'lik asetik asit solüsyonu ile yıkanarak 30-60 saniye sonrasında diplastik ve metaplastik hücreler seçilir hale gelerek beyaz renk ile boyanır. Bu hücreler büyük yoğun çekirdekli HPV ile enfekte hücrelerdir ve bu görünüme aseto-white adı verilir. Aseto-white alanlar sonrasında eski rengine dönmektedir³⁶.

Kullanılan diğer solüsyon seyreltilmiş Lugol ya da Shiller solüsyonudur. Servikte glikojen depolayan hücreler iyodu absorbe ederek koyu kahverengi renk alır. Glandüler hücreler yüksek dereceli lezyonlar ve birçok düşük dereceli lezyon glikojen depolamadıkları için iyodu absorbe etmez ve sarı renkte kalırlar. Bu görünüm lügol negatif olarak adlandırılır³⁶.



Şekil 6: Ön ve arka servikal dudakta skuamokolumnar bileşkeye temas eden ve servikal kanal içine doğru ilerleyen iyi tanımlanmış, opak düzensiz parmaklı asetowhite alan³⁷



Şekil 7: Schiller pozitifliği-İyot-negatif alanların saptanması pozitif bir Schiller testine işaret eder³⁸

Kolposkopi servikal intraepitelyal neoplazileri için taramaktan çok bir tanı yöntemidir. Bu yüzden, kolposkopik değerlendirme sırasında prekanseröz lezyonların atlanmaması için endoservikal kanala uzanan lezyonlarda, yetersiz kolposkopi veya sitoloji-kolposkopi uyumsuzluğundan kaçınmak için endoservikal küretaj (ECC) yapılması önerilmektedir. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) yüksek dereceli sitolojisi (HSIL), düşük dereceli sitolojisi (ASCUS, LSIL) olan kolposkopik değerlendirmede kesin lezyon saptanamadığında veya kolposkopik inceleme yetersiz kaldığında Ecc önermektedir³⁹.

Tablo 2

Grade 1 (minör)/Düşük derece bulgular	Zayıf asetobeyaz boyanma Düzgün kontürlü mozaik patern ya da punktuasyon
Grade 2 (majör)/ Yüksek derece bulgular	Dens asetobeyaz boyanma Kaba mozaik patern ya da kaba punktuasyon Gland ağızlarının belirginleşmesi Sınır içinde sınır bulgusu, tepe bulgusu Hızlı asetik asit reaksiyonu
Spesifik olmayan bulgular	Lökoplaki (keratozis, hiperkeratozis) Lugol (Schiller) testi
İnvaziv karsinom şüphesi olan bulgular	Atipik damarlanma Düzensiz yüzey, ekzofitik lezyon, nekroz
Diğer bulgular	Konjenital TZ, kondilom, polip, inflamasyon, önceden geçirilmiş servikal operasyona bağlı değişiklikler

Tablo 2: Kolposkopik Bulguların Sınıflandırılması ⁴⁰**2.7. Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP)**

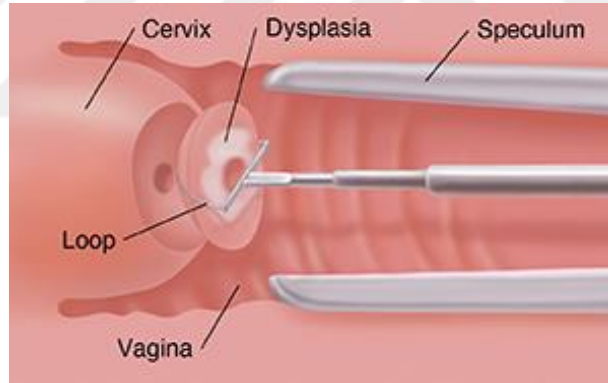
CIN için tedavi yöntemleri, etkilenen servikal dokuyu in vivo olarak yok eden ablatif yöntemler ve etkilenen dokuyu çıkaran eksizyonel yöntemler olarak kategorize edilir. Ablatif yöntemler arasında kriyoterapi, lazer ablasyonu, elektrofulgurasyon ve soğuk koagülasyon yer almaktadır. Eksizyonel yöntemler soğuk bıçak konizasyonunu (CKC), loop elektrocerrahi eksizyon prosedürünü (LEEP), lazer konizasyonunu ve elektrocerrahi iğne konizasyonunu içerir⁴¹.

LEEP, diğer eksizyonel yöntemlerden daha ucuz ve diğer eksizyonel prosedürlere göre daha az uzmanlık gerektiren bir eksizyonel yöntemdir. LEEP yalıtkan bir kulp üzerinde bulunan ince bir tel halkadan (monopolar tel koter) elektrik akımının geçmesiyle serviks dokusunun transformasyon zonunu da içeren 5-10 mm derinliğinde eksizyonu olarak tanımlanmaktadır. Kullanılan monopolar tel koter hem keser hem koagüle eder. Bu yöntem sayesinde CIN tanı ve tedavisi, serviksin anatomik ve fonksiyonel yapısı korunmuş olur⁴².

LEEP,

- Transformasyon zonunun çıkarılması gerektiği,
- Kılavuzlara göre CIN için tedavi gerektiği,
- Kolposkopi sonucu ASC-H veya HSIL olup yetersiz kaldığı,
- Sitoloji, kolposkopi ve histoloji bulguları arasında tutarsızlık olduğu,
- Displazi endoservikal kanalı içerdiğinde veya ECC de CIN varlığı,
- Mikroinvazyondan şüphelenildiğinde ve patolojik tanı gerektiği gibi durumlarda uygulanmaktadır^{39, 43}.

Servikal inflamatuvar hastalık, malignite tanısı, gebelik, kanama bozuklukları veya dietilstilbestrol (DES) anormallığı gibi durumlarda LEEP işlemi önerilmemektedir. Derin bir koni numunesi tercih edildiğinde, glandüler hastalık biyopsi ile tespit edildiğinde veya mikroinvaziv hastalıktan şüphelenildiğinde LEEP yerine soğuk konizasyon (CKC) tercih edilebilir. LEEP'e kıyasla konizasyon daha az yanık doku oluşturur ve kanser evrelemesine olanak tanır³⁵.



Şekil 8: LEEP ⁴⁴

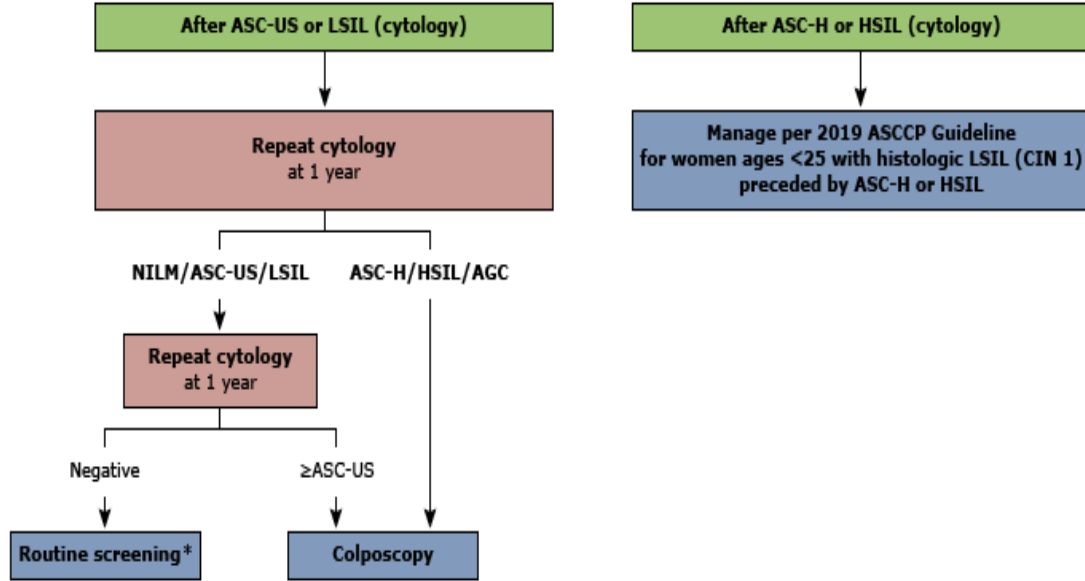
2.8. CIN 1 (Düşük Dereceli Displazi) Yönetimi

ASCUS veya LSIL nedeniyle kolposkopi yapılan ve servikal biyopsi sonucu CIN 1 olan hastalarda kotest ile yıllık takip önerilmektedir. Takip sırasında sitolojide ASC-H veya HSIL saptanan hastalara tekrar kolposkopi önerilmektedir. Ardışık 2 negatif kotest sonucu olan hastalar rutin tarama programına dahil edilmelidir³².

