



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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**SERVİKAL DİSPLAZİLER ÜZERİNDE
EMZİRMENİN ETKİSİ VAR MIDIR?**

Dr. Hande KURT GÜVEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023



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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL DİSPLAZİLER ÜZERİNDE
EMZİRMENİN ETKİSİ VAR MIDIR?

Dr. Hande KURT GÜVEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bilimsel ve manevi her konuda desteğini esirgemeyen hocamız Sayın Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN'a,

Asistanlığım süresince eğitimimizin her aşamasıyla ilgilenen, bilgi ve tecrübeleri ile bize sabırla eğitim vermeyi amaçlayan, klinik bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde en büyük emeği bulunan, araştırmacı yönü ile bize örnek olan tez danışmanım, meslek hayatımda ve kalbimde büyük yeri olan hocam ve klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Elif YILMAZ'a

Akademik yönleriyle bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran, kendilerinden çok kıymetli bilgiler öğrendiğim değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Zehra VURAL YILMAZ ve Op. Dr. Özkan HAYIT'a,

Asistanlığımın en başından itibaren sabır ve destekleriyle yanımda olan, cerrahi tecrübelerini bizlere aktaran, çalışma fırsatım olan bütün uzman abi ve ablalarım,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, hem tecrübelerini aktarıp hem de ağabeylik eden Op. Dr. Mehmet Fatih DEMİR'e ve kendilerini tanımaktan mutluluk duyduğum bütün sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayallerimi gerçekleştirmemi sağlayan, yıllarca fedakârlık gösteren, benden desteklerini esirgemeyen değerli aileme

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hande KURT GÜVEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. SERVİKAL EMBRİYOGENEZ, ANATOMİ, HİSTOPATOLOJİ VE FİZYOLOJİ	5
2.1.1. Servikal Embriyogenez.....	5
2.1.2. Servikal Anatomi, Histopatoloji ve Fizyoloji.....	5
2.2. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ.....	7
2.2.1. HPV Genomik Yapısı	8
2.2.2. HPV Sınıflandırması	8
2.2.3. HPV Bulaşı ve Önlemler.....	9
2.3. SERVİKS KANSERİ.....	10
2.3.1. Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi	10
2.3.2. Serviks Kanseri Risk Faktörleri.....	11
2.4. SERVİKAL İNTRAEPİTELİYAL LEZYONLAR	12
2.5. SERVİKS KANSERİ TARAMA	14
2.5.1. Servikal Sitoloji Tarama Teknikleri.....	15
2.5.2. Klinik Öneriler.....	15
2.5.3. Bethesda Sistemi ve Terminoloji.....	17
2.6. MEME EMBRİYOGENEZ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ	18
2.7. LAKTASYON	20
2.7.1. Anne Sütünün İçeriği	20
2.7.2. Emzirmenin Faydaları.....	22

2.7.3. Türkiye’de ve Dünya’da Emzirme	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	25
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ	25
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	26
3.5. ÇALIŞMADA HARIÇ TUTULMA KRİTERLERİ.....	26
3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ.....	26
3.7.1. Bağımlı Değişkenler	26
3.7.2. Bağımsız Değişkenler	26
3.8. VERİLERİN TOPLANMASI	27
3.8.1. Servikal Sitoloji ve HPV: Numune Değerlendirmesi.....	27
3.9. VERİ TOPLAMA FORMU	28
3.10. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
3.11. İZİNLER- ETİK KONULAR.....	30
3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİKSEL VERİLER.....	31
4.2. ÇALIŞMA ve KONTROL GRUPLARININ TOPLAM EMZİRME SÜRELERİ ve HPV SONUÇLARININ KARŞILAŞTIIRLMASINA DAİR İSTATİSTİKSEL VERİLER	34
4.3. ÇALIŞMA ve KONTROL GRUPLARINDA ANORMAL SİTOLOJİ SONUCUNU ETKİLEYEN PARAMETRELERE AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER.....	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKÇA.....	47
EKLER	56
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	56
ÖZGEÇMİŞ	57

ÖZET

Servikal Displaziler Üzerinde Emzirmenin Etkisi

Amaç

Bu çalışmanın amacı emzirmenin servikal displaziler üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Eylül 2023-1 Kasım 2023 tarihleri arasında yürütülmüş olan prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırmaya bu tarihler arasında Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran, doğum öyküsü bulunan, servikal sitoloji tarama programına dahil edilmiş olan, emzirme deneyimleri sorgulanan, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastaları alınmış, çalışma toplam 229 hasta dahil ile yürütülmüştür. Servikal sitoloji sonucu anormal olan hastalar çalışma grubunu (n=98), sitoloji sonucu normal olan hastalar ise kontrol grubunu (n=131) oluşturmuştur. Hastaların demografik bilgileri ve emzirme deneyimleri yüz yüze yapılan görüşme ile elde edilmiş, servikal sitoloji raporu hastane bilgi kayıt sisteminden elde edilmiş ve veriler excel dosyasına kaydedilmiştir. Grupların emzirme deneyimleri servikal sitoloji sonuçları ile ilişkilendirilerek karşılaştırılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 27 versiyonu (IBM SPSS Statistics 27) kullanılmış, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmış, anormal sitoloji durumunu etkileyen faktörlerin araştırılmasında “Binary (ikili) lojistik regresyon:Backward LR modeli” uygulanmıştır.

Bulgular

Grupların sosyo-demografik ve obstetrik özellikler açısından benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında emzirme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş, kontrol grubunun çoğunluğunun (%35,1) 13-36

ay, çalışma grubunun çoğunluğunun 6-12 ay (%34,7) emzirdiği belirlenmiştir. Çalışma grubunda ortalama emzirme süresinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($14,11 \pm 2,96$ vs $23,60 \pm 3,35$ ay). ASCUS grubunun ($13,02 \pm 1,33$) ortalama emzirme süresinin, HSIL ($5,91 \pm 0,98$) ve LSIL'den ($5,91 \pm 0,98$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$). Toplam emzirme sürelerinin ve HPV pozitifliğinin anormal sitoloji riskini etkileyen en önemli parametreler olduğu saptanmış, <6 ay emzirenlerin, >36 ay emzirenlere göre anormal sitoloji riskinin 5,399 kat, HPV pozitif olanların, negatif olanlara göre anormal sitoloji riskinin 26,369 kat fazla olduğu bulunmuştur. Toplam emzirme sürelerinin en düşük olduğu grupların LSIL ve HSIL, en yüksek olduğu grubun ise kontrol grubu olduğu saptanmıştır (13-36 ay).

Sonuç

Emzirmenin ve emzirme süresinin pek çok kanserde olduğu gibi servikal intraepitelyal neoplaziler üzerinde de olumlu etkisi olduğu açıktır. Kapsamlı bir tarama ve kontrol stratejisiyle insanoğlunun ortadan kaldırabileceği ilk kanser olabilecek serviks kanserinde, servikal intraepitelyal lezyonların erken aşamada tanınması önemlidir. Jinekolojik kanserlerin önlenmesindeki etkisi de göz önünde bulundurularak kadın sağlığı üzerinde sayılamayacak kadar çok faydası olan emzirme ile ilgili geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılmasının ve emzirme oranlarının artırılması yönünde doğru politikalar izlenmesinin önemli olduğu görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Serviks, HPV, Sitoloji, Pap Smear, Emzirme, Intraepitelyal Neoplazi

ABSTRACT

The Effect of Breastfeeding on Cervical Dysplasias

Objective

The aim of this study is to investigate the effect of breastfeeding on cervical dysplasias.

Materials and Methods

This study is a prospective descriptive study conducted at Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital at the Obstetrics and Gynecology Clinic between September 1, 2023, and November 1, 2023. The study was conducted with a total of 229 patients, who visited the gynecology polyclinic between these dates, had a history of birth, were included in the cervical cytology screening program, whose breastfeeding experiences were surveyed and finally, those who met the inclusion and exclusion criteria. Patients with abnormal cervical cytology results formed the study group (n=98), and patients with normal cytology results formed the control group (n=131). The demographic information and breastfeeding experiences of the patients were obtained through face-to-face interviews, the cervical cytology report was obtained from the hospital information recording system and the data was recorded in an Excel file. The breastfeeding experiences of the groups were compared in relation to their cervical cytology results. SPSS 27 version (IBM SPSS Statistics 27) was used to analyze the data, and the significance level was accepted as $p<0.05$. "Pearson- χ^2 " cross tables were used to examine the relationships between two qualitative variables, and "Binary logistic regression: Backward LR model" was applied to investigate the factors affecting the abnormal cytology status.

Results

The groups were found to be similar in terms of sociodemographic and obstetric characteristics ($p>0.05$). A statistically significant difference was detected between the groups in terms of breastfeeding duration, and it was determined that most of the control group breastfed for 13-36 months (35.1%), and most of the study group breastfed for 6-12 months (34.7%). It was found that the average breastfeeding duration was significantly lower in the study group (14.11 ± 2.96 vs 23.60 ± 3.35 months). It was observed that the average breastfeeding duration of the ASCUS group (13.02 ± 1.33) was significantly higher than that of HSIL (5.91 ± 0.98) and LSIL (5.91 ± 0.98) groups ($p<0.05$). Total breastfeeding duration

and HPV positivity were found to be the most important parameters affecting the risk of abnormal cytology. It was found that those who breastfed for <6 months had a 5.399 times higher risk of abnormal cytology than those who breastfed for >36 months, and those who were HPV positive had a 26.369 times higher risk of abnormal cytology than those who were HPV negative. It was determined that the groups with the lowest total breastfeeding duration were LSIL and HSIL, and the group with the highest total breastfeeding duration was the control group (13-36 months).

Conclusion

Breastfeeding and the duration of breastfeeding have a positive effect on cervical intraepithelial neoplasias, as well as on many other cancers. It is important to recognize cervical intraepithelial lesions at an early stage in cervical cancer, which may be the first cancer that humankind can eliminate with a comprehensive screening and control strategy. With its countless benefits on women's health and effect on the prevention of gynecological cancers, we believe that it is important to conduct comprehensive, multi-center, prospective, randomized controlled studies on breastfeeding, and follow correct policies to increase breastfeeding rates.

Key words: Cervix, HPV, Cytology, Pap Smear, Breastfeeding, Intraepithelial Neoplasia

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)
ACS	: American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)
ASC-US	: Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği)
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
HPV	: Human Papillomavirus
HSIL	: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon
LAST	: Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LEEP	: Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü
LSIL	: Düşük Dereceli Servikal İntraepitelyal Lezyon
SCJ	: Skuamokolumnar Bileşke
USPSTF	: United States Preventive Services Task Force (Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. 2014 Bethesda Sistemi.....	17
Tablo 2.2. Anne sütü üretimini etkileyen faktörler	20
Tablo 2.3. Anne sütünün içeriği	22
Tablo 2.4. Veri Toplama Formu	29
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve doğum özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.3. Çalışma grubundaki hastaların smear sonuçlarının dağılımı	33
Tablo 4.4. Tüm grubun emzirme sürelerinin dağılımı	33
Tablo 4.5. Çalışma ve kontrol gruplarının toplam emzirme sürelerine ilişkin veriler	33
Tablo 4.6. Çalışma ve kontrol gruplarının HPV sonuçlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.7. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama emzirme sürelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.8. Çalışma grubunun kendi içerisinde sitoloji sonuçlarına göre ortalama emzirme sürelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.9. Anormal sitoloji durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli	36
Tablo 4.10. Tüm grupta emzirme süresi ile smear arasındaki ilişkilerinin incelenmesi	37
Tablo 4.11. Tüm grupta emzirme süresi ile HPV verilerinin karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Servikal intraepitelyal lezyonlarda kullanılan sınıflamaların görsel karşılaştırılması	13
---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, 2020 yılında 604.000 vaka sayısı ile kadınlarda dördüncü sıklıkta görülen kanserdir. 2020'de serviks kanserinden kaynaklanan tahmini 342.000 ölümün yaklaşık %90'ı düşük-orta sosyoekonomik düzeyli ülkelerde görülmektedir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre rahim ağzı kanserinde ölüm oranları gelişmekte olan ülkelere 100.000'de 12,4 iken gelişmiş ülkelere 5,2 olarak kaydedilmiştir. (1). Kadınlarda meme kanseri teşhis edilen ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir, bunu kolorektal ve akciğer kanseri takip ederken, serviks kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Serviks kanseri ülkemizde kadınlarda sık rastlanan kanserler arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır ve son beş yılda bildirilen rahim ağzı kanseri prevalansı %16,09'dır (2). Kadınlarda tüm yaş gruplarının %2,4'ünü oluşturmaktadır ve mortalite oranı 1.7/100.000 olarak belirlenmiştir (3) (4).

Dünya çapında serviks kanserinden kaynaklanan yüksek ölüm oranı etkili müdahalelerle azaltılabilir. Düşük ve orta gelire sahip ülkelere, serviks kanserini önleyici tedbirler ve taramalara erişim sınırlıdır ve genellikle ileri dönemde semptomlar ortaya çıkana kadar teşhis edilmediği için yüksek gelirli ülkelere göre kanserden ölüm oranı bu bölgelerde 2 kat daha yüksektir. Yüksek gelirli ülkelere, human papilloma virus'e karşı aşılannmalar ve düzenli olarak tarama ve tedavi programları uygulanmaktadır. Tarama premalign lezyonların tanımlanmasını sağlar, uzun süreli ve pahalı tedavilerin önüne geçilebilir ve mortalite ve morbidite sıklığında azalma ile komplike tedavileri önlemektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ), 17 Kasım 2020 tarihli küresel çağrısında "Rahim Ağzı Kanseri Eliminasyon Programı"nı başlatarak ilk kez bir kanser türünün ortadan kaldırılmasını taahhüt etti. Bu program kapsamında gelecek yüzyılda rahim ağzı kanserini ortadan kaldırma yoluna girebilmek için her ülkenin 2030 yılına dek 90-70-90 hedeflerine ulaşmaları istendi. Rahim ağzı kanserini ortadan kaldırmak için tüm ülkelerin insidans oranını 100.000 kadında dördün altında tutması ve sürdürmesi gerekiyor.

Bu hedefler:

- Aşılama: Kızların %90'ı 15 yaşına kadar HPV aşısıyla tamamen aşılanmış;
- Tarama: 35 yaşa ve 45 yaşa kadar kadınların %70'inin yüksek performanslı bir test kullanılarak taranmış olması;
- Tedavi: Ön kanserli kadınların ve invaziv kanseri olan kadınların %90'ı tedavi edilmiş (6).

Hastalığın erken bir aşamada tespit edilmesi ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gibi öncü lezyonların ortadan kaldırılması, invazif serviks kanseri vakalarını azaltacaktır (7). Servikal kanseri öncüsü olan servikal displaziler, servikal intraepitelyal lezyon olarak da adlandırılır ve düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak sınıflandırılır. Bu tanımların dışında kalan hücre grubu ise ASCUS olarak tanımlanır ve tıpkı displaziler gibi takip gerektirir.

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), CIN1, CIN2 ve CIN3 olmak üzere üç evreli premalign bir lezyon olup, “Tara ve tedavi et” yaklaşımı ile güncel tarama testleri ile tespit edilebilmektedir. Amerikan Kanser Derneği (ACS), 2012 kılavuzunu 2020 yılında güncelleyerek değişikliklere gitmiştir. Yeni kılavuza göre önerilen, taramaya başlamak için önerilen yaşı 21 yerine 25'e çıkarılması ve bireylerin 25 yaş itibarıyla 65 yaşına kadar her 5 yılda bir kotest (sitoloji ile birlikte human papilloma virüs (HPV) testi) ile taranmasıdır. Güncel kılavuzlara uygun olarak ülkemizde de 25 yaş ve üzeri kadınlarda beş yılda bir HPV testi ve Pap-smear testi ile tarama yapılmaktadır. (8).

HPV, serviks kanserinin öncüsü ve ana etyolojik ajanı olarak kabul edilir. HPV, cilt ve mukozayı enfekte ederek epitel hücrelerinin lezyonlarına sebep olan genital sisteminin yaygın viral enfeksiyonudur.(9) Malign hastalıkların patogeneğinde rol oynayan HPV onkogen E6 ve E7 proteinleridir. Hem E6 hem de E7 proteinleri, HPV taşıyan malign tümörlerde eksprese edilir ve epitel hücreleri üzerinde karsinogenez sürecinde ortak hareket ederler (10)(11). Bu etkileri, hücre içi

tümör süpressör olan proteinler olan p53 ve retinoblastoma (Rb) ile etkileşimleri üzerinden gerçekleşir.

HPV enfeksiyonu ve premalign lezyonların çoğu ilk iki yıl içerisinde kendiliğinden gerileme eğilimindedir, bu da kanser gelişimi için HPV varlığının yalnız başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Enfeksiyondan karsinogeneze kadar olan süreci modüle eden faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar servikal karsinogeneze başka kofaktörlerin de rol oynadığını göstermektedir (12).

Dikkat çeken bir diğer konu ise Yi Liu ve ark. belirttiği üzere HPV negatif rahim ağzı kanserinin görülme sıklığı son yıllarda artış eğilimi göstermektedir. (13).

Bu bilgiler ışığında serviks kanseri gelişiminde ve serviks kanserinden koruyucu rol üstlenen mekanizmaların araştırılması gereği doğmaktadır. Kore’de 2021 de yapılan bir çalışmada emzirmeyen grupta serviks kanseri prevalansının, emziren gruba göre 1,37 kat daha yüksek olduğu, ayrıca, 36 aydan fazla emzirmeye kıyasla 13 ila 36 ay emzirmedi 1,54 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (14).

Emzirmenin sadece bebek değil anne sağlığı üzerinde birçok faydası bulunmaktadır. Emzirme sırasında salınan oksitosin hormonu, sadece uterus kontraksiyon ile postpartum kanamanın azalmasına değil uterus boyutunun gebelik öncesi durumuna geri dönmesine de yardımcı olur. Yapılan çalışmalar emzirmenin annede görülebilecek meme kanseri, yumurtalık kanseri, diabetes mellitus ve hipertansif kalp hastalığı riskinde azalma ile ilişkili olduğunu da göstermiştir. Literatürde, meme kanseri, over ve endometrium kanseri ile emzirme ilişkisi oldukça fazla incelenmiş olup, bu kanserlerde emzirme sayısı ve süresi ile orantılı olarak azalma bildirilmiştir. (15) (14) Yapılan bir meta-analizde, emzirmenin östrojenden etkilenen endometrial kanser riskini azalttığını belirtilmiştir. (16).Tüm bu faydalara rağmen Türkiye’de altı ayın altındaki bebeklerde yalnızca anne sütü verilme yüzdesi 1993 yılında %10,4 iken 2018 yılında %40,7’e yükselmiş olmakla birlikte, yine de Dünya Sağlık Örgütü’nün %50 hedefinin altındadır. (3). Bununla birlikte serviks

kanseri ile emzirme ilişkisi literatürde diğerleri kadar yer bulmamıştır.

Bu çalışmanın amacı ise bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, rutin jinekoloji polikliniğine başvuran, doğum öyküsü bulunan, servikal sitoloji tarama programına dahil edilmiş olan, emzirme deneyimleri sorgulanan hastaların smear sonuçları kıyaslanması ile emzirme ve serviksin prekanseröz lezyonları arasındaki ilişkiyi inceleyerek servikal displaziler üzerinde emzirmenin olumlu etkisi olup olmadığını saptamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKAL EMBRİYOGENEZ, ANATOMİ, HİSTOPATOLOJİ VE FİZYOLOJİ

2.1.1. Servikal Embriyogenez

Kadın genital sisteminin gelişimi gonadlar, üreme kanalları ve dış genital organlar olarak 3 grubu ayrılırken, dört kökenden türemiştir: mezoderm, primordiyal germ hücreleri, çöломik epitel ve mezenşim. Fetal yaşamın beşinci ve altıncı haftasına kadar genital sistem farklılaşmaz ve bu aşamada iki çift genital kanal mevcuttur: mezonefrik (Wolffian kanalı) ve paramezonefrik (Mullerian kanalı). Kadınlarda, anti-Mullerian hormon ve SRY geninin yokluğunda Wolff kanalları geriler ve Müller kanallarının daha fazla farklılaşmasını sağlar. Böylece fetal hayatın 6. haftasından itibaren belirginleşen müller kanallarının orta hatta füzyonu sonucunda vajinanın üst üçte biri, serviks, her iki fallop tüpü ve uterus yapılarının gelişimi oluşur.(17)

2.1.2. Servikal Anatomi, Histopatoloji ve Fizyoloji

Serviks, uterus ve uterin kaviteyi vajinaya bağlayan silindirik yapıda olan fibromusküler bir organdır. Serviksin ön ve arka duvarları genellikle karşılıklıdır ve yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda ve 3 cm çapındadır, ancak boyut ve şekli yaş, parite öyküsü ve kişinin hormonal durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Serviksin alt yarısı vajinaya doğru uzanır ve eksternal os olarak tanımlanırken üst yarısı vajinanın yukarısında uterusun endometrial boşluğuna doğru uzanır ve internal os olarak bilinir. Bu iki bölge yaklaşık olarak eşit boyuttadır ve arasındaki bölge endoservikal kanal olarak adlandırılır. Servikal inspeksiyon ile gözlenen dış kısmına ektoserviks, kanalın iç kısmı endoserviks olarak tanımlanır.(18)

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

düzeyinde, uterin arter asendan ve desendan dallara ayrılarak çevrenin kanlanmasını sağlar. Serviks uterin arterin desendan dalı ve vajinal arter sayesinde kanlanırken uterin venler ile venöz drenajını sağlar. Serviksin lenfatikleri mukozanın altı ve bağ dokusunun stromasında yer almaktadır. Lenfatik drenajı ise common iliak, internal iliak ve eksternal iliak, obturator ve parametrial lenfatik nodlara yapılır Servikse hipogastrik sinirden sempatik, pelvik ve vagal sinirden parasempatik innervasyon sağlanır. (19)

Serviks anatomik olarak farklı bölgelere ayrılabilir. Servikal kanalın vajinal boşluğa açılması eksternal os, uterus boşluğuna açılması ise internal os olarak bilinir. Ektoserviks, rahim ağzının vajinal boşluğa doğru çıkıntı yapan, stratifiye non- keratinize skuamöz epitel ile kaplı olan kısmıdır. Endoservikal kanal, uterus boşluğunu vajinanın lümenine bağlayan ve serviks boyunca uzanan bir lümenidir ve kolumnar epitelten oluşmaktadır.(20)

Skuamokolumnar bileşke (SCJ), ektoservikal epitelin endoservikal epitel ile bulunduğu yerdir. Bu bağlantı, stratifiye non-keratinize skuamöz hücrelerden basit kolumnar epitele ani bir değişime sahiptir ve kolposkopik ve histolojik olarak görüntülenebilir. SCJ'nin hormonal etki altında yeri değişir. Puberte döneminden sonra eksternal osun dışında görülen skuamokolumnar bileşke, cinsel olgunluk döneminde değişen hormonal duruma bağlı olarak eksternal osa doğru geriler. Yine hormonal durumla ilgili olarak menopoza sonrası ve puberte öncesi olan dönemde endoservikse doğru çekildiği görülmektedir. Bunun sebebi, puberte döneminde östrojen artışı ile skuamöz epitelde depolanan glikojen florada bulunan laktobasillerle ayrıştırması sonucu laktik asit üretimi ile ortaya çıkar ve vajen pH'ı asidik ortama dönüşür. Asidik ortamlarla karşılaşan kolumnar epitelin altında bulunan hücrelerde proliferasyon başlar ve immatür metaplazi oluşur. Zamanla bu epitelin glikojenizasyonu sonucu matür skuamöz epitel oluşur. Böylece SCJ yukarı kaymış olur ve yeni bir aktif skuamokolumnar bileşke ortaya çıkar. Eski ve yeni skuamokolumnar bileşke arasındaki metaplastik skuamöz epitel bölgesine transformasyon zonu denir ve bu bölgede içinde metaplaziye uğrayan hücreler onkojenik değişiklikler açısından risk taşımaktadır (21).

Serviksin primer rolü, servikal mukus adı verilen, endoservikal bezlerden salgılanan berrak ya da opak yapıda sekresyon üretmektir. Mukus yapısı, hacim ve renkteki değişiklikler, menstrual siklus boyunca değişen hormonların bir sonucu olarak gerçekleşir. Postmenstruel periyotta öströjen etkisi sebebiyle mukus bol miktardadır, sulu ve alkalidir. Bu dönemdeki öströjen seviyelerini gösteren ferning oluşumundan yüksek sodyum klorür ve potasyum değerleri sorumludur. Siklusun sekizinci günü ile ovulasyona kadar olan süre içerisinde östrojenin yükselişi ve buna bağlı olarak ile servikal mukus artışı, viskozitesinin düşüşü ve spermatazoa geçirgenliğinde artış görülür (22). Ovulasyon sonrasında ise servikal mukus miktarı az, akışkanlığı düşük, ve asidik olup, bol miktarda lökosit içerir. Gebelik esnasında servikal mukus kalındır ve bir tıkaç olarak görev alır. Doğum yaklaştığında bu tıkaç incelerek atılır ve serviks dilate olarak fetusun uterustan vajinaya geçişinde rol oynar.