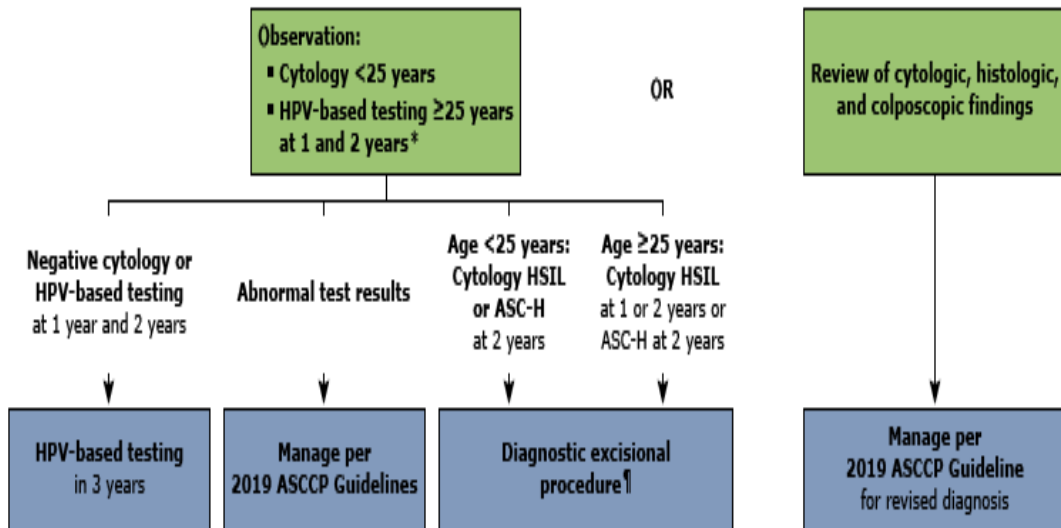
ASC-H veya HSIL nedeniyle kolposkopi yapılan ve servikal biyopsi sonucu CIN 1 olan hastalarda; histolojik, sitolojik ve kolposkopik inceleme tekrarı önerilmektedir. Bu değerlendirme sonucu farklı ise kılavuzda önerilen takip ve tedavi yöntemi uygulanmalıdır. Değerlendirme sonuçlarında bir değişiklik yoksa 12 ve 24 ay sonra kotest

ile takip yapılabilir. Kotest sonuçlarında HSIL saptanırsa tanı amaçlı eksizyonel prosedürler önerilmektedir³².

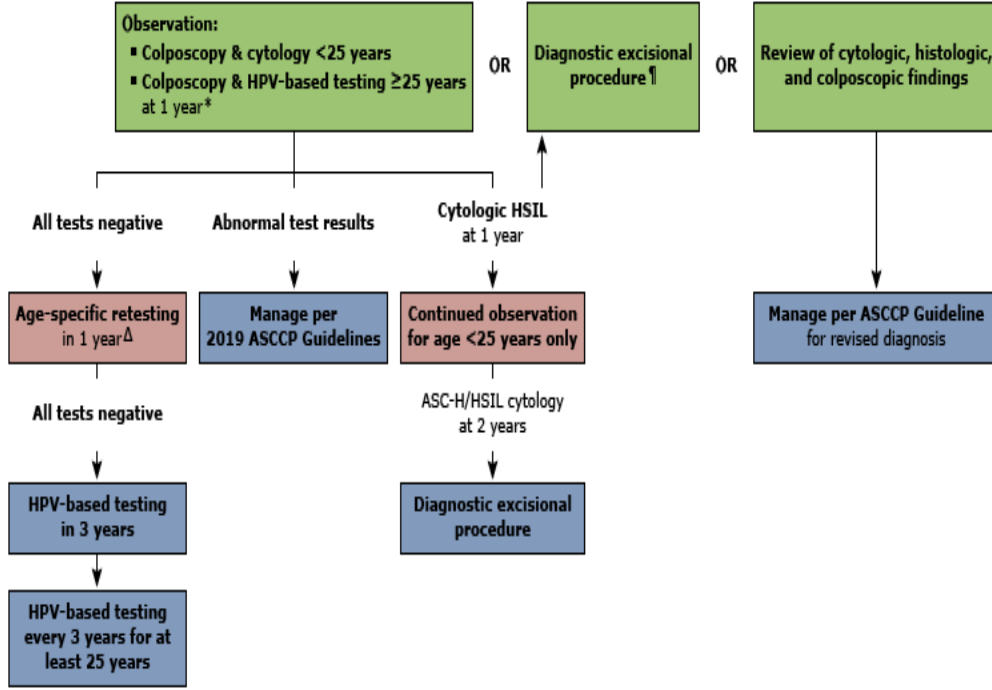
Doğrudan tanısal eksizyonel prosedürler, uyumsuz ve takibinin zor olduğuna inanılan hastalara, doğurganlıklarını tamamlamış olanlara veya gelecekteki gebelik komplikasyonları hakkında bilgilendirilen ve bunlardan endişe duymayan hastalara önerilebilir. Bu seçenek 21-24 yaş arası hastalar ve hamile kadınlar için ilk seçenek olarak sunulmamaktadır³².



Şekil 9: CIN 1 Yönetimi (25 yaş altı)³²



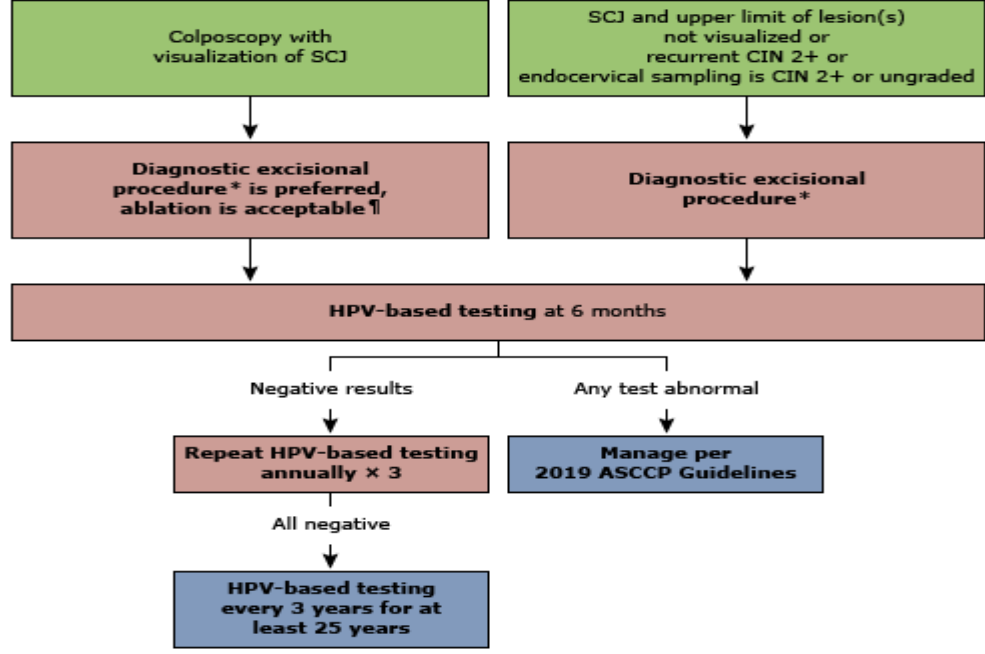
Şekil 10: CIN 1 Yönetimi (ASC-H sonrası)³²