2.2. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

İlerde de detaylı olarak anlatılacağı üzere HPV rahim ağzı kanserinin ana etyolojik ajanı olarak kabul edilir. Yalnızca serviks kanseri gelişiminde rol oynamakla kalmaz; vulval, vajinal, anal, penil ve oral, baş ve boyun kanserleri dahil olmak üzere farklı kanser türlerine de katkıda bulunan bir faktör olduğu tespit edilmiştir. HPV tipleri genellikle kutanöz epiteli enfekte ederek yaygın cilt siğillerine neden olur ancak yaklaşık 40 farklı tip mukozal epiteli tutarak serviks kanseri ile ilişkilendirilir (23).

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

2.2.1. HPV Genomik Yapısı

Papovaviridae ailesinden olan HPV, konakçıya özgü, küçük, zarfsız 50-55 nm çapında çift sarmallı DNA virüsleridir [60]. Kütanoz epitel ve müköz membranları enfekte eden epitel proliferasyonuna yol açan virüslerdir. HPVlerin erken protein gen bölgeleri (E1, E2, E4, E5, E6, E7), geç protein bölgeleri (L1, L2) ve long kontrol bölgesi (LCR) olarak üç fonksiyonel bölgeden oluşur.

Erken gen bölgesindeki proteinler virüsün replikasyon ve hücre transformasyonundan sorumludurlar. E1 proteini virüsün DNA replikasyonu için gereklidir. E2, DNA transkripsiyonunu düzenleyen proteinleri kodlayarak DNA replikasyon sürecine katılır. Hücre transformasyonunda, apoptozu başlatma ve inhibe etmede önemli bir rolü vardır. E4 proteini keratin yapısını bozan sitoplazmik bir proteindir. E5 proteini yine replikasyonda görev alır ve hücrenin bağışıklık sistemi tarafından tanınmamasına da neden olur. HPV virüsünün karsinogeneze sebep olmasının yolu HPV virüsü insan genomuna E1/E2 proteinleri ile bağlanması sonucu oluşan E6 ve E7 proteinlerinin sentezlenmesi ve dolayısıyla epitel hücrelerinin ölümsüzleşmesine yol açar. E7 proteini, pRB genine bağlanarak hücrenin DNA sentezinin artmasına yol açarken E6 proteini p53 genine bağlanarak DNA hasarını onarma fonksiyonunu bozarak bu süreç içinde anormal hücre çoğalmasını başlar (20).

2.2.2. HPV Sınıflandırması

Bugüne kadar 160'tan fazla farklı insan papilloma virüsü (HPV) türü tanımlanmıştır ve diğer türleri karakterize etmek için çalışmalar devam etmektedir (Van Doorslaer 2022). HPV tipleri düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere gruplara ayrılır. Düşük riskli HPV grubu genellikle genital organlar, anüs, ağız, boğaz veya çevre bölgelerde akuminat kondilom olarak bilinen subklinik enfeksiyonlara neden olurlar.

Yüksek riskli HPV grubu ise onkojenik özellikleriyle malign transformasyonlara zemin oluşturabilirler. (24).

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

Orta riskli HPV genotipler: 26, 53 ve 66

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

HPV ile ilişkili kanserlerin çoğu HPV tip 16 ve 18'den sorumludur ve beraber serviks kanserlerinin %66'sını oluşturur. Dünya çapında serviks kanserlerinin yarısı tip 16 kaynaklıdır. (25)

2.2.3. HPV Bulaşı ve Önlemler

Papillomavirüs ailesindeki diğer virüsler başka türleri etkileyebilirken, insanlar HPV için tek doğal rezervuardır. Cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalıklardan biri ve üreme sistemine en sık giren virüs papilloma virüsüdür (Xie et al. 2021). HPV cinsel yolla bulaşan bir hastalık olmasına rağmen cinsel ilişki olmadan da yayılabilir. Cinsel organların deri ile temas etmesiyle bulaşmanın meydana geldiği bilinmektedir. Serviks kanseri bir viral enfeksiyonun maligniteye yol açabildiğini gösteren en iyi örneklerden biridir.

HPV aşısı ile immünizasyon, enfeksiyonunu önler ve HPV'nin yayılmasını önleyerek hem aşılanan kişiye hem de kişinin cinsel partnerlerine fayda sağlar. Yapılan çalışmalarda CIN1 ve CIN2, CIN3 ve adenokarsinoma in situ'da 6 yıllık bir süre boyunca HPV 16 ve HPV 18 aşı türlerinin prevalansındaki azalma eğilimleri yalnızca 25 yaşından küçük kadınlar arasında gözlenmiştir. (26) Aşılar, Gardasil-4 (HPV tip 6, 11, 16, 18), Gardasil-9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, ve 58), Cervarix ise iki HPV alt tipine (16, 18) karşı geliştirilmiştir. En çok tipe etkili olan Gardasil-9, HPV'nin neden olduğu serviks, vulva, vajen, anal gölge, orofarinks ve diğer baş ve boyun kanserlerinin önlenmesi için 9 ila 45 yaş arası kadınlarda belirtilen bir aşıdır. Tüm dozlar 1 sene içinde uygulanacak şekilde 9-14 yaş arası bireylerde iki doz aşılama şemasında 0. ve 5. ila 13.ay arasında uygulanabilir ve 15 yaş üzeri bireylerde ise 3 doz aşılama şeması 0., 2., ve 6. aylarda uygulanabilir (27). Şu anda, rapel için bir öneri yoktur. Prezervatif gibi fiziksel bariyer yöntemleri düzenli ve doğru olarak kullanıldığında HPV bulaşması azaltılabilir,

ancak ortadan kaldırılamaz. Ek olarak, serviks kanseri vakaları ve buna bağlı gelişen mortalitenin çoğu, yönergelere uygun şekilde düzenli yapılan servikal kanser tarama testleri ve lezyon tespitinde uygun takip ve tedaviler ile önlenabilir (1).

2.3. SERVİKS KANSERİ

2.3.1. Serviks Kanserin Epidemiyolojisi

Kadınlarda dünya genelinde dördüncü en sık malignite serviks kanseridir bu nedenle global sağlık sorununun bir göstergesidir. 2020'de dünya çapında tahminen 604.000 kadına serviks kanseri tanısı kondu ve yaklaşık 342.000 kadın serviks kanseri nedeniyle öldü. (1) Türkiye'de en sık görülen 9. kanser olup, kadınlarda tüm yaş gruplarının %2,4'ünü oluşturmaktadır (3).

Yüksek riskli HPV tiplerine karşı koruma sağlayan aşılar mevcut olması ve tarama programları belirtileri erken dönemde tespit edebilmesi etkili tedavi ve yönetimini sağlar. Özellikle yüksek gelire sahip olan ülkelerde serviks kanseri önlenabilir ve tedavi edilebilir kanserler arasında yer almaktadır. Bu sebeplerden gelişmiş ülkeler son 30 yılda servikal kanser insidansını ve mortalitesini yarıya azaltmıştır (28).

Ancak 2020 yılında dünya genelinde vakaların ve mortalitenin neredeyse %90'ı sosyoekonomik düzeyi düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmüştür. Serviks kanseri 23 ülkede en sık tanı alan kanser iken 36 ülkede kanser sebebiyle ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Sosyoekonomik durumu düşük olan kadınların hem enfekte olma hem de serviks kanserinden ölme olasılıkları durumu daha yüksek olan kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazladır.

En sık 35-44 yaş arası kadınlarda teşhis edilir ve ortalama tanı yaşı ise 50'dir. 20 yaşından küçük kadınlarda nadiren gelişirken vakalarının %20'sinden fazlası 65 yaş üstü kadınlarda bulunur ancak ölümlerin %70'i ise 50 yaşından büyük kadınlarda meydana gelir (Fontham et al, 2020).

Dikkat çekilmesi gereken bir konu da, COVID-19 pandemisinden kaynaklı 2020 yılından itibaren sağlık hizmetlerine erişimin ve katılımın azalması nedeniyle kanserin teşhis ve tedavisi etkilenmiş olacaktır. Söz konusu duruma bağlı olarak gelecekte bugüne kıyasla kıyasla oranlarda değişiklik izlenebilir, mevcut taramalarla düşüş görülse bile ileri evre hastalık ve nihayetinde artan ölüm oranında bir artış izlenmesi olasıdır. (1)

2.3.2. Serviks Kanseri Risk Faktörleri

Risk faktörü, herhangi bir hastalığa yakalanma riskini artıran durumdur. Bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmayan kişilerde nadir olsa da serviks kanseri gelişebilir. Bu risk faktörleri serviks kanseri gelişme olasılığını artırsa da bu risklere sahip birçok kişi bu hastalığı geliştirmeyebilir, ancak erken tanı için düzenli tarama daha önemlidir. HPV'nin hem onkogenik hem de onkogenik olmayan birden çok tipi mevcuttur. HPV aşılı, belirli tiplerine ve onlara bağlı gelişen kanserlere neden olan bu enfeksiyonu önlemekte etkilidir (28).

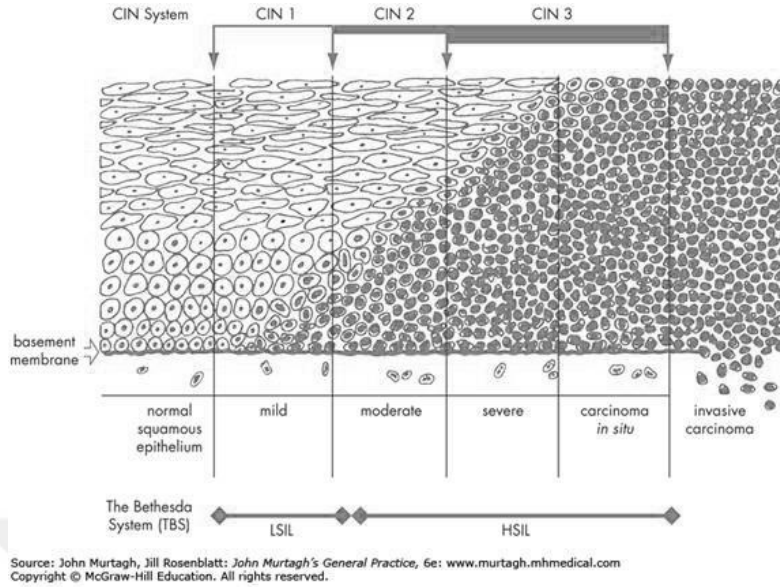
- **Cinsel davranış:** HPV'ye bulaş ve maruziyeti arttıran risk faktörleri arasında cinsel partner sayısı, kişinin partnerinin cinsel geçmişi ve ilk cinsel ilişkinin erken yaşta olması önemli bulunmuştur.
- **Parite:** Adolesan gebelik ve 3 veya daha fazla term gebeliği olan kadınların cinsel aktivite ile HPV enfeksiyonuna artan maruziyet, gebenin immün sisteminin zayıflamış olabileceği ve hormonal değişikliklerin enfeksiyona veya kanserin gelişmesine daha duyarlı olabileceği nedeniyle risk olarak belirtilmiştir.
- **Oral kontraseptif:** Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı HPV pozitifliği olan kadınlar arasında hiç kullanmayanlara kıyasla 3 kat risk artışı olduğu belirlenmiştir.
- **Ekonomik durum:** Düşük ekonomik geliri olan kadınlar yeterli sağlık hizmetlerine erişemiyor olması nedeniyle düzenli taramamayacakları veya gerekli tedavi alamayacakları anlamına gelebilir.

- **Sigara:** HPV pozitif kadınlarda yapılan çalışmada sigara kullanan ve hiç sigara kullanmamış olanlara kıyasla servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gözlemlenmiştir.
- **Bağıışıklık sistemi:** Zayıflamış bir bağışıklık sistemine karsinogenezi hızlandırabilir (4)
- **Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar:** Daha önce geçirilmiş bir cinsel yolla bulaşan hastalığın, HPV enfeksiyonu oluşturabilmek için lokal bir inflamatuvar yanıtın indüklediği düşünülmektedir bu sebepten HSV-2, Chlamydia trachomatis, HIV ile enfekte olan kadınlarda bu riskin arttığı izlenmiştir.

2.4. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL LEZYONLAR

Servikal intraepitelyal neoplazi, servikal biyopsi ve histolojik inceleme ile tespit edilen premalign skuamöz lezyondur. Bu terim, Richart tarafından 1967 yılında servikal karsinogenezin hafif displaziden servikal kansere kadar ilerleyebilen bir hastalık olduğu ifadesi ile tanımlanmıştır. Displazi, dokuda büyüme ve hücrel farklılaşmada makroskopik ya da mikroskopik anormallikler olarak tanımlanabilir. Bu lezyonlardaki değişiklikler hafif, orta ve ciddi servikal displazi olarak tanımlanır. (29)(30)

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



Şekil 2.1. Servikal intraepitelyal lezyonlarda kullanılan sınıflamaların görsel karşılaştırılması

CIN 1 (düşük dereceli), epitelin alt 1/3'ünü veya daha az bir kısmını içerirken, daha belirgin olan CIN 2 (orta dereceli) servikal epitelin üst 1/2'si matürasyonunu korur ve nükleus atipisi hem üst hem de alt epitel tabakalarında CIN 1'den daha yaygın olarak izlenebilir. CIN 3 (yüksek dereceli) ise epitelin 2/3'sinden fazla kalınlığını kapsayarak ilerler, yüzeyel katman da dahili olmak üzere tüm epitelde matürasyon kaybolmuş olarak görülebilir. Anormal hücre proliferasyonu artmıştır. Bu displazi, bazal membran seviyesinde invaze olunca da karsinomaya dönüşür. CIN 1, maligniteye ilerleme potansiyeli düşük ve spontan gerileme potansiyeli yüksek olan düşük dereceli bir lezyon iken CIN 2 ve 3, ilerleme potansiyeli yüksek ve gerileme potansiyeli düşük olan yüksek dereceli bir lezyonlardır. Histopatolojik olarak CIN 2 ve CIN 3'ü birbirinden ayrı değerlendirmek zordur, bu sebepten dolayı genellikle birlikte tek kategori olarak değerlendirilir ve yönetilir (31).

2012 yılında College of American Pathology ve ASCCP tarafından Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) projesi adlı bir konferansı düzenledi. Bu proje tüm anogenital sistem dokularında HPV ile ilişkili skuamöz hastalığın

histolojisini tanımlamak için tek bir terminoloji sistemi kullanmayı öne sürdü. Terminoloji iki katmanlı olarak "düşük dereceli" veya "yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)" olarak önerilmiştir. Bu terminoloji, Bethesda Sistemi sitoloji raporlarının terminolojisine paraleldir, mesela CIN 1, LSIL ve CIN 2 ve CIN 3 ise HSIL olarak isimlendirilmiştir. (32) Ancak 2019 ASCCP risk bazlı yönetim kılavuzunda değerlendirme ve yönetimi sınıflandırırken yine CIN terminolojisini kullanmıştır. (33).

Amerika Birleşik Devletleri'nde bu prekanseröz lezyonların insidansı CIN 1 için %4, CIN 2 ve 3 için %5 olarak kaydedilmiştir. (34) Ülkemizde prekanseröz lezyonları içeren ulusal bir veri sonucu bulunmamasına karşın Polat Dursun ve arkadaşları 140334 olguda anormal sitoloji prevalansı %1,8 olarak saptanmıştır. ASCUS %1,07, LSIL %0,3 ve HSIL %0,17 şeklinde kaydedilmiştir (35) . HSIL tipik olarak 25-35 yaş arası görülmekte iken invaziv kanser daha yaygın olarak 40 yaşından sonra (yüksek dereceli lezyon saptandıktan 8-13 yıl sonra) teşhis edilir.

LAST, premalign bir lezyon için morfolojik olarak ayırıcı tanı gerektiğinde, p16 immün boyama kullanımı önerdi. CIN 2 gibi lezyonları daha kesin olarak tanımlamak için p16 boyamasına göre ayırdı. Buna göre CIN 2 değerlendirilen lezyonlar p16 pozitif olduğu durumda HSIL, p16 negatif olduğu durumda ise LSIL olarak değerlendirilmektedir. (28)

2.5. SERVİKS KANSERİ TARAMA

Serviks kanseri tarama, ülkemizde ulusal bir tarama programı çerçevesinde 25-65 yaş aralığındaki cinsel aktif kadınlara uygulanmaktadır. Kanser tarama programındaki temel amaç, patolojik bulguları henüz premalign veya erken evredeyken yakalayabilmektir. Bu sayede hastalara erken tanı konularak erken tedavi verilmiş olup; uzun süreli ve pahalı tedavilerin önüne geçilebilir ve mortalite ve morbidite sıklığında azalma sağlanabilir.

Önerilen aralıklarla risk altında olan hastaları tespit etmek amacıyla taramalar düzenli olarak yapılmalıdır. Taramalarda anormal sonuç tespit edilen

hastalarda daha ileri inceleme ve uygun tedavi yapılmalıdır. Serviks kanseri tarama yöntemleri arasında servikal sitoloji, human papilloma virüs testi ve her iki testin birlikte uygulanması yani co-test yapılması şeklinde yaklaşımlar vardır. Ülkemizin olanakları ve popülasyonumuzun altyapısı düşünüldüğünde beş senede bir defa uygulanan HPV testi ve Pap-smear testi ile tarama yapılması makul bir yaklaşım olarak görülmektedir. (4).

2.5.1. Servikal Sitoloji Tarama Teknikleri

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

2.5.2. Klinik Öneriler

Serviks kanseri dünya çapında kadınlar arasında yaygındır. Vakaların çoğu, düşük gelirli ülkelerde meydana gelir. Yüksek gelirli ülkelerde, serviks kanseri insidansı ve ölüm oranların azalması, düzenli tarama ve HPV aşılama programları ile ilişkilidir. Premalign ve erken evre hastalığın tedavisi, invaziv serviks kanseri gelişimini önleyebilir ve buna bağlı mortaliteyi azaltabilir. Serviks kanser taramasında kullanılan mevcut yöntemler Papanicolaou testi (servikal sitoloji), HPV testi ve co-testtir (servikal sitoloji ve HPV ile) taramadır. Asemptomatik, immün sistemi yeterli hastalarda servikal kanser taramasına başlama yaşı ve hangi test yönteminin tercih edileceği belirsizdir ve uzman gruplarının önerileri farklılık göstermektedir. American College of Obstetricians and Gynecologists derneği tarama yaşını 21 olarak belirlemiştir ve 30 yaş altında kotestin yapılmaması, 21-29 yaş grubunda 3 yılda bir servikal sitoloji ile tarama yapılması kabul edilir olduğunu yayınladı (7). Bir farklı yaklaşım olan United States Preventive Services Task Force (USPSTF), 2018 kılavuzlarında 21 ila 29 yaşına kadar her üç yılda bir servikal sitoloji ile taramaya başlatmayı önermiştir (36). American Cancer Society,

American Society for Clinical Pathology, ve American Society for Colposcopy and Cervical Pathology serviks kanseri taraması için ortak kılavuzunda serviksi olan bireylerde, kişinin HPV aşılama durumundan bağımsız taramanın her beş yılda bir birincil HPV testi ile 25 yaşında başlamasını ve 65 yaşında sonlandırılmasını önermiştir (7). Güncel kılavuzlara uygun olarak ülkemizde de 25 yaş ve üzeri kadınlarda beş senede bir HPV testi ve Pap-smear testi ile tarama yapılmaktadır (10). Bununla birlikte, bu öneriler HIV enfeksiyonu veya başka hastalık ile immün sistemi baskılanmış ya da in utero dietilstilbestrol'e (DES) maruz kalmış hastalar için uygun değildir.

25-65 yaşları arasında tüm asemptomatik, immün sistemi yeterli ve serviksi olan hastaların serviks kanseri taramasına devam edilmelidir.

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

- Son 25 yıldır CIN 2+ öyküsü olmaması ve
- Aşağıdakilerle tanımlandığı şekilde, önceden yeterli taramaya tabii olmak:
 - Son değerlendirme son 5 sene içerisinde olmak üzere 10 sene içinde ardışık 2 negatif HPV sonucu, ya da
 - Son değerlendirme son 5 yıl içinde olacak şekilde son 10 yıl içinde, ardışık 2 negatif co-test ya da
 - Son değerlendirme önceki 3 yıllık süreçte olmak üzere son 10 yıl içinde ardışık 3 negatif Pap-smear testi,

Son on yıldaki sonuçları bilinmiyorsa, yapılan tarama testleri yetersiz görülür ve tarama kriterlerini karşılayana kadar devam edilmelidir. Servikal kanser ya da CIN geçmişi olmayan, total histerektomi geçirmiş hastalara yönelik ileri tarama gerekmezken, subtotal histerektomi olan serviksi kalan hastalarda tarama önerileri kılavuzlara göre devam etmelidir. CIN öyküsü olan hastalar histerektomiden sonra dahi gözlemlenmelidir.

2.5.3. Bethesda Sistemi ve Terminoloji

Bethesda Sistemi, servikovajinal sitoloji ve histoloji dahil olmak üzere belirli bir terminolojinin standardize edilmesi için oluşturulmuştur. Bu sistem, bir Pap smear sonucunun bu beş özellik altında değerlendirilmesini sağlar; numune tipi, yeterlilik, genel kategori, yorum ve sonuçlar ve diğer malign tümörler (37).

Tablo 2.1. 2014 Bethesda Sistemi

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

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

2.6. MEME EMBRİYOGENEZ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ

Meme modifiye ter bezi yapısında olup göğüs ön duvarında yer almaktadır. Olgun meme, toraks ön duvarı içinde, kişiden kişiye değişken boyutlarda olan; üst ve altta ikinci ve altıncı kotlar ile medialinde sternum ve lateralinde ön aksiller çizgi sınırları arasında yer alan; koni şeklindeki iki adet yapıdır. Büyük pektoral kas yapışır. Memeleri çevreleyen epidermis tabakası esnek , ince yapılı ve elastiktir. Bu sayede meme başı ve areolayı kaplamaktadır. Areola meme başını etrafında hale görünümü oluşturan ciltten daha pigmente bir yapıdır; gebelik ve laktasyonla birlikte daha da pigmente bir hal alır. Meme ucu ve areola yapısı gereği esnek dokulardır; böylelikle emzirme esnasında meme ucunun uzayarak bebeğin ağzının içine rahatça yerleşebilmesi mümkün olur (38).

Anatomik ve fizyolojik değişiklikler intrauterin 5-6. haftalarda oluşmaya başlayıp menopoza kadar devam etmektedir. Meme dokusu menstrüel siklus, gebelik

ve lohusalık dönemlerinde östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, troid hormonları, kortizol ve büyüme hormonlarının etkisi altındadır. Meme bezinin gelişimi: embriyogenez, pubertal gelişim, gebelikte gelişme, laktasyon ve involüsyon olmak üzere beş aşamada gerçekleşmektedir. Laktogenez, emzirmenin başlangıç aşamasıdır ve meme dokusu farklılaşmasının sonunu gösterir. Doğumdan sonra bol süt üretiminin başlaması olarak tanımlanır (39). Süt salgısı, doğum sonrası kadınların en az % 85'inde normal olarak ilerleyen bir süreçtir (40). Hartmann, Fleet ve ark. Laktogenez kavramını iki aşamalı olarak tanımlamıştır.. Evre I 'de yaklaşık olarak gebeliğin ortasında, bez süt salgılamak için hazır hale gelir, az miktarlarda salgı ürünü oluşur ve kanda ve idrarda laktoz bulunur. Evre II, doğumla ilişkili bol miktarda süt salgılanmasının başlangıcıdır (41). Prolaktin, yapısal olarak büyüme hormonuna (Growth Hormon, GH) benzeyen ve ön hipofizde üretilerek salınan polipeptit yapıda bir hormondur. Prolaktin, meme dokusu üzerinde meme gelişimini destekleyici, süt salgılama işlevini başlatan ve süt üretiminin sürdürülmesini sağlayan hormondur. Emzirmenin başlangıcı birden fazla hormonun birlikte çalışmasını gerektirse de en etkili hormon prolaktindir. Süt üretiminin sağlanması ve sürdürülmesi prolaktin sayesinde. Emzirme, Prolaktin salınımı için en güçlü fizyolojik uyarandır (42).

Oksitosin ise sütün sekresyonundan sorumlu hormondur. Doğumda ve doğumu takip eden birkaç hafta boyunca uterustaki myoepitel hücreleri oksitosine aşırı duyarlıdır. Bebeğin emmeye başlamasıyla oksitosin düzeyi artmaya başlar. Uterusun düz kaslarını kasarak uterustaki kanamanın azalmasını sağlar. Uterusun gebelik öncesindeki haline dönüşü oksitosin sayesinde daha hızlı olmaktadır (43).

2.7. LAKTASYON

Tablo 2.2. Anne sütü üretimini etkileyen faktörler (44)

Anne sütü üretimini arttıran faktörler	Anne sütü üretimini azaltan faktörler
Annenin bebeğini emzirme konusunda istekli olması	Annenin bebeğini emzirmeye istekli olmayışı
Annenin emzirme noktasında özgüvenli tutumu	Annenin emzirme konusundaki güvensizliği
Doğumdan sonra erken emzirme	Annede ağrı, kaygı ve korku varlığı
Emzirme aralıklarının kısa tutulması	Annede doğum sonu depresyon varlığı
Memelerin düzenli olarak boşaltılması	Memelerin düzenli olarak boşaltılmayışı, memede süt stazı
Etkin emzirme	Kullanılan bazı ilaçlar
Anne ile bebeğin aynı odada kalması, annenin bebeğini görmesi	Annenin günlük kalori alımını kısıtlaması, günlük kalori alımının 1500 kalori altında kalması
Annenin önceye ait olumlu emzirme deneyimleri	Annenin önceye ait olumsuz emzirme deneyimleri
Annenin emzirme konusunda çevresel destek görmesi	Doğum sonrası ilk 4 haftada emzik/biberon kullanımı

2.7.1. Anne Sütünün İçeriği

Anne sütü, içeriğini bebeğin ihtiyaçlarına göre hassas bir şekilde uyarlayan mükemmel bir besindir. Bebeğin doğum haftasına göre ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde içeriği önemli ölçüde değişen birçok karmaşık protein, lipit ve karbonhidrat içerir. Doğum sonrası yaşla birlikte süt bileşimi değişir; protein içeriği doğumdan haftalar sonra azalır (45) (46). Anne sütü, bebeği için bir besin kaynağı olmakla beraber çok sayıda biyolojik anlamda aktif bileşenler içerir ve tüm bu bileşenlerin anne sütü ile beslenmenin bebeğin büyüme ve gelişiminde sayısız etkisini ispatlamaktadır (47).