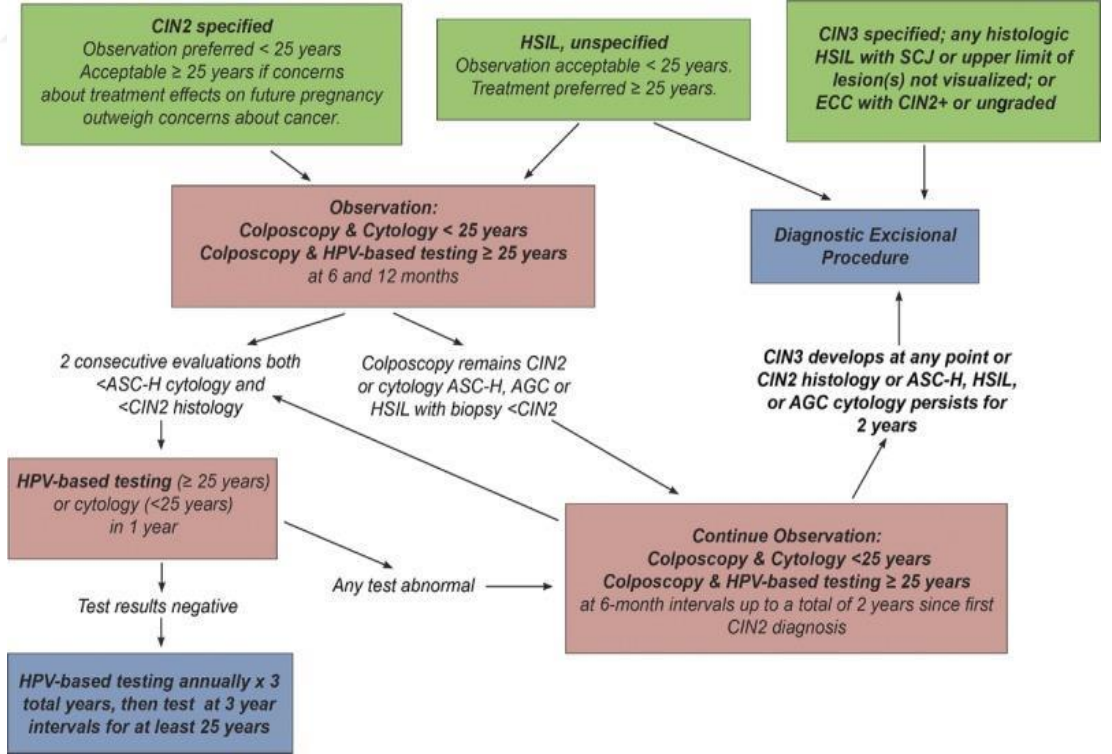
Şekil 11: CIN 1 Yönetimi (HSIL sonrası)³²

2.9. CIN 2/3 (Yüksek Dereceli Displazi) Yönetimi

Biyopsi sonucu CIN 3 olan ve gebe olmayan tüm hastalara tedavi önerilir ve gözlem önerilmez. Biyopsi sonucu CIN 2 olan gebe olmayan hastalarda, hastanın gelecekteki gebelik isteği sorgulanır ve gebelik riskleri mevcut lezyonun gelecekteki sonuçlarından daha ağır basmıyorsa tedavi önerilir. Bu hastalarda skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak görüntülenemediğinden, ECC (endoservikal küretaj) yapılmamış veya ECC (endoservikal küretaj) sonucu CIN 2 olan hastalarda tedavi bir seçenek değildir. Sonuç olarak tedavi planlanan hastalarda eksizyonel prosedürler tercih edilir ve ablasyon bir seçenek olarak düşünülebilir. Cerrahi tedaviler arasında histerektomi sadece histopatolojik HSIL için tercih edilmemeli, ek jinekolojik patoloji ve endikasyon durumlarında birincil tedavi olmalıdır³².



Şekil 12: CIN 2/3 Yönetimi (Gebeler ve 21-24 yaş Hariç)³²



Şekil 13: CIN 2/3 Yönetimi (eksizyonel prosedür sonrası gebelik durumunda ortaya çıkabilecek riskleri almak istemeyen ve 21-24 yaş)^{32,43}

CIN2, CIN3 için tedavi edilen hastalarda en az 25 yıl boyunca tarama testlerine devam edilmesi önerilmektedir. Bu hastalar 65 yaşında n sonra ilk 25 yıllık izlemleri tamamlanmışsa, 3 yıllık aralıklarla takip kabul edilebilir ve hastaların sağlığı muayeneye izin verdiği sürece takibin devamı önerilmektedir. Kılavuzlar, hastanın sınırlı bir yaşam beklentisi varsa taramanın durdurulmasını önermektedir⁴³.

2.10. SLPI (Sekretuar Lökosit Peptidaz İnhibitörü)

SLPI, bumerang benzeri bir şekle sahip, whey asidik protein (WAP) ailesinden bir proteindir. Her biri dört disülfid köprüsü ile bağlı polipeptit segmentlerinden oluşan iki alan içerir. SLPI, tükürük bezleri, cildin epidermisi ve solunum, gastrointestinal ve genitoüriner yolları kaplayan epitel dahil olmak üzere çeşitli epitel hücrelerde bulunur. İnsan epitel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve mast hücreleri tarafından üretilir. Nötrofil elastaz, katepsin G, kimotripsin, tripsin ve kimaz dahil olmak üzere serin proteazları inhibe eder⁴⁵⁻⁵⁰.

SLPI nin mukozada; doku hasarının önlenmesi ve antimikrobiyal aktive ile lokal immun yanıtta rol oynamaktadır⁵¹⁻⁵³. Genitoüriner sistemde antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkilerini gösteren bir çok çalışma literatüre yer almaktadır⁵²⁻⁵⁶.

2.10.1. Doku hasarının önlenmesi

SLPI, nötrofil elastaz da dahil olmak üzere serin proteazları güçlü bir şekilde inhibe eder⁴⁹. Lökositler, dokuların hücre dışı matrisi boyunca göçlerini kolaylaştırmak ve fagosite edilmiş mikroorganizmaları öldürmek için proteazlar salgılar. Endojen proteaz inhibitörleri, doku hasarını sınırlamak için bu proteazların etkisine karşı koyar. Bazı proteaz inhibitörleri karaciğer tarafından üretilirken, diğerleri lokal olarak üretilir ve bakteriyel ürünler ve inflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir⁵¹.

2.10.2. Antimikrobiyal aktivite

SLPI, HPV enfeksiyonunun hedef hücreleri olan keratinositler tarafından salgılanan ve servikal mukozal bağışıklığa katkıda bulunan antimikrobiyal bir peptittir. Geniş spektrumlu antibakteriyel, antifungal ve antiviral özelliklere sahiptir. SLPI Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus epidermidis, Candida albicans ve Aspergillus fumigatus'u doğrudan öldürebilir⁵².

2.10.3. Genitoüriner sistemde SLPI

Vajinal sıvıda yüksek SLPI seviyelerine sahip kadınlarda perinatal HIV-1 bulaşma oranları daha düşüktür⁵³, ancak bu etkinin SLPI'nin konak hücrelere giren HIV-1'i inhibe etmesinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı resmi olarak gösterilmemiştir. Alt genital sistemde *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* veya *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu olan kadınlarda vajinal sıvıdaki SLPI seviyeleri azalmaktadır⁵⁴. Ayrıca, sağlıklı kadınlardan alınan vajinal sürüntü örneklerinde düşük SLPI seviyeleri daha yüksek *Trichomonas vaginalis* yükü, yüksek vajinal pH ve vajinal lökositoz ile ilişkilendirilmiştir⁵⁵.

Çeşitli mikroorganizmalar SLPI'nin etkilerine karşı stratejiler geliştirmiştir. *Trichomonas vaginalis*, sistein proteazları ile SLPI'yi 2 peptit parçasına bölerek serin proteaz inhibitörü işlevini yok edebilir⁵⁴. Herpes simpleks virüsü 1 ve 2 SLPI tarafından inhibe edilir ve servikal epitel hücrelerinde SLPI gen ekspresyonunu down regüle eder. Bununla birlikte, alt genital sistem enfeksiyonu oluşması SLPI seviyelerinin düşmesine yol açabilir⁵⁶.

SLPI, servikal mukozada lokal immün yanıt sağlayan önemli bir immünomodülatör protein gibi görünmektedir. HPV pozitif LGSIL ve HGSIL hastalarında servikal mukus SLPI konsantrasyonları HPV negatif kadınlardan daha yüksek ölçülmüştür⁵.

Jinekolojik kanser dokusunda SLPI ekspresyonu normal dokuya kıyasla sıklıkla arttığı gösterilmiştir⁵⁷. SLPI protein ekspresyonu servikal adenokarsinomda normal endoservikal bezlere kıyasla azalmıştır ve hasta sağkalımı ile ilişkili değildir⁵⁸. Vulvar skuamöz hücre kanserinde SLPI mRNA ekspresyonu HPV-negatif karsinomlarla ilişkilidir⁵⁹. SLPI'nin muhtemelen Cyclin D1'i indükleyerek insan endometriyal adenokarsinom hücrelerinin proliferasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir⁶⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nun 08 Şubat 2023 tarihli KAEK/2023.02.65 numaralı kararı ile gerçekleştirildi. (EK-1) Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından onaylanmıştır (EK-2).

3.2. Çalışma Tasarımı ve Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma prospektif kontrollü bir çalışmadır. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğinde etik kurul onayını takiben HPV enfeksiyonu ve servikal displazi nedeniyle kliniğimizde takip edilen olgular içinden seçilmiş gönüllülerden 1 adet kan numunesi ve servikovajinal sıvı örneği alındı. Olgulara ait demografik veriler ve hastalık bulguları hastane işletim sistemi (HBYS), operasyon kayıtları ve patoloji sonuçları taranarak çalışma verileri toplandı.

Araştırma için gerekli örneklem sayısı ve güç analizi G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Etki büyüklüğü (f) 0.4, alfa hata olasılığı 0.05, güç 0.8 ve grup sayısı 6 olarak kabul edildiğinde çalışmanın minimum örneklem sayısı 90 olarak belirlendi. Grup başına 15 olgudan toplam hasta sayısı 90 olarak belirlendi ancak olası data kayıpları göz önünde bulundurularak çalışmanın grup başına 20 hasta ile toplam 120 olgu ile gerçekleştirilmesine karar verildi.

Olgular, etik kurul onayı alındıktan sonra hastanemize başvuran hastalar içerisinde çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan gönüllüler arasından seçildi. Çalışmada jinekoonkoloji kliniğinde yüksek riskli hpv enfeksiyonu ve servikal displazi nedeniyle takip edilen, 30-65 yaş aralığındaki kadınların biyopsi sonuçlarına göre çalışma grupları oluşturuldu. Bu gruplar HPV ve smear sonuçlarına göre;

- Yüksek riskli HPV Tip 16-18 (+) ve servikal sitolojisi ASCUS ve üzeri olgular
- Yüksek riskli HPV Tip 16-18 (+) ve servikal sitolojisi normal olgular
- Yüksek riskli HPV Tip non-16-18 (+) ve servikal sitolojisi ASCUS ve üzeri olgular
- En az 2 yıl persiste eden yüksek riskli HPV Tip non-16-18 (+) ve servikal sitolojisi normal olgular
- Yüksek riskli HPV tipinden ve servikal sitoloji sonucundan bağımsız olarak servikal displazi tanısı alan olgular

- Yüksek riskli HPV testi (-) olup rutin kontrol amaçlı hastaneye başvuru yapmış asemptomatik olgular (kontrol grubu) olarak toplam 6 grupta incelendi.

- Çalışmanın ikinci basamağı olarak CIN 2/3 olgularda LEEP sonrası 6.ayda kontrol sitoloji ve HPVDNA sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Ancak hedeflenen olgu sayısına geç ulaşılması ve 6. Ay kontrolü için yeterli zaman bulunmaması nedeniyle olguların postop 6.ay kontrol tarihinden önce çalışma sonlandırıldı.

3.3. Servikal Mukus Örnekleme ve Veri Toplama

Genital yüksek riskli HPV pozitifliği nedeniyle yönlendirilen hastalara rutin olarak kolposkopik değerlendirme, servikal biyopsi ve endoservikal küretaj işlemi yapılmaktadır. Araştırma kapsamında bu hastalardan kolposkopik muayene öncesinde serum fizyolojik solüsyonu kullanılarak servikovajinal lavaj ile 5 ml sıvı örneği ve 5 ml biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Numunelerinin hastanemiz Biyokimya laboratuvarında 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilip ependorfa ayrılan serum örnekleri - 80°C'de saklanmıştır.

Çalışmada; yaş, gravida, parite durumu, sigara öyküsü, menapoz durumu, yüksek riskli HPV tipi, servikal sitoloji sonucu, kolposkopik değerlendirme ve biyopsi sonucu, servikal SLPI düzeyleri, yapılacak ise LEEP-Konizasyon materyalinin patolojik sonucu (kronik servisit, normal serviks dokusu, CIN1, CIN2, CIN3 (LGSIL-HGSIL) ve serviks kanseri) verileri toplandı.

Çalışma gruplarında hedeflenen olgu sayısına ulaşıldığında ve patoloji sonuçları çıktığında soğuk zincir korunarak materyaller laboratuvarında çalışıldı. Servikovajinal sıvı ve serum örnekleri Katalog numarası: 201-12-0851 sensitivite: 10.227pg/ml assay range: 12pg/ml→4000pg/ml olan Sunred marka Human Substance secretory leukocyte protease inhibitor(SLPI) elisa kiti kullanılarak ELISA metodu ile Diagnostic Automation, Inc. DAR 800 cihazında KC junior yazılımı kullanılarak çalışılmıştır.

3.4. Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test Tekniği (ELİSA)

Bu test kantitatif sandviç enzim immunoassay tekniği ile çalışır. İnsan SLPI için spesifik bir monoklonal antikor bir mikropkara üzerine önceden kaplanmıştır. Standartlar ve numuneler kuyucuklara pipetlenir ve mevcut herhangi bir SLPI immobil antikor tarafından bağlanır. Bağlanmamış maddeler yıkandıktan sonra kuyucuklara insan SLPI'sine özgü enzime bağlı poliklonal antikor eklenir. Bağlanmamış antikor enzim reaktifini uzaklaştırmak için bir yıkamanın ardından kuyucuklara bir substrat çözeltisi

eklenir ve ilk adımda bağlanan SLPI miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Renk gelişimi durdurulur ve rengin yoğunluğu ölçülür.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda, iki grup için “Mann Whitney U-Testi”, ikiden fazla grup için “Kruskal Wallis H-Testi” ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da “Ki-Kare Testi” kullanıldı. İkiden fazla grupta anlamlı farklılık görülen ölçümlerde farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için “Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi” yapılmıştır. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

Çalışma kapsamında değerlendirmeye %19.5'i (n:25) kontrol grubu, %15.6'sı (n:20) HPV Diğer +/-Negatif, %12.5'i (n:16) HPV 16,18 +/-Negatif, %12.5'i (n:16) HPV Diğer +/-Ascus, %14.1'i (n:18) HPV 16,18 +/-Ascus ve %25'i (n:32) CIN 2/3 tanılı olmak üzere toplam 128 olgu dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 3'te yer almaktadır. Hasta tanı gruplarından CIN 2/3 grubunun %50'si (n:16) HPV Diğer +/-HSIL ve %50'si (n:16) de HPV 16,18 +/-HSIL tanılıydı.

Katılımcıların yaşları 30-65 arasında değişmekte olup medyan yaş 40 idi. Medyan gravida ve parite sayısı 2 görülürken abortus sayısı ise 1 idi. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) katılımcıların %0.8'inde (n:1), oral kontraseptif (OKS) kullanım oranı da %4.7 (n:6) idi. Katılımcıların %24.2'si (n:31) sigara kullanırken, %83.6'sı (n:107) premenapoz ve %16.4'ü (n:21) postmenapozdu.