Anne sütündeki değişim süreci; kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt olacak şekilde üç evre olarak tanımlanabilir. Kolostrum, β -karoten içermesi sebebiyle sarı renkli olup doğumu takip eden ilk bir haftada salgılanır. Olgun süt ile karşılaştırıldığında enerji, yağ ve laktoz içeriği bakımından fakir, protein içeriğinden zengindir. Kolostrum zamanda vitamin A ve E, β - karoten, çinko ve eser elementler açısından da zengindir. Sodyum, klor ve magnezyum içeriği olgun süte kıyasla daha yüksek iken potasyum ve kalsiyum oranı düşüktür. Bebek için ilk aşı olarak da nitelendirilebilen kolostrumun bebeği çeşitli enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisi içerdiği lenfosit, makrofaj, komplemanlar, laktoferrin, laktedhrin, laktoperoksidaz, lizozim ve antikorlar ile sağlanır. İçerdiği salgısal immünoglobulin A nedeniyle de bebeğin mukozal bariyerlerinin güçlenmesini sağlar. Yenidoğanın normal barsak florasının oluşması için son derece önemlidir. Aynı zamanda sağladığı laksatif etki ile mekonyum çıkışını kolaylaştırarak yenidoğan sarılığı oluşumunun önüne geçebilmektedir. Olgun süte kıyasla kolostrum; fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin olması dolayısıyla yenidoğanın nöron miyelinizasyonunu destekler. Geçiş sütü, kolostrumdan sonra başlayıp ve 15. güne kadar salgılanmaktadır. Laktoz, yağ ve enerji bakımından kolostruma oranla daha zengin, protein içeriği daha fakir olan süttür. Pospartum 15. Gün itibariyle salgılanan ve emzirme boyunca devam eden süt ise olgun süttür. Özetle, anne sütü bileşimi emzirmenin başında veya sonunda olunmasına bağlı olarak da değişir (48).

Tablo 2.3. Anne sütünün içeriği (49).

Enerji ve Besin Öğeleri	Anne Sütündeki Miktar (100mL)
Enerji (kkal)	69
Protein (g)	1.3
Laktoz (g)	7.0
Yağ (g)	4.1
Protein (%)	7.0
Laktoz (%)	42.0
Yağ (%)	51.0
Vitaminler	
Retinol (μg)	60
β karoten (μg)	27
D (IU)	0.42
E (mg)	0.34
K (μg)	0.21
Tiamin (mg)	0.02
Riboflavin (mg)	0.03
Nikotinik asit (mg)	0.22
B12 (μg)	0.10
B6 (mg)	0.01
Folat (μg)	5.0
Pantotenik asit (mg)	0.25
Biotin (μg)	0.7
C (mg)	3.7
Mineraller	
Sodyum (mg)	14
Potasyum (mg)	58
Klor (mg)	42
Kalsiyum (mg)	34
Fosfor (mg)	14
Magnezyum (mg)	3.0
Demir (mg)	0.07
Bakır (mg)	0.04
Çinko (mg)	0.28
İyot (μg)	3.0
Manganez (μg)	0.1
Selenyum (mg)	14
Taurin (mg)	4.6
Kükürt (mg)	14
Böbrek solüt yükü (mmol/lt)	75-80

2.7.2. Emzirmenin Faydaları

Emzirmenin toplum sağlığı üzerine tartışmasız etkileri bulunmaktadır. Emzirmenin ve anne sütü alımının kısa ve uzun vadeli bebek, anne ve toplum sağlığına immünolojik, gelişimsel, sosyoekonomik birçok faydası mevcuttur (50). Bütün faydalarının yanı sıra non-farmakolojik bir aile planlama yöntemidir.

Çalışmalar; emziren kadınlarda kortizol seviyelerinin emzirmeyen kadınlara kıyasla daha düşük olduğunu, emziren kadınların anksiyete düzeylerinin düştüğünü ve doğum sonrası depresyonun bu grupta daha nadir olduğunu göstermektedir (51). Emziren annelerin nabız ve kan basıncı değerlerinde, emzirmeyen annelere göre daha

düşük değerler olduğu saptanmıştır; emzirme, anne kardiyovasküler sistemi üstünde olumlu etkiler taşımaktadır. (52). Kadınlarda tip II diyabet riskinin, emzirme süresi arttıkça azaldığı da belirtilmektedir. (53) Amerikan Kanseri Birliği; emzirmenin, kadınlarda en yaygın görülen kanser tipi olan meme kanseri riskini azaltmaya yardımcı olduğunu belirtmektedir. (54). Emziren kadınlardaki östrojen maruziyetinde azalma ve ovulasyondaki gecikmenin meme kanserine koruyucu etki yaratacağı düşünülmektedir. 145.000’den fazla kadından oluşan 47 çalışmanın meta-analizinde, bir kadının emzirdiği her bir sene ile meme kanseri riskinde %4,3’lük azalma olduğu ortaya koyulmuştur (55). Overyan ve endometrial kanser risklerinde de emzirme ile düşüş olduğu bilinmektedir (16)(56)(57).

Postpartum dönemde emzirmeye bağlı kemik mineralizasyonu artmaktadır, bu durum neticesinde postmenopozal dönemde kemik kırıklarında azalma görülmektedir. Emziren kadında osteoporoz riski daha düşüktür. Mekanizması net bilinmemekle birlikte emziren kadınlarda başta romatoid artrit olmak üzere romatizmal hastalık görülme sıklığı azalmaktadır. (58). Son yıllardaki güncel çalışmalarda emzirme süresi fazla olan annelerde Alzheimer ve Multipl Skleroz insidansında azalma görüldüğü de bildirilmiştir (59).

2.7.3. Türkiye’de ve Dünya’da Emzirme

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu (UNICEF) iş birliği ile 1989 yılında anne sütüne öncelik verilmesini vurgulamak gayesiyle “Emzirmenin Korunması, Özendirilmesi ve Desteklenmesinde Doğum Hizmetlerinin Rolü”ne ilişkin 10 öneri yayınlanmış ve ‘Bebek Dostu Hastane’ fikri doğmuştur. Bebek Dostu Hastane Girişimi Türkiye’de 1991 yılında UNICEF ve Sağlık Bakanlığı işbirliğiyle ‘Anne Sütünün Teşviki ve Bebek Dostu Sağlık Kuruluşları Programı’ adı ile başlatılmıştır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 2023 itibariyle 81 ilde bin 229 Bebek Dostu, 61 ilde de 113 Anne Dostu Hastanemiz mevcuttur. Çalışmamızı yürüttüğümüz Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi de ‘Bebek Dostu Hastane’ lerinden biridir. (60).

Dünya Sağlık Örgütü ilk altı ayda yalnızca anne sütü verilmesini ve emzirmenin 2 yıl ve sonrasında da sürdürülmesini önermektedir (15).

İlk kez, emzirmenin teşvik edilme çalışmalarının sonucu olarak Dünya Emzirme Günü 1992’de kutlanmıştır (61). Günümüzde her yıl 1-7 Ağustos tarihlerinde Dünya Emzirme Haftası kutlanmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde emzirme ve serviksin prekanseröz lezyonları arasındaki ilişkiyi inceleyerek servikal displaziler üzerinde emzirme süresinin etkisini araştırmayı amaçlayan prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız Ankara ilinde, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Hastanemiz üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu çalışma 1 Eylül 2023-1 Kasım 2023 tarihleri arasında Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji Polikliniği'nde yürütülmüştür. Araştırmaya belirtilen süre içerisinde Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan, doğum yapmış ve servikal sitoloji tarama programına dahil edilmiş olan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden hastaları kapsamaktadır.

G*Power 3.0.10 programı kullanılarak yapılan güç analizi sonucunda; %90 güç, %5 hata payı ve belirlenen etki büyüklüğü ile toplamda en az 172 örnek sayısı yeterli bulunmuştur (n1:86 –n2:86).

Çalışmaya belirtilen süre içerisinde kriterleri sağlayan toplam 229 hasta dahil edilmiş olup, servikal sitoloji sonucu anormal olan hastalar çalışma grubuna (n=98), sitoloji sonucu normal olan hastalar (n=131) kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Rutin pap-smear taramasına dahil olma (ülkemizde 25 yaş üzerinde başlanmaktadır)
- Öncesinde doğum yapmış olma
- Öyküde servikal kanser, servikal prekanseröz lezyon öyküsü bulunmama
- Son doğum öyküsü üzerinden en 2 yıl geçmiş olması

3.5. ÇALIŞMADA HARIÇ TUTULMA KRİTERLERİ

- 19 yaş ve altı hastalar
- Gebe hastalar
- Kronik hastalığı olan hastalar
- Önceden malignite öyküsü olan hastalar
- Histerektomi olan hastalar
- Immün süpresif hastalığı olan veya tedavi alan hastalar
- Emzirmeye engel durumlar (maternal HIV pozitifliği, galaktozemi)
- Öyküde servikal prekanseröz lezyon öyküsü bulunan hastalar
- Son doğum öyküsü üzerinden 2 yıldan daha az süre geçmiş olması
- Sigara kullanımı

3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

H0 Hipotezi: Emzirme süresinin servikal displaziler üzerinde etkisi yoktur.

H1 Hipotezi: Emzirme süresinin servikal displaziler üzerinde etkisi vardır.

3.7. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

3.7.1. Bağımlı Değişkenler

- Emzirme süresi

3.7.2. Bağımsız Değişkenler

- Demografik bilgiler (yaş, gravida, parite, sosyo-ekonomik durum)
- Servikal sitoloji sonuçları

3.8. VERİLERİN TOPLANMASI

Serviks kanseri tarama, ülkemizde ulusal bir tarama programı çerçevesinde 25-65 yaş aralığındaki cinsel aktif kadınlara uygulanmaktadır. Kanser tarama programındaki temel amaç, patolojik bulguları henüz premalign veya erken evredeyken yakalayabilmektir. Bu sayede hastalara erken tanı konularak erken tedavi verilmiş olup; uzun süreli ve pahalı tedavilerin önüne geçilebilir ve mortalite ve morbidite sıklığında azalma sağlanabilir. Bu çalışma, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji Polikliniği'nde 1 Eylül 2023–1 Kasım 2023 tarihleri arasında yürütülmüş prospektif bir çalışmadır. Araştırmaya belirtilen süre içerisinde Jinekoloji Polikliniği'nde smear alınmış hastalardan, doğum öyküsü bulunan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Servikal sitoloji sonucu anormal olan hastalar çalışma grubuna (n=98), sitoloji sonucu normal olan hastalar (n=131) kontrol grubuna dahil edilmiş, çalışma toplam 229 hasta ile yürütülmüştür. Hastalar çalışma öncesinde çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş, yazılı onamları alınmıştır.

Araştırmacı tarafından oluşturulan sosyo-demografik bilgi formu ve emzirme bilgilerinin elde edildiği form bizzat araştırmacı tarafından hasta ile birlikte doldurulmuş, servikal sitoloji raporu hasta bilgi kayıt sisteminden alınarak aynı forma işlenmiştir.

3.8.1. Servikal Sitoloji ve HPV: Numune Değerlendirmesi

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

örnekleri aynı patolog tarafından değerlendirilmiş ve raporlanmıştır.

HPV testi, hastanın serviksi izlendikten sonra uygun fırça yardımıyla sürüntü şeklinde alınarak HPV solüsyon kapları içerisinde (Tek-PathPap test preservatif solüsyonu, 10ml) hastanemizin laboratuvarlarında çalışılmaktadır. Sonuçlar negatif, yüksek riskli tip (16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68), düşük riskli tip (6, 11, 42, 43, 44) olarak raporlanmaktadır.

3.9. VERİ TOPLAMA FORMU

Araştırmacı tarafından hazırlanan sosyo-demografik ve emzirme bilgi formu aşağıda verilmiştir.

Tablo 2.4. Veri Toplama Formu

HASTA TAKİP FORMU / OLGU RAPOR FORMU

Araştırma adı: Servikal displaziler üzerinde emzirmenin etkisi var mıdır?