HPV tipleri incelendiğinde %19.5'inin (n:25) HPV negatif görülürken, %41.4'ünün (n:53) HPV diğer pozitif ve %39.1'inin de (n:50) HPV 16,18 pozitif çıkmıştır. Sitoloji sonuçlarında ise %55.5'inin (n:71) test sonucu negatif görülürken, %44.5'inin (n:57) en az ASCUS olduğu görülmüştür. %17.2 (n:22) olguda smearde inflamasyon bulgusu görülmüştür, %70.6 (n:72) da ise anormal kolposkopik bulgular görülmüştür. Sevikal biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçlarına göre hastaların %27.5'inin (n:28) benign, %34.3'ünün (n:35) CIN 1 ve %38.2'sinin (n:39) CIN 2/3 olduğu görülmüştür. Endoservikal küretaj (ECC) sonucu %92.2 olguda (n:94) normalken, %6.9'unun (n:7) CIN 1 ve %1'inin (n:1) CIN 2/3 olduğu görülmüştür.

Tablo 3

Değişkenler (N=128)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Gruplar			
Kontrol	25 (19.5)		
HPV Diğer +/-Neg	20 (15.6)		
HPV 16,18 +/-Neg	16 (12.5)		
HPV Diğer +/-en az Ascus	17 (13.3)		
HPV 16,18 +/-en az Ascus	18 (14.1)		
CIN 2/3	32 (25)		
Grup CIN 2/3			
HPV Diğer +/-HSIL	16 (50)		
HPV 16,18 +/-HSIL	16 (50)		
Yaş (yıl)		40±7.7	40 (30-65)
Gravida		2.3±1.6	2 (0-8)
Parite		1.8±1.2	2 (0-5)
Abortus		0.5±0.8	0 (0-4)
PID	1 (0.8)		
Sigara kullanımı	31 (24.2)		
OKS	6 (4.7)		
Menapoz			
Premenapoz	107 (83.6)		
Postmenapoz	21 (16.4)		
HPV tipi			
Negatif	25 (19.5)		
HPV Diğer +	53 (41.4)		
HPV 16,18 +	50 (39.1)		
Sitoloji			
Negatif	71 (55.5)		
En az Ascus	57 (44.5)		
Smearde İnflamasyon Bulgusu	22 (17.2)		
Varlığı			
Anormal Kolposkopik Bulgu	72 (70.6)		
Varlığı			
Servikal Biyopsi			
Normal	28 (27.5)		
CIN 1	35 (34.3)		
CIN 2/3	39 (38.2)		
ECC			
Normal	94 (92.2)		
CIN 1	7 (6.9)		
CIN 2/3	1 (1)		
SLPI kan (ng/ml)		1244.5±1049.2	902.4 (309.4-5996.1)
SLPI vajinal (ng/ml)		2061.6±350.2	2058.1 (841.5-3155.5)

Tablo 3: Katılımcıların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Hasta gruplarına göre demografik ve klinik bulguların dağılımı Tablo 4’te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında yaş, parite, sitoloji ve servikal biyopsi dağılımlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı farklılığın kontrol grubu ile CIN 2/3, kontrol grubu ile HPV 16,18+/ASCUS ve HPV Diğer +/-Neg ile CIN 2/3 gruplarından kaynaklandığı görülmüştür. Gruplar arasında gravida, PID dağılımı, sigara ve OKS kullanımı, menapoz durumu, inflamasyon ve kolposkopik bulgu varlığı, ECC dağılımı, SLPI kan ve vajinal sonuçlarda istatistiksel açıdan farklılık yoktu. Parite sonuçlarında ise farklılıklar kontrol grubu ile HPV diğer +/-Neg, HPV 16,18 +/-Neg, HPV Diğer +/-ASCUS ve CIN 2/3(HSIL) gruplarından kaynaklandığı görülmüştür.

Tablo 4

Değişkenler	Kontrol ¹ (n=25)	HPV Diğer +/Neg ² (n=20)	HPV 16,18 +/Neg ³ (n=16)	HPV Diğer +/ASCUS ⁴ (n=17)	HPV 16,18 +/ASCUS ⁵ (n=18)	CIN 2/3 ⁶ (n=32)	p- değeri	Fark Bulunan Gruplar *
Yaş (yıl)							0.015	1-6; 2-6; 1-5
Ortalama±SS	43±5.2	42±8.6	41±9.1	40±7.8	39±9.3	37±5.9		
Medyan (Min-Max)	44 (35-51)	43 (30-64)	41 (30-65)	38 (30-53)	39 (30-58)	37 (30-49)		
Gravida							0.243	
Ortalama±SS	2.8±1.2	2.6±2	1.7±1.3	2.1±1.7	2.6±1.7	2.1±1.4		
Medyan (Min-Max)	3 (1-5)	2.5 (0-8)	2 (0-4)	1 (0-5)	2.5 (0-6)	2 (0-5)		
Parite							0.031	1-2; 1-3; 1-4; 1-6
Ortalama±SS	2.6±1.3	1.8±1.3	1.5±1	1.5±1.1	1.9±1.3	1.6±1		
Medyan (Min-Max)	2 (1-5)	2 (0-4)	2 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-4)	1.5 (0-4)		
Abortus							0.085	
Ortalama±SS	0.2±0.5	0.8±1.2	0.2±0.4	0.6±1	0.7±1	0.4±0.5		
Medyan (Min-Max)	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-1)		
PID, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.217	
Sigara kullanımı, n(%)	6 (24)	5 (25)	3 (18.8)	3 (17.6)	5 (27.8)	9 (28.1)	0.958	
OKS, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	2 (11.8)	0 (0)	3 (9.4)	0.247	
Menapoz, n(%)							0.256	
Premenapoz	22 (88)	15 (75)	14 (87.5)	12 (70.6)	14 (77.8)	30 (93.8)		
Postmenapoz	3 (12)	5 (25)	2 (12.5)	5 (29.4)	4 (22.2)	2 (6.3)		
HPV tipi, n(%)							<0.001	
Negatif	25 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
HPV Diğer +	0 (0)	20 (100)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	16 (50)		
HPV 16,18 +	0 (0)	0 (0)	16 (100)	0 (0)	18 (100)	16 (50)		
Sitoloji, n(%)							<0.001	
Negatif	25 (100)	20 (100)	16 (100)	0 (0)	0 (0)	10 (31.3)		
En az Ascus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (100)	18 (100)	22 (68.8)		
Smearde İnflamasyon Bulgusu varlığı, n(%)	4 (16)	3 (15)	2 (12.5)	2 (11.8)	6 (33.3)	5 (15.6)	0.543	
Anormal Kolposkopik Bulgu var, n(%)	0 (0)	16 (80)	10 (62.5)	9 (52.9)	12 (70.6)	25 (78.1)	0.310	
Servikal Biyopsi, n(%)							<0.001	
Normal	0 (0)	9 (45)	5 (31.3)	10 (58.8)	4 (23.5)	0 (0)		
CIN 1	0 (0)	11 (55)	11 (68.8)	5 (29.4)	8 (47.1)	0 (0)		
CIN 2/3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11.8)	5 (29.4)	32 (100)		
ECC, n(%)							0.321	
Normal	0 (0)	18 (90)	13 (81.3)	15 (88.2)	17 (100)	31 (96.9)		
CIN 1	0 (0)	2 (10)	2 (12.5)	2 (11.8)	0 (0)	1 (3.1)		
CIN 2/3	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
SLPI kan (ng/ml)							0.981	
Ortalama±SS	1356.2±1278.2	1555.3±1340.8	1081.1±577.6	1038.4±706.3	1098.3±800.1	1236.3±1118.5		
Medyan (Min-Max)	967.2 (600.2-5650.2)	882.1 (596.2-5122.3)	854.5 (366.3-2493.8)	865.9 (551.3-3681.6)	970.3 (309.4-4110.1)	887.3 (520-5996.1)		
SLPI vajinal (ng/ml)							0.349	
Ortalama±SS	1998.7±344.4	2092.1±414.6	2092.6±317.2	2035.7±282.2	1922.6±356	2168.1±344.2		
Medyan (Min-Max)	2020.7 (1243.1-2738.8)	2064.9 (1133.7-3148.3)	2071.1 (1412.6-2747.2)	2068 (1490.8-2484.5)	2004.2 (841.5-2393.9)	2164.5 (1565.7-3155.5)		

* Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi.

Tablo 4: Gruplar arası Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Hasta gruplarından CIN 2/3 grubunun alt gruplarına göre SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 5'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında SLPI kan ve vajinal ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo 5

Ölçümler	HPV Diğer +/-HSIL (n=16)	HPV 16,18 +/-HSIL (n=16)	p-değeri
SLPI kan (ng/ml)			0.346
Ortalama±SS	1222±1309.3	1250,5±933.3	
Medyan (Min-Max)	831.7 (589.6-5996.1)	948,9 (520-3971)	
SLPI vajinal (ng/ml)			0.407
Ortalama±SS	2211.5±361.7	2124.6±331.8	
Medyan (Min-Max)	2178.4 (1664-3155.5)	2110.9 (1565.7-2741.6)	

Tablo 5: Hasta Gruplarından CIN 2/3 Grubunun Alt Gruplarına Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Hasta gruplarına göre SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo 6

Ölçümler	Kontrol (n=25)	HPV Diğer (n=37)	HPV 16,18 (n=34)	CIN 2/3 (n=32)	p- değeri
SLPI kan (ng/ml)					0.969
Ortalama±SS	1356.2±1278.2	1317.8±1112.9	1090.2±693.9	1236.3±1118.5	
Medyan (Min-Max)	967.2 (600.2-5650.2)	871.8 (551.3-5122.3)	905.4 (309.4-4110.1)	887.3 (520-5996.1)	
SLPI vajinal (ng/ml)					0.231
Ortalama±SS	1998.7±344.4	2066.2±356.3	2002.6±344.1	2168.1±344.2	
Medyan (Min-Max)	2020.7 (1243.1-2738.8)	2068 (1133.7-3148.3)	2050.8 (841.5-2747.2)	2164.5 (1565.7-3155.5)	

Tablo 6: Gruplar Arası SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Hastaların HPV tiplerine göre SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 7'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; HPV tiplerine göre SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo 7

Ölçümler	HPV tipi			P-değeri
	Negatif (n=25)	HPV Diğer + (n=53)	HPV 16,18 + (n=50)	
SLPI kan (ng/ml)				0.754
Ortalama±SS	1356.2±1278.2	1288.9±1163.6	1141.5±772.4	
Medyan (Min-Max)	967.2 (600.2-5650.2)	869 (551.3-5996.1)	913.2 (309.4-4110.1)	
SLPI vajinal (ng/ml)				0.375
Ortalama±SS	1998.7±344.4	2110.1±360.8	2041.6±341.7	
Medyan (Min-Max)	2020.7 (1243.1-2738.8)	2106.9 (1133.7-3155.5)	2053.9 (841.5-2747.2)	

Tablo 7: HPV Tiplerine Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Hastaların sitoloji sonuçlarına göre SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 8’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; sitoloji sonuçlarına göre SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo 8

Ölçümler	Sitoloji		p-değeri
	Negatif (n=71)	ASCUS (n=57)	
SLPI kan (ng/ml)			0.663
Ortalama±SS	1288.5±1084.3	1189.6±1010.6	
Medyan (Min-Max)	905.7 (366.3-5650.2)	890.3 (309.4-5996.1)	
SLPI vajinal (ng/ml)			0.952
Ortalama±SS	2069.4±358.1	2051.9±343.1	
Medyan (Min-Max)	2076.1 (1133.7-3148.3)	2052 (841.5-3155.5)	

Tablo 8: Sitoloji Sonuçlarına Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

Hastaların servikal biyopsi sonuçlarına göre SLPI kan ve vajinal ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 9’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; servikal biyopsi sonuçlarına göre SLPI kan ölçümünde farklılık görülmezken, vajinal ölçüm sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Farklılık ise normal grup ile CIN 2/3 grubunun SLPI vajinal ölçüm sonuçlarından kaynaklandığı belirlenmiştir.

Tablo 9

Ölçümler	Servikal Biyopsi			p-değeri	Fark Bulunan Gruplar *
	Normal ¹ (n=28)	CIN 1 ² (n=35)	CIN 2/3 ³ (n=39)		
SLPI kan (ng/ml)				0.966	
Ortalama±SS	1286.5±1171.1	1199.4±820.4	1188.6±1026.9		
Medyan (Min-Max)	868.8 (551.3-5122.3)	889 (366.3-3681.6)	920.6 (309.4-5996.1)		
SLPI vajinal (ng/ml)				0.045	1-3
Ortalama±SS	1981±388.2	2059.7±328	2178.2±314.8		
Medyan (Min-Max)	1975.3 (841.5-2747.2)	2043.6 (1133.7-3148.3)	2173.8 (1565.7-3155.5)		

* Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi.

Tablo 9: Servikal Biyopsi Sonuçlarına Göre SLPI Ölçümlerinin Dağılımı

5. TARTIŞMA

Literatürde servikal skuamöz hücreli kanserlerin %99.7'sinde HPV pozitifliği tespit edilmiş ve vakaların %50 sinde HPV tip 16'ya rastlanırken, %25-30'unda HPV tip 18, 31 ve 45 bulunmuştur³. Şahin ve arkadaşları, yüksek riskli tiplerden HPV 16,18 pozitif LGSIL ve HGSIL hastalarında servikal mukus SLPI konsantrasyonlarının biyopsi sonucu benign olgulara kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir⁵. Bu çalışmadan esinlenilerek diğer yüksek riskli HPV tiplerinin de mukozal SLPI seviyeleri ile ilişkisini göstermek adına çalışma şekillendirilmiştir.

Ciccarese ve arkadaşları tarafından , sigara kullanımı ile yüksek riskli HPV persistansı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir⁶¹. So ve arkadaşları, yüksek riskli HPV kalıcılığının 50 yaş ve üzeri kadınlarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. Aynı çalışmada, postmenapozal kadınlarda HPV persistansını artırdığını da göstermiştir⁶². Artan yaş, erken yaşta cinsel ilişki ve oral kontraseptif kullanımının HPV pozitif kadınlar arasında servikal karsinom riskinde artışla ilişkili olduğunu gösterilmiştir⁶³. Multiparite ve 4 yıldan uzun süredir doğum kontrol hapi kullanan kadınlarda HPV enfeksiyonu riskindeki anlamlı artış gözlenmiştir⁶⁴. Çeşitli vaka kontrol ve kohort çalışmaları, kontraseptif kullanım süresi arttıkça HPV ile ilişkili servikal kanser riskinin arttığını ortaya koymuştur⁶⁵. Bu çalışmada gruplar arasında gravida, menapoz, sigara ve oks kullanımı açısından dengeli bir dağılım gözlenmiştir.

Yaş gibi parite sayısı da serviks kanseri için bir risk faktörü olmasına rağmen, Rizzuto ve arkadaşları tarafından HPV persistansı ile yaş veya parite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır⁶⁶. Ancak bu çalışmada da yaş ve parite sayısı ortalaması displazi olgularında daha düşük görülmektedir.

Bu çalışmada HPV 16,18 ve HPV diğer pozitif olgular incelendiğinde aralarında SLPI düzeyi açısından kan ve vajinal sıvıda anlamlı bir fark görülmemektedir. Bu durum yüksek riskli HPV tiplerinin oluşturduğu mukozal immün yanıtının benzerliğini düşündürmektedir.

HPV tipinden bağımsız olarak sitoloji sonuçları incelendiğinde SLPI düzeyi kan ve vajinal sıvıda farklılık göstermemektedir. Bu durum düşük dereceli displazilerde SLPI düzeyinin anlamlı değişiklik göstermediğini düşündürmektedir.

Servikal biyopsi sonuçlarına göre gruplar arasında SLPI kan ölçümünde farklılık görülmemiştir. Vajinal SLPI seviyelerinin ise benign olgulara kıyasla yüksek dereceli displazi olgularında daha yüksek olduğu görülmüştür. Şahin ve arkadaşları, yüksek riskli tiplerden HPV 16,18 pozitif LGSIL ve HGSIL hastalarında servikal mukus SLPI konsantrasyonlarının biyopsi sonucu benign olgulara kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir⁵. Çalışmamızda ise düşük dereceli displazi olgularında ise anlamlı bir fark görülme de benign gruba göre vajinal SLPI düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür.