+	Yaş:				
	Medeni Hal:				
	Eğitim Durumu:				
	Eş Eğitim Durumu:				
	Çalışma Durumu:				
	Aylık Gelir Durumu:				
	Gravida:				
	Parite:				
	Özgeçmişte özellik:				
	Fizik muayene:				
	Doğum Şekli: (sezeryan/vajinal doğum)				
	Son Doğum Tarihi:				
	Servikal Sitoloji Sonucu:				
	Toplam Emzirme Süresi: (X ile işaretlenecektir)	<6 AY	6-12 AY	13-36 AY	>36 AY

3.10. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Anormal sitoloji durumunu etkileyen faktörlerin incelenmesinde “Binary (ikili) lojistik regresyon: Backward LR modeli” kullanılmıştır.

3.11. İZİNLER- ETİK KONULAR

Çalışmamız, T.C. S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 25/07/2023 tarihinde E-53610172-799-220590858 sayılı TUEK kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın Etik kurul onayı 23/08/2023 tarihinde 2012-KAEK-15/2772 sayı numarası ile hastanemizden alınmıştır. Hastalar çalışma öncesinde detaylı olarak bilgilendirilmiş, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’na yazılı onamları alınmıştır.

3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ

Araştırma 1 Eylül 2023–1 Kasım 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma prospektif tanımlayıcı bir araştırma olup, çalışmaya toplam 229 hasta dahil edilmiştir. Servikal sitoloji sonucu anormal olan 98 hasta çalışma grubunu, servikal sitoloji sonucu normal olan 131 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

4.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİKSEL VERİLER

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve doğum özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min- Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min- Max]	
Yaş (yıl)	30,15±4,56	29,0 [25,0- 44,0]	30,85±4,24	31,0 [25,0- 42,0]	Z=-1,519 p=0,129
Gravida	2,29±1,17	2,0 [1,0-7,0]	2,38±1,18	2,0 [1,0-6,0]	Z=-0,660 p=0,509
Parite	1,89±0,84	2,0 [1,0-4,0]	2,16±1,03	2,0 [1,0-6,0]	Z=-1,910 p=0,056
Son doğum süresi (yıl)	3,21±1,27	3,0 [2,0-6,0]	3,24±1,03	3,0 [2,0-5,0]	Z=-0,625 p=0,532
Normal doğum sayısı	1,20±1,16	1,0 [0,0-4,0]	1,32±1,29	1,0 [0,0-5,0]	Z=-0,558 p=0,577
Sezaryen doğum sayısı	0,68±0,83	0,0 [0,0-4,0]	0,85±1,06	0,0 [0,0-4,0]	Z=-0,664 p=0,507

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

Gruplar arasında yaş, gravida, parite, son doğum süresi, normal doğum ve sezaryen sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup, grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu izlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Eğitim düzeyi					
İlk ve ortaokul	16	16,3	13	9,9	$\chi^2=2,282$ p=0,319
Lise	46	46,9	70	63,4	
Üniversite	36	36,8	48	36,7	
Eş eğitim düzeyi					
İlk ve ortaokul	11	12,2	7	5,6	$\chi^2=3,354$ p=0,187
Lise	40	44,4	65	51,6	
Üniversite	39	43,4	54	42,8	
Çalışma durumu					
Evet	42	42,9	56	42,7	$\chi^2=0,000$ p=0,987
Hayır	56	57,1	75	57,3	
Gelir düzeyi					
Asgari ücret altı	24	24,5	20	15,3	$\chi^2=4,957$ p=0,084
Asgari ücret	29	29,6	55	42,0	
Asgari ücret üzeri	45	45,9	56	42,7	
Medeni durum					
Evli	89	90,8	126	96,2	$\chi^2=2,822$ p=0,244
Bekar	2	2,0	1	0,7	
Boşanmış	7	7,2	4	3,1	

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

Gruplar arasında eğitim-eş eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup, grupların

belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu izlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Çalışma grubundaki hastaların smear sonuçlarının dağılımı

Sonuç	Sayı	Yüzde
ASCUS	61	61,2
HSIL	15	15,2
LSIL	22	22,4

Çalışma grubundaki hastaların smear sonuçları Tablo 4.3.'de verilmiş olup, %61,2'sinin ASCUS, %15,2'sinin HSIL, %22,2'sünün LSIL olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların smear sonuçları normaldir.

Tablo 4.4. Tüm grubun emzirme sürelerinin dağılımı

Emzirme Süresi	Sayı	Yüzde
<6 ay	47	20,5
6-12 ay	75	32,8
13-36 ay	70	30,5
>36 ay	37	16,2

Tüm grubun toplam emzirme sürelerinin dağılımı Tablo 4.4.'te verilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunun (%32,8) 6-12 ay arasında emzirdiği saptanmıştır.

Tablo 4.5. Çalışma ve kontrol gruplarının toplam emzirme sürelerine ilişkin veriler

Değişken	Çalışma (n=98)		Kontrol (n=131)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Emzirme süresi					
<6 ay	31	31,6	16	12,2	
6-12 ay	34	34,7	41	31,3	$\chi^2=17,724$
13-36 ay	24	24,5	46	35,1	p=0,001
>36 ay	9	9,2	28	21,4	

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

Gruplar arasında emzirme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($\chi^2=17,724$; $p=0,001$). 6 ayın altında emzirenlerin oranı kontrol grubunda %12,2 iken, çalışma grubunda %31,6 olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun çoğunluğunun (%35,1) 13-36 ay, çalışma grubunun çoğunluğunun 6-12 ay (%34,7) emzirdiği izlenmiş, <6 ay emzirenlerin ağırlıklı olarak çalışma grubunda, 6-12, 13-36 ve >36 ay emzirenlerin ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.5.)

4.2. ÇALIŞMA ve KONTROL GRUPLARININ TOPLAM EMZİRME SÜRELERİ ve HPV SONUÇLARININ KARŞILAŞTIIRLMASINA DAİR İSTATİSTİKSEL VERİLER

Tablo 4.6. Çalışma ve kontrol gruplarının HPV sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=98)		Kontrol (n=131)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
HPV					
Pozitif	51	52,0	5	3,8	$\chi^2=70,571$
Negatif	47	48,0	126	96,2	P<0,001

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

Gruplar arasında HPV pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, çalışma grubundaki 51 kişinin (%52,0) HPV pozitif olduğu, kontrol grubundaki 126 kişinin (%96,2) HPV negatif olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=70,571$; $p<0,001$). HPV pozitif olanların ağırlıklı olarak çalışma grubunda, HPV negatif olanların ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu izlenmiştir (Tablo 4.6.)

Tablo 4.7. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama emzirme sürelerinin karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=98)		Kontrol (n=131)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min- Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min- Max]	
Emzirme süresi (ay)	14,11±2,96	13,0 [2,0-80,0]	23,60±3,35	20,0 [11,0-96,0]	Z=-3,393 p<0,001

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

Grupların ortalama emzirme süreleri Tablo 4.7.’de verilmiş olup, gruplara arasında emzirme süresi (ay) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Çalışma grubundakilerin ortalama emzirme süresinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.8. Çalışma grubunun kendi içerisinde sitoloji sonuçlarına göre ortalama emzirme sürelerinin karşılaştırılması

Çalışma grubu	n	Emzirme süresi (ay)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min- Max]	
Smear				
ASCUS ⁽¹⁾	61	13,02±1,33	11,0 [7,0-80,0]	$\chi^2=16,105$
HSIL ⁽²⁾	15	5,60±0,83	5,0 [2,0-14,0]	p<0,001
LSIL ⁽³⁾	22	5,91±0,98	6,0 [3,0-15,0]	[1-2,3]

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

Çalışma grubu kendi içerisinde karşılaştırıldığında, smear sonuçlarına göre emzirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ASCUS olanlar ile HSIL ve

LSIL olanlar arasında anlamlı farklılık olduğu izlenmiş, HSIL ve LSIL olan grupların ortalama emzirme süreleri benzer iken (sırasıyla 5,60±0,83; 5,91±0,98) ASCUS grubunun ortalama emzirme süresinin (13,02±1,33) anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.8.).

4.3. ÇALIŞMA ve KONTROL GRUPLARINDA ANORMAL SİTOLOJİ SONUCUNU ETKİLEYEN PARAMETRELERE AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER

Tablo 4.9. Anormal sitoloji durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	Sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
HPV	3,272	0,514	40,541	1	0,001	26,369	9,631	72,200
Emzirme (>36 ay)			11,475	3	0,009			
Emzirme (<6 ay)	1,686	0,578	8,520	1	0,004	5,399	1,740	16,747
Emzirme (6-12 ay)	0,754	0,534	1,997	1	0,158	2,126	0,747	6,049
Emzirme (13-36 ay)	0,315	0,559	0,318	1	0,573	1,371	0,458	4,097
Sabit	-1,925	0,481	15,992	1	0,001	0,146		
CCR=78,6% $\chi^2_{(8)}=2,850$; p=0,943								

Anormal sitoloji durumunu etkileyecek bazı parametrelerle yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model Tablo 4.9.'da verilmiştir. Mevcut modelde; toplam emzirme süresinin anormal sitoloji durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu ($p<0,05$), 6 aydan kısa süre emzirenlerin, 36 ay üzerinde emzirenlere göre anormal sitoloji riskinin 5,399 kat fazla olduğu saptanmıştır (OR=5,399).

HPV pozitifliğinin de anormal sitoloji durumunu etkileyen bir diğer önemli parametre olduğu ($p<0,05$), HPV pozitif olanların, negatif olanlara göre anormal sitoloji riskinin 26,369 kat fazla olduğu bulunmuştur ($OR=26,369$).

Tablo 4.10. Tüm grupta emzirme süresi ile smear arasındaki ilişkilerinin incelenmesi

Emzirme	<6 ay (n=47)		6-12 ay (n=75)		13-36 ay (n=70)		>36 ay (n=37)		İstatistiksel analiz*
Smear	n	%	n	%	n	%	n	%	Olasılık
ASCUS	13	27,7	23	30,7	18	25,7	7	18,9	$\chi^2=31,301$ $p<0,001$
HSIL	9	19,1	3	4	3	4,3	-	-	
LSIL	9	19,1	8	10,7	3	4,3	2	5,4	
Normal	16	34,1	41	54,6	46	65,7	28	75,7	

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

Çalışmaya katılan tüm hastalar incelendiğinde, emzirme süresi ile smear sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=31,301$; $p<0,001$). Toplam emzirme sürelerinin en düşük olduğu grupların LSIL ve HSIL grupları olduğu saptanmış, bu gruplarda sürenin ağırlıklı olarak 6 ay altında, ASCUS grubunda 6-12 ay, smear sonucu normal olan grupta ise 13-36 ay arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.10.).

Tablo 4.11. Tüm grupta emzirme süresi ile HPV verilerinin karşılaştırılması

Değişken	HPV	Pozitif (n=56)		Negatif (n=173)		İstatistiksel analiz*
		n	%	n	%	Olasılık
Emzirme süresi						
<6 ay		16	28,6	31	17,9	$\chi^2=4,864$ $p=0,182$
6-12 ay		19	33,9	56	32,4	
13-36 ay		16	28,6	54	31,2	
>36 ay		5	8,9	32	18,5	

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

Emzirme süresi HPV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Etkili tarama programı olmasına karşın dünya genelinde kadınlarda görülen 4. sıklıktaki kanser olan serviks kanseri, jinekolojik kanserler arasında mortalitede halen üst sıralarda yer almaktadır. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), servikal biyopsi ve histolojik inceleme ile tanısı konulan uterin serviksin premalign skuamöz lezyonu olup, olayın bu aşamada tanı alması, hem uzun süreli ve pahalı tedavilerin önüne geçilmesi hem de hastalığın erken tespiti ile invaziv serviks kanseri vakalarının azaltılması açısından son derece önemlidir (1). T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde emzirmenin servikal displaziler üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yapılmış bu çalışmada, çalışma grubunun ortalama emzirme süresinin anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p<0,05$), kontrol grubunun çoğunluğunun (%35,1) 13-36 ay, çalışma grubunun çoğunluğunun 6-12 ay (%34,7) emzirdiği izlenmiş, ortalama emzirme süresinin en düşük olduğu grupların HSIL ve LSIL grupları olduğu saptanmıştır ($\chi^2=16,105$, $p<0,001$). Bu sonuçlara ek olarak, toplam emzirme süresinin anormal sitoloji durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu ($p<0,05$), toplam 6 aydan kısa süre emzirenlerin, toplam 36 ay üzerinde emzirenlere göre anormal sitoloji riskinin 5,399 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=5,399).

Gruplar arasında yaş, gravida, parite, eğitim-eş eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi, son doğum süresi, normal doğum ve sezaryen sayıları açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda maternal eğitim düzeyi, çalışma durumu ve gelir seviyesi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olmasının çalışmanın tek bir klinikte homojen bir grupla yapılmış olması ve hastaneye başvuran hastaların belli bir eğitim ve gelir seviyesinde olması ile ilgili olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışma grubunda hastaların smear sonuçları kendi içinde değerlendirildiğinde, %61,2'sinin ASCUS, %15,2'sinin HSIL, %22,2'sinin LSIL olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların smear sonuçları normaldir. Insinga ve ark. (2004), ABD'de rutin servikal kanser tarama programı dahilinde

hastaların sonuçları ve sonuçların yaşa özel nedenleri incelenmiş ve ASCUS %3,3, LSIL %1,2, HSIL %0,3 olarak bulunmuştur (34). Türkiye’de prekanseröz lezyonları içeren ulusal bir veri sonucu bulunmamasına karşın Dursun ve ark.ının yaptığı bir çalışmada 140334 olguda anormal sitoloji prevalansı %1,8 olarak saptanmış, ASCUS %1,07, LSIL %0,3 ve HSIL %0.17 şeklinde kaydedilmiştir (35). En yüksek sıklığın ASCUS grubunda olduğu çalışma sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Gruplar HPV pozitifliği için incelendiğinde, çalışma grubunda 51 kişinin (%52,0), kontrol grubunda 5 kişinin (%3,8) HPV pozitif olduğu saptanmıştır. HPV pozitifliğinin anormal sitoloji durumunu etkileyen önemli parametre olduğu, HPV pozitif olanların, negatif olanlara göre anormal sitoloji riskinin 26,369 kat fazla olduğu belirlenmiştir. HPV’nin serviksin prekanseröz lezyonlarında ve serviks kanserinde en önemli etyolojik ajan olduğu bilinmektedir. HPV pozitifliği ile servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar kuvvetlidir ki, davranışsal, cinsel, sosyoekonomik birçok değişkenin etkisinin bağımsız olmadığı ve HPV’ye bağlı olduğu kabul edilmektedir. (62) Koshiol ve ark. (2020), HPV ile servikal kanser arasındaki ilişkiyi araştırdıkları sistematik inceleme ve meta-analizlerinde, HPV pozitifliğinin serviks lezyonları için en önemli risk faktörü olduğunu ve en yüksek risk grubunun da persistan HPV enfeksiyonu varlığı olduğunu vurgulamışlardır. (63) Zhang ve ark. (2020), serviks kanserinin epidemiyolojisi, risk faktörleri ve taraması ile ilgili yazdıkları makalelerinde, dünya genelinde kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerde halen üst sıralarda yer alan serviks kanserinin en önemli risk faktörünün HPV olduğunu belirtmişlerdir. Kapsamlı bir tarama ve kontrol stratejisiyle insanoğlunun ortadan kaldırılabileceği ilk kanser olabilecek serviks kanserinde HPV aşılmasının son derece önemli olduğunu vurgulamışlardır. (64) Araştırma sonuçlarımız da literatür ile uyumlu olup, HPV pozitifliğinin anormal sitoloji sonuçları ile ilişkisi aşıkardır.

Emzirme uzun yıllardır üzerinde önemle durulan bir konu olup, hem anne hem de bebek için sayısız faydaları mevcuttur.(65) Dünya Sağlık Örgütü bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütüyle beslenmesini, ek gıdalar başladıktan sonra da en az iki yaşına kadar anne sütüne devam edilmesini önermektedir. (61) Çalışmamızda 6 ay

altında emzirenlerinin oranının %20,5 olduğu, çoğunluğun ise 6-12 ay (%32,8) emziren grupta olduğu saptanmıştır. TNSA 2018 verilerine göre ülkemizde altı aydan küçük bebeklerde sadece anne sütü ile besleme 1993'te %10,4'ten 2018 yılında %40,7'e yükselmiş olmakla birlikte, yine de Dünya Sağlık Örgütü'nün %50 hedefinin altındadır (66). Çalışmamızda annelerin toplam emzirme süreleri sorgulandığından gebelik başına kaç ay emzirdikleri ile ilgili bir sonucumuz yoktur. Bununla birlikte toplam sürelerin de kabaca bir fikir verebileceği düşüncesinde olup, çoğunluğun 6-12 ay arasında emzirdiği ve bu hedefin de DSÖ hedefinin altında kaldığı gözlenmiştir.

Hem düşük maliyetli oluşu hem de anne ve bebek üzerindeki kısa ve uzun vadeli sonuçları nedeni ile emzirme her geçen gün daha da önemli hale gelen bir konu olup literatürde geniş yer bulmaktadır. Postpartum düşük glukoz, kolesterol ve lipid seviyeleri, uterusun hızlı involüsyonu, postpartum kanamanın azaltılması, maternal anemi riskinin düşük olması ve laktasyonel amenore kısa vadeli olumlu sonuçlardır. (67) Kadın Sağlığı Girişimi'nin kontrollü çalışmalarına dahil edilen postmenapozal 139,681 kadının datasının incelendiği çalışma verileri yaşam boyu kümülatif emzirme süresi 12 aydan uzun olan kadınlarda yüksek tansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermektedir. (68)

Araştırmamızda, ortalama emzirme süresi çalışma grubunda $14,11 \pm 2,96$ ay, kontrol grubunda $23,60 \pm 3,35$ ay olarak bulunmuş olup, kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Grupların emzirme süreleri arasındaki fark da anlamlı olup, kontrol grubunun çoğunluğunun (%35,1) toplam 13-36 ay, çalışma grubunun çoğunluğunun toplam 6-12 ay (%34,7) emzirdiği izlenmiş, <6 ay emzirenlerin ağırlıklı olarak çalışma grubunda (%31,6 vs %12,2), >36 ay emzirenlerin ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu belirlenmiştir (%21,4 vs %9,2). Ek olarak toplam emzirme süresinin anormal sitoloji durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu, 6 aydan kısa süre emzirenlerin, 36 ay üzerinde emzirenlere göre anormal sitoloji riskinin 5,399 kat fazla olduğu saptanmıştır. Emzirmenin yukarıda sayılan yararları dışında özellikle meme ve over

tümörlerinden koruyucu etkisi de literatürde uzun yıllardır geniş yer bulmuştur (15). Chowdhury ve ark. (2015) emzirmenin maternal sağlık üzerindeki etkilerini araştırdıkları sistematik inceleme ve meta-analizlerinde, özellikle toplam emzirme süresinin 12 ay üzerinde olduğu hastalarda, meme kanserinin %26, over kanserinin %37 oranında azaldığı sonucuna varmışlardır. (15) Palmer ve ark. (2014) parite ve emzirmenin meme kanseri üzerine olan etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, doğum yapan ancak emzirmeyen kadınlarda özellikle östrojen reseptörü negatif meme tümörlerinin arttığını, pariteden ziyade koruyucu etkinin emzirmeye ait olduğunu ve meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltmada anneleri emzirmeye teşvik etmenin önemli bir strateji olduğunu belirtmişlerdir. (69) Emzirme ile over kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen 5 kohort ve 35 vaka kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde emzirme over kanserinde yüzde 30'luk bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Risk azalmasının toplam emzirme süresiyle arttığı <6, 6 ila 12 ve >12 ay için sırasıyla %15, % 27 ve %36 olduğu saptanmıştır (56).

Emzirme sırasında baskılanan hipofiz ve over hormonları nedeniyle azalan östrojen seviyeleri endometriyumun uyarılmasını da azalmaktadır (70). Zhan ve ark. (2015), emzirmenin endometrial kanser üzerindeki etkisini inceledikleri meta-analizlerinde, emzirme ile endometrium kanseri arasında lineer bir ilişki olduğu ve emzirilen her ay için riskin %1,2 oranında azaldığı sonucuna varmışlar, uzun dönem emzirmenin endometrium kanserinden korunmada önemli bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir.(71) Benzer şekilde Ma ve ark. (2018), emzirme ile endometrium kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalardan yaptıkları meta-analizlerinde, emzirmenin her şekilde koruyucu etkisi olduğunu, riskin emzirilen her 6 ay için %7 oranında azaldığını, kadınların emzirmeye özellikle de uzun dönemli emzirmeye teşvik edilmelerinin önemli olduğunu belirtmişlerdir. (72)

Over, meme ve endometrium kanseri üzerindeki etkileri literatürde geniş yer bulan emzirmenin servikal displaziler ve serviks kanseri üzerine etkisi henüz kısıtlıdır. Jin ve ark. (2021), Koreli kadınlarda, meme, troid ve serviks kanseri ile emzirmenin ilişkisini araştırmak amacıyla, Kore Genom ve Epidemiyoloji çalışmasından elde edilen verilerin ikincil analizini yapmışlar, 2004-2013 yılları

arasında 40 yaş ve üzerinde 113,944 kadının verisini analiz etmişlerdir. Emzirmeyen grupta serviks kanseri prevalansının, emziren gruba göre 1,37 kat yüksek olduğunu, toplam emzirme süresi arttıkça kanser sıklığının azaldığını saptamışlardır. Çalışma sonucunda hem emzirmenin hem de uzun emzirme süresinin meme, tiroid ve serviks kanserinin azalmasında anlamlı etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. (14).

Araştırmamızda tüm grup değerlendirildiğinde en yüksek emzirme sürelerinin smear sonuçları normal olan hastalarda olduğu ve bu grubun çoğunluğunun 13-36 ay arasında emzirdiği, en düşük sürelerin ise HSIL ve LSIL gruplarında olduğu ve bu grupların büyük çoğunluğunun toplam emzirme sürelerinin 6 ayın altında olduğu saptanmıştır. ASCUS grubunun toplam emzirme süresinin çoğunlukla 6-12 ay arasında olduğu gözlenmiştir.

Çalışma grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde HSIL ve LSIL olan grupların ortalama emzirme süreleri benzer iken (sırasıyla $5,60 \pm 0,83$; $5,91 \pm 0,98$) ASCUS grubunun ortalama emzirme süresinin ($13,02 \pm 1,33$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Tıpkı meme, endometrium gibi serviks de hormonlara karşı çok duyarlıdır ve hormonların servikal kanser patogenezi üzerinde rol oynadığı bilinmektedir. (73) Yu ve ark. (2018), östrojen receptor alpha (ER- α) ekspresyonunun azaltılmasının servikal kanserdeki koruyucu etkisini araştırdıkları sistematik derlemelerinde, serviks kanserli hastalarda östrojen receptor alpha (ER- α) ekspresyonunun azaltılmasının potansiyel bir tedavi olabileceği sonucuna varmışlar, özellikle cerrahi tedavi istemeyen hastalarda önemli bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir. Chung ve ark. (2010), östrojen ve serviks kanseri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları sistematik derlemelerinde, menapoz sonrasında serviks kanseri sıklığının plato çizmesinden yola çıkarak, östrojenin hem serviks kanserinin gelişiminde büyük etkisi olan E6 ve E7 onkogenlerinin ekspresyonunu arttırarak, hem de HPV gen ekspresyonunda önemli rol oynayarak serviks kanseri gelişiminde önemli rolü olduğunu vurgulamışlardır. (74) Emzirmenin özellikle östrojen ile ilişkili meme ve endometrium kanseri gibi kanserler üzerindeki

etkisinin literatürde geniş yer bulmasına rağmen östrojenin yine önemli rol oynadığı serviks kanseri ile ilgili veri azlığı bu konunun üzerine yoğunlaşılması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda en düşük toplam emzirme sürelerinin LSIL ve HSIL gruplarında olması, toplam emzirme süresinin anormal sitoloji durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğunun tespit edilmiş olması da emzirmenin serviks üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı, hastaların emzirme öykülerinin tamamen onların verdiği bilgiye dayalı olması nedeniyle toplam emzirme sürelerinde yanılma payı olabilmesi, grubun homojen olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Bununla birlikte emzirmenin servikal prekanseröz lezyonlar üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yaptığımız prospektif çalışma sonuçlarımızın, emzirmenin pek çok kanser türünde araştırılmış olumlu etkilerine rağmen serviksin prekanseröz lezyonları ve kanserinde yeterince yer bulmamış olması nedeniyle önemli olduğu görüşündeyiz. Kapsamlı bir tarama ve kontrol stratejisiyle insanoğlunun ortadan kaldıracabileceği ilk kanser olabilecek serviks kanserinde, servikal intraepitelyal lezyonların erken aşamada tanınması çok önemlidir. Jinekolojik kanserlerin önlenmesindeki etkisi de göz önünde bulundurularak kadın sağlığı üzerinde sayılamayacak kadar çok faydası olan emzirme ile ilgili geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılmasının ve emzirme oranlarının arttırılması yönünde doğru politikalar izlenmesinin önemli olduğu görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Eylül 2023-1 Kasım 2023 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğine başvuran, doğum öyküsü bulunan, servikal sitoloji tarama programına dahil edilmiş olan, emzirme deneyimleri sorgulanan hastaların smear sonuçları kıyaslanması amacı ile dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastaları kapsayan prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 229 hasta dahil edilmiştir. Servikal sitoloji sonucu anormal olan hastalar çalışma grubunu (n=98), servikal sitoloji sonucu normal olan hastalar ise kontrol grubunu (n=131) oluşturmuştur.