Aktif HPV enfeksiyonu sırasında, düşük dereceli servikal anormallikler taramada klinik olarak tespit edilebilir (örneğin, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) veya CIN derece 1 (CIN1)), ancak genellikle geçicidir ve 1-2 yıl içinde müdahale olmaksızın düzelir⁶⁷. Yeni edinilen HPV enfeksiyonlarının çoğunluğu (~%90) benzer şekilde 1-2 yıl içinde tespit edilemez hale gelir⁶⁷, bu rutin olarak "viral klirens" olarak tanımlanır, ancak tespit edilebilir seviyelerin altında immün kontrolü veya viral latensi de temsil edebilir^{68,69}. Zamanın yaklaşık %60'ında saptanabilir bir immün yanıt oluşur⁷⁰, bu da enfeksiyona neden olan HPV tipine özgü serum antikorlarının varlığı ile kanıtlanır ve yeniden enfeksiyona karşı bağışıklık sağlama yeteneği belirsizdir²⁵.

Bu çalışmada SLPI düzeyinin kan ve vajinal sıvıdan daha düşük olduğu görülmüştür. Lokal immün yanıt vajinal SLPI düzeyini yükseltirken serum SLPI konsantrasyonlarında anlamlı bir yükseklik görülmemektedir.

Genetik kontrol mekanizmalarının yokluğunda, hücreler arası sitokinler, malign transformasyonun baskılanmasına aracılık eden en önemli savunma mekanizmasıdır. Salgısal lökosit proteaz inhibitörünün (SLPI) inflamasyonun inhibisyonunda, immünolojik yanıtların modülasyonunda ve hücre proliferasyonunun teşvik edilmesinde rol oynadığı bilinmektedir⁶⁰. Meme, akciğer, mide ve kolorektal karsinomlarda artmış SLPI ekspresyonu tespit edilebilir. Metastatik olmayanlara kıyasla metastatik olanlarda yüksek oranda eksprese edilen proteinleri belirlemek için kanser hücrelerinin tarandığı bir çalışmada SPLI'nin hem meme hem de kolorektal kanser hücrelerinin metastatik varyantlarında artan tek salgılanan protein olduğu gösterilmiştir⁷¹. SLPI'nin farmakolojik olarak baskılanmasının primer tümörlerin büyümesini yavaşlattığını ve akciğere yayılmalarını engellediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur⁷². Bu sonuçlar, kanser hücrelerinde yüksek SLPI ekspresyonunun metastazı teşvik edebileceğini düşündürmektedir.

SLPI'nin retinoblastoma (Rb) tümör baskılayıcı protein ile fiziksel olarak etkileşime girdiğini ve fosforile olduğu gösterilmiştir⁷¹. Öte yandan, anti-SLPI bileşiği ile

tedavi meme kanseri hücrelerinde Rb fosforilasyonunu azaltmıştır⁷². İlginç bir şekilde, FoxM1 transkripsiyonel aktivitesini başlatarak SLPI'nin aşırı ekspresyonu ile siklin B1, aurora kinaz B ve süperoksit dismutaz-2 (SOD-2) gibi bilinen FoxM1 hedef proteinlerinin seviyelerinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir⁷¹.

Bir başka çalışmada daha, SLPI aşırı ekspresyonunun hayatta kalma süresi, klinik sınıflandırma ve tümör boyutu ile anlamlı bir korelasyon içinde olduğu ve SLPI apoptoz sinyal yolu aracılığıyla P53, Bcl-2 ve Caspase-8 ekspresyonunu düzenleyerek mide kanserinin proliferasyonunu ve metastazını teşvik ettiği gösterilmiştir⁷³.

Örneklem büyüklüğünün görece kısıtlı olması, HPV perisistansına olası etkisinin değerlendirilebilmesi için yüksek dereceli displazi olgularında LEEP sonrası postop 6.ay smear ve HPV DNA sonuçlarının çalışmaya dahil edilmemiş olması çalışmanın potansiyel olarak zayıf noktaları olmasına rağmen çalışmamız yüksek dereceli displazi olgularında yüksek vajinal SLPI seviyelerinin servikal displazi tanısında faydası olabileceğini düşündürmektedir. Benzer olarak literatürde SLPI nin vajinal mukus ve kan düzeyinin birlikte değerlendirildiği ve HPV 16/18 dışı diğer yüksek riskli HPV tiplerini de kapsayan bir çalışmaya rastlanmamış olması çalışmanın güçlü yönleridir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda HPV pozitif ve servikal displazi tanılı olgularda serum ve vajinal sıvı SLPI protein düzeylerinin HPV enfeksiyonu ile ilişkisi incelenmiştir. HPV tipi veya hafif dereceli displazi olgularında kan ve vajinal sekretuar lökosit peptidaz inhibitör proteini miktarında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Servikal mukusta SLPI miktarı HPV negatif ve smear normal olan kadınlara göre servikal displazi (HGSIL=CIN 2/3) tanılı kadınlarda daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Sonuç olarak; çalışmamızda yüksek dereceli displazi tanılı olgularda HPV tipi ve smear sonucundan bağımsız olarak SLPI düzeyinin servikovajinal sıvıvıda arttığı gösterilmiştir. SLPI servikal mukozada bölgesel bağışıklık reaksiyonunu belirleyen önemli immünomodülatör proteinlerden biri olarak görünmektedir. Servikal mukus SLPI düzeyleri HPV enfeksiyonu ve servikal displazi için belirleyici faktörlerden biri olabilir. Bununla birlikte, yüksek SLPI seviyelerinin uzun vadeli sonuçları ve altta yatan mekanizmalarla ilgili bu bulguların klinik önemini anlamak için büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):271-281. doi:10.1002/cncy.21521
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17. doi:10.1128/CMR.16.1.1-17.2003
4. Moreau T, Baranger K, Dadé S, Dallet-Choisy S, Guyot N, Zani ML. Multifaceted roles of human elafin and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI), two serine protease inhibitors of the chelonianin family. *Biochimie.* 2008;90(2):284-295. doi:10.1016/j.biochi.2007.09.007
5. Sahin E, Madendag Y, Sahin ME, et al. Cervical Local Immune Response for High-Risk Human Papillomavirus Infection: Involvement With Cervical Mucus SLPI Proteins. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2018;25(1):1073274818798598. doi:10.1177/1073274818798598
6. Grover A, Pandey D. Anatomy and Physiology of Cervix. In: *Colposcopy of Female Genital Tract: Springer.* ; 2017:3-16.
7. Nunziato JD, Valea FA. Reproductive Anatomy. In: *Comprehensive Gynecology.* ; 2021:47.
8. Buy JN, Ghossain M. Embryology, Anatomy, and Histology of the Cervix. In: *Gynecological Imaging: Springer;* ; 2013:649-52.
9. Saia PJD. *Saia PJD. Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş Kitabevi; 2003.; 2003.*
10. Kierszenbaum AL. *Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık; 2006.; 2006.*
11. Çiçek N. *Çiçek N. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi; 2006.; 2006.*
12. Patnick J, Lancucki L. Cervical screening programme, England: 1997-98. *J Med Screen.* 1999;6(2):57. doi:10.1136/jms.6.2.57
13. Berek and Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. . . *Berek and Novak's Gynecology. 14th Ed. Philadelphia,.; 2007.*
14. Hatch KD. Diagnosis and Treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV

Infections. In: *Handbook of Colposcopy*..

15. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, 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):907-913. doi:10.1002/ijc.20190
16. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):166. doi:10.1097/AOG.0b013e318254f90c
17. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
18. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-891. doi:10.1002/ijc.22357
19. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, 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):1481-1495. doi:10.1002/ijc.21493
20. Asthana S, Busa V, Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer- A systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;247:163-175. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.02.014
21. Chelimo C, Woulides TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect*. 2013;66(3):207-217. doi:10.1016/j.jinf.2012.10.024
22. Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: updates on an established relationship. *Postgrad Med*. 2008;120(4):7-13. doi:10.3810/pgm.2008.11.1928
23. Hoskins WJ. *Hoskins WJ. Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.; 2005.
24. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40(2):80-85.
25. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*. 2017;9(10):267. doi:10.3390/v9100267
26. Liquid-based cervical cytology - Klinkhamer - 2003 - Cancer Cytopathology -

- Wiley Online Library. Accessed November 2, 2023. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11673>
27. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ*. 2015;350:h2372. doi:10.1136/bmj.h2372
28. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-172. doi:10.3322/caac.21139
29. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf.
30. US Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674-686. doi:10.1001/jama.2018.10897
31. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-2119. doi:10.1001/jama.287.16.2114
32. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, 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):102-131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525
33. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(3):221. doi:10.1097/LGT.0000000000000604
34. Sravani AB, Ghate V, Lewis S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(3):1026-1050. doi:10.1007/s12011-022-03226-2
35. Pierce JG, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4):731-757. doi:10.1016/j.ogc.2013.08.008
36. Marina OC, Sanders CK, Mourant JR. Effects of acetic acid on light scattering from cells. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):085002. doi:10.1117/1.JBO.17.8.085002
37. %5'lik Asetik Asit Ile Yapılan Gözle Muayene (VIA). Accessed November 19, 2023. <https://screening.iarc.fr/viavilichap2.php?lang=6>

38. Colposcopy Digital Atlas. Accessed November 19, 2023. <https://screening.iarc.fr/atlascolpodetail.php?Index=051&e=,0,1,2,3,8,10,15,19,30,31,43,46,47,60,61,68,73,83,88,89,93,96,102,105,111>
39. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:S1. doi:10.1097/LGT.0b013e318287d329
40. Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, Küppers V. Explanation and Use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(9):904-907. doi:10.1055/s-0033-1350824
41. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD001318. doi:10.1002/14651858.CD001318.pub3
42. Kazandi M, Oztekin K, Kazandi AC, Zekioglu O. Evaluation of LOOP electrosurgical excisional procedure: case series. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(5):562-563.
43. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, 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):321-346. doi:10.3322/caac.21628
44. LEEP. Accessed November 27, 2023. <http://www.spectrumhealthlakeland.org/lorys-place/lorys-place-video-staywell/Content/3/82216/>
45. Bergenfeldt M, Nyström M, Bohe M, Lindström C, Polling A, Ohlsson K. Localization of immunoreactive secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in intestinal mucosa. *J Gastroenterol.* 1996;31(1):18-23. doi:10.1007/BF01211182
46. Wiedow O, Harder J, Bartels J, Streit V, Christophers E. Antileukoprotease in human skin: an antibiotic peptide constitutively produced by keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;248(3):904-909. doi:10.1006/bbrc.1998.9069
47. Lee CH, Igarashi Y, Hohman RJ, Kaulbach H, White MV, Kaliner MA. Distribution of secretory leukoprotease inhibitor in the human nasal airway. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(3):710-716. doi:10.1164/ajrccm/147.3.710
48. Abe T, Kobayashi N, Yoshimura K, et al. Expression of the secretory leukoprotease inhibitor gene in epithelial cells. *J Clin Invest.* 1991;87(6):2207-2215. doi:10.1172/JCI115255

49. Thompson RC, Ohlsson K. Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(18):6692-6696.
50. Heinzl R, Appelhans H, Gassen G, et al. Molecular cloning and expression of cDNA for human antileukoprotease from cervix uterus. *Eur J Biochem*. 1986;160(1):61-67. doi:10.1111/j.1432-1033.1986.tb09940.x
51. Sallenave JM. The role of secretory leukocyte proteinase inhibitor and elafin (elastase-specific inhibitor/skin-derived antileukoprotease) as alarm antiproteases in inflammatory lung disease. *Respir Res*. 2000;1(2):87-92. doi:10.1186/rr18
52. Hiemstra PS, Maassen RJ, Stolk J, Heinzl-Wieland R, Steffens GJ, Dijkman JH. Antibacterial activity of antileukoprotease. *Infect Immun*. 1996;64(11):4520-4524.
53. Pillay K, Coutoudis A, Agadzi-Naqvi AK, Kuhn L, Coovadia HM, Janoff EN. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor in Vaginal Fluids and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission. *J Infect Dis*. 2001;183(4):653-656. doi:10.1086/318535
54. Draper D, Donohoe W, Mortimer L, Heine RP. Cysteine Proteases of *Trichomonas vaginalis* Degrade Secretory Leukocyte Protease Inhibitor. *J Infect Dis*. 1998;178(3):815-819. doi:10.1086/515366
55. Huppert JS, Huang B, Chen C, Dawood HY, Fichorova RN. Clinical Evidence for the Role of *Trichomonas vaginalis* in Regulation of Secretory Leukocyte Protease Inhibitor in the Female Genital Tract. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1462-1470. doi:10.1093/infdis/jit039
56. Fakioglu E, Wilson SS, Mesquita PMM, et al. Herpes Simplex Virus Downregulates Secretory Leukocyte Protease Inhibitor: a Novel Immune Evasion Mechanism. *J Virol*. 2008;82(19):9337-9344. doi:10.1128/JVI.00603-08
57. Devoogdt N, Revets H, Ghassabeh GH, De Baetselier P. Secretory leukocyte protease inhibitor in cancer development. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1028:380-389. doi:10.1196/annals.1322.044
58. Tian X, Shigemasa K, Hirata E, et al. Expression of human kallikrein 7 (hK7/SCCE) and its inhibitor antileukoprotease (ALP/SLPI) in uterine endocervical glands and in cervical adenocarcinomas. *Oncol Rep*. 2004;12(5):1001-1006.
59. Quabius ES, Loehr J, Haaser D, et al. Smoking-Induced SLPI Expression Hinders HPV Infections Also in Squamous Cell Carcinomas of the Vulva. *Transl Oncol*. 2019;12(1):36-42. doi:10.1016/j.tranon.2018.09.004

60. Zhang D, Simmen RCM, Michel FJ, Zhao G, Vale-Cruz D, Simmen FA. Secretory leukocyte protease inhibitor mediates proliferation of human endometrial epithelial cells by positive and negative regulation of growth-associated genes. *J Biol Chem.* 2002;277(33):29999-30009. doi:10.1074/jbc.M203503200
61. Ciccicarese G, Herzum A, Pastorino A, et al. Prevalence of genital HPV infection in STI and healthy populations and risk factors for viral persistence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(4):885-888. doi:10.1007/s10096-020-04073-6
62. So KA, Lee IH, Kim TJ, Lee KH. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(1):223-227. doi:10.1007/s00404-018-4936-9
63. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):771-777. doi:10.1007/s00404-011-2155-8
64. Currin LG, Jack RH, Linklater KM, Mak V, Møller H, Davies EA. Inequalities in the incidence of cervical cancer in South East England 2001–2005: an investigation of population risk factors. *BMC Public Health.* 2009;9(1):62. doi:10.1186/1471-2458-9-62
65. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet.* 2002;359(9312):1085-1092. doi:10.1016/S0140-6736(02)08150-3
66. Rizzuto I, Nalam M, Jiang J, Linder A, Rufford B. Risk factors for HPV persistence and cytology anomalies at follow-up after treatment for cervical dysplasia. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;141(2):240-244. doi:10.1002/ijgo.12431
67. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. 2007;370.
68. Fu T chieh (Jane), Carter JJ, Hughes JP, et al. Re-Detection versus New Acquisition of High-Risk Human Papillomavirus in Mid-Adult Women. *Int J Cancer.* 2016;139(10):2201-2212. doi:10.1002/ijc.30283
69. Liu SH, Cummings DA, Zenilman JM, Gravitt PE, Brotman RM. Characterizing the Temporal Dynamics of Human Papillomavirus DNA Detectability Using Short-Interval Sampling. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2014;23(1):200-208. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0666
70. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of Human Papillomavirus

Types 16, 18, and 6 Capsid Antibody Responses Following Incident Infection. *J Infect Dis.* 2000;181(6):1911-1919. doi:10.1086/315498

71. Munn LL, Garkavtsev I. SLPI: a new target for stopping metastasis. *Aging.* 2018;10(1):13-14. doi:10.18632/aging.101372

72. Kozin SV, Maimon N, Wang R, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) as a potential target for inhibiting metastasis of triple-negative breast cancers. *Oncotarget.* 2017;8(65):108292-108302. doi:10.18632/oncotarget.22660

73. Du XY, Liu X, Wang ZJ, Wang YY. SLPI promotes the gastric cancer growth and metastasis by regulating the expression of P53, Bcl-2 and Caspase-8. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(7):1495-1501.