Araştırmamızda sonuçlar şu şekildedir:

- Gruplar arasında sosyo-demografik ve obstetrik özelliklerde yaş, gravida, parite, son doğum süresi, normal doğum ve sezaryen sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiş olup ($p>0,05$), gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.
- Çalışma durumu, eğitim düzeyi, eş eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve medeni durum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).
- Çalışma grubundaki hastaların smear sonuçların %61,2'sinin ASCUS, %15,2'sinin HSIL, %22,2'sinin LSIL olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların smear sonuçları normaldir.
- Tüm gruplarda hastaların emzirme süreleri <6 ay, 6-12 ay, 13-36 ay ve >36 ay sırasıyla %20,5, %32,8, %30,5 ve %16,2 olarak sonuçlanmıştır. Buna göre hastaların ağırlıklı olarak 6-12 ay emzirdiği saptanmıştır.
- Gruplar arasında emzirme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($\chi^2=17,724$; $p=0,001$). 6 ayın altında emzirenlerin oranı kontrol grubunda %12,2 iken, çalışma grubunda %31,6 olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun çoğunluğunun (%35,1) 13-36 ay, çalışma grubunun çoğunluğunun 6-12 ay (%34,7) emzirdiği izlenmiş, <6 ay emzirenlerin ağırlıklı olarak çalışma grubunda, 6-12, 13-36 ve >36 ay emzirenlerin ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu belirlenmiştir.

- Gruplar ile HPV durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). Çalışma grubundaki 51 kişinin (%52,0) HPV pozitif olduğu, kontrol grubundaki 126 kişinin (%96,2) HPV negatif olduğu belirlenmiştir. HPV pozitif olanların ağırlıklı olarak çalışma grubunda olduğu, HPV negatif olanların ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu belirlenmiştir.
- Gruplar arasında emzirme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($Z=-3,393$; $p<0,001$). Çalışma grubunun emzirme süresi ortalama $14,11\pm2,96$ ay, kontrol grubunda ise $23,60\pm3,35$ ay olduğu belirlenmiştir.
- Çalışma grubundakilerin smear sonuçlarına göre emzirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ASCUS olanlar ile HSIL ve LSIL olanlar arasında anlamlı farklılık olduğu izlenmiş, ASCUS olanların emzirme sürelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.
- Anormal sitoloji durumunu etkileyecek bazı parametrelerle yapılan Lojistik regresyon analizi sonucunda; toplam emzirme süresinin anormal sitoloji durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu ($p<0,05$), 6 aydan kısa süre emzirenlerin, 36 ay üzerinde emzirenlere göre anormal sitoloji riskinin 5,399 kat fazla olduğu saptanmıştır ($OR=5,399$).
- HPV pozitifliğinin de anormal sitoloji durumunu etkileyen bir diğer önemli parametre olduğu ($p<0,05$), HPV pozitif olanların, negatif olanlara göre anormal sitoloji riskinin 26,369 kat fazla olduğu bulunmuştur.
- Çalışmaya katılan tüm hastalar incelendiğinde, emzirme süresi ile smear sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Toplam emzirme sürelerinin en düşük olduğu grupların LSIL ve HSIL grupları olduğu saptanmış, bu gruplarda sürenin ağırlıklı olarak 6 ay altında olduğu, ASCUS grubunda 6-12 ay, smear sonucu normal olan grupta ise 13-36 ay arasında olduğu tespit edilmiştir.
- Emzirme süresi HPV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($\chi^2=4,864$; $p=0,182$)

Bu sonuçlar doğrultusunda;

Toplam emzirme süresinin anormal sitoloji riskini önemli ölçüde düşürdüğünü saptadığımız çalışma sonuçlarımız emzirmenin servikal intraepitelyal neoplaziler üzerindeki etkisini vurgulaması bakımından önemlidir. Kapsamlı bir tarama ve kontrol stratejisiyle insanoğlunun ortadan kaldırabileceği ilk kanser olabilecek serviks kanserinde, servikal intraepitelyal lezyonların erken aşamada tanınması çok önemlidir. Jinekolojik kanserlerin önlenmesindeki etkisi de göz önünde bulundurularak kadın sağlığı üzerinde sayılamayacak kadar çok faydası olan emzirme ile ilgili geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılmasının ve emzirme oranlarının artırılması yönünde doğru politikalar izlenmesinin önemli olduğu görüşündeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. 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. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. Kasım 2018;68(6):394-424.
3. siy2021-turkcepdf.pdf [İnternet]. [a.yer 16 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://www.saglik.gov.tr/Eklenti/45316/0/siy2021-turkcepdf.pdf>
4. Öztürk Y, Gürsoy E. Obstacles Preventing Women from Having Pap Smear Screening Test. JACSD. 2018;14:1-21.
5. Karaahmet AY, Bilgiç FŞ. Breastfeeding success in the first 6 months of online breastfeeding counseling after cesarean delivery and its effect on anthropometric measurements of the baby: a randomized controlled study. Rev Assoc Medica Bras 1992. 2022;68(10):1434-40.
6. Cervical Cancer Elimination Initiative [İnternet]. [a.yer 16 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>
7. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol. Ocak 2016;127(1):e1-20.
8. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, vd. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. Eylül 2020;70(5):321-46.

9. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJLM, Ronco G, vd. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 15 Şubat 2006;118(4):791-6.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 03 Mayıs 2000;92(9):690-8.
11. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol*. Ekim 1989;63(10):4417-21.
12. Ephrem Dibisa K, Tamiru Dinka M, Mekonen Moti L, Fetensa G. Precancerous Lesion of the Cervix and Associated Factors Among Women of West Wollega, West Ethiopia, 2022. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2022;29:10732748221117900.
13. Liu Y, Xu Y, Jiang W, Ji H, Wang ZW, Zhu X. Discovery of key genes as novel biomarkers specifically associated with HPV-negative cervical cancer. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 11 Haziran 2021;21:492-506.
14. Jin E, Kang H, Son M. Association between breastfeeding and breast, thyroid, and cervical cancer among Korean adult women based on the Korean Genome and Epidemiology Study: a cohort study. *Korean J Women Health Nurs*. 31 Aralık 2021;27(4):368-78.
15. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, vd. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Aralık 2015;104(467):96-113.
16. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, vd. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol*. Haziran 2017;129(6):1059-67.

17. Moncada-Madrazo M, Rodríguez Valero C. Embryology, Uterus. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 16 Kasım 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547748/>
18. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017 [a.yer 16 Kasım 2023]. (IARC Technical Publications). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568370/>
19. Giovannetti O, Tomalty D, Velikonja L, Jurkus C, Adams MA. The human cervix: Comprehensive review of innervation and clinical significance. Clin Anat N Y N. Ocak 2023;36(1):118-27.
20. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet Lond Engl. 08 Eylül 2007;370(9590):890-907.
21. Pal M, Tiwari R. CERVICAL MUCUS HELPS IN THE FERTILIZATION. WORLD J Pharm Pharm Sci. 05 Ağustos 2016;5:242-50.
22. Prophylaxis and early detection of HPV related neoplasia (Monographs in Virology) - ProQuest [Internet]. [a.yer 16 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://www.proquest.com/openview/29c612b82163dae689e719adf572773f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=4398122>
23. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
24. Volkova LV, Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. Int J Mol Sci. 22 Kasım 2021;22(22):12571.
25. Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez A, vd. Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 21 Şubat 2001;93(4):315-8.

26. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Okadome M, vd. Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program. *Cancer Sci.* Aralık 2019;110(12):3811-20.
27. Athanasiou A, Bowden S, Paraskevaïdi M, Fotopoulou C, Martin-Hirsch P, Paraskevaïdis E, vd. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Mayıs 2020;65:109-24.
28. Denny L, Herrero R, Levin C, Kim JJ. Cervical Cancer. İçinde: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editörler. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)* [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 [a.yer 16 Kasım 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343648/>
29. Waxman AG. Cervical cancer prevention: new guidelines in the United States and new opportunities for low- and middle-income countries. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Haziran 2013;40(2):251-5.
30. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J Sudbury Mass.* 2003;9(5):348-59.
31. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural History of Established Low Grade Cervical Intraepithelial (CIN 1) Lesions. *Anticancer Res.* 01 Mayıs 2008;28(3B):1763-6.
32. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* Aralık 2012;120(6):1465-71.
33. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, vd. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* Nisan 2020;24(2):102-31.

34. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. Temmuz 2004;191(1):105-13.
35. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Eylül 2009;106(3):206-9.
36. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 19 Haziran 2012;156(12):880-91, W312.
37. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *CytoJournal*. 2022;19:28.
38. DİNÇ A. SAĞLIK & BİLİM 2022: Ebelik -IV. Efe Akademi Yayınları; 2023. 145 s.
39. Yu X, Li J, Lin X, Luan D. Association between Delayed Lactogenesis II and Early Milk Volume among Mothers of Preterm Infants. *Asian Nurs Res*. Mayıs 2019;13(2):93-8.
40. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am*. Şubat 2001;48(1):13-34.
41. Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis. The transition from pregnancy to lactation. *Pediatr Clin North Am*. Şubat 2001;48(1):35-52.
42. Brownell E, Howard CR, Lawrence RA, Dozier AM. Delayed onset lactogenesis II predicts the cessation of any or exclusive breastfeeding. *J Pediatr*. Ekim 2012;161(4):608-14.
43. Cox EQ, Stuebe A, Pearson B, Grewen K, Rubinow D, Meltzer-Brody S. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. Mayıs 2015;55:164-72.
44. de Jager E, Skouteris H, Broadbent J, Amir L, Mellor K. Psychosocial correlates of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Midwifery*. Mayıs 2013;29(5):506-18.

45. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr.* 30 Ağustos 2014;14:216.
46. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Eylül 2005;94(9):1176-81.
47. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett.* 2017;22:11.
48. Thureen PJ. Neonatal Nutrition and Metabolism. Cambridge University Press; 2012. 485 s.
49. anne-sutu.pdf [İnternet]. [a.yer 18 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Kitaplar/anne-sutu.pdf>
50. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Aralık 2015;104(467):30-7.
51. Krol KM, Grossmann T. Psychological effects of breastfeeding on children and mothers. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* Ağustos 2018;61(8):977-85.
52. Breastfeeding status and maternal cardiovascular variables across the postpartum - PubMed [İnternet]. [a.yer 18 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659484/>
53. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* Şubat 2014;24(2):107-15.
54. Viale PH. The American Cancer Society's Facts & Figures: 2020 Edition. *J Adv Pract Oncol.* Mart 2020;11(2):135-6.

55. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet Lond Engl*. 20 Temmuz 2002;360(9328):187-95.
56. Li DP, Du C, Zhang ZM, Li GX, Yu ZF, Wang X, vd. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(12):4829-37.
57. Kavlak O, Yılmaz HB, Dülgerler Ş. EMZİRME VE KANSER ARAŞTIRMALARININ İNCELENMESİ. *J Breast Health*. 2010;6(4).
58. Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. Ekim 2012;7(5):323-4.
59. Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. Haziran 2018;40(6):354-9.
60. BEBEK DOSTU HASTANELER [İnternet]. [a.yer 18 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-43490/bebek-dostu-hastaneler.html>
61. Gupta A, Suri S, Dadhich JP, Trejos M, Nalubanga B. The World Breastfeeding Trends Initiative: Implementation of the Global Strategy for Infant and Young Child Feeding in 84 countries. *J Public Health Policy*. Mart 2019;40(1):35-65.
62. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M, Group ASC of USGSILTS (ALTS). Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer*. 2005;104(1):61-70.

63. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 15 Temmuz 2008;168(2):123-37.
64. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 31 Aralık 2020;32(6):720-8.
65. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, vd. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. 30 Ocak 2016;387(10017):475-90.
66. Çaylan N, Yalçın SS. Türkiye’de ve Dünya’da Emzirmenin Durumu: Emzirmenin Desteklenmesi İçin Öneriler.
67. Sattari M, Serwint JR, Levine DM. Maternal Implications of Breastfeeding: A Review for the Internist. *Am J Med*. 01 Ağustos 2019;132(8):912-20.
68. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, vd. Duration of Lactation and Risk Factors for Maternal Cardiovascular Disease. *Obstet Gynecol*. Mayıs 2009;113(5):974.
69. Palmer JR, Viscidi E, Troester MA, Hong CC, Schedin P, Bethea TN, vd. Parity, Lactation, and Breast Cancer Subtypes in African American Women: Results from the AMBER Consortium. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 01 Ekim 2014;106(10):dju237.
70. Key TJA, Pike MC. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. Şubat 1988;57(2):205-12.
71. Zhan B, Liu X, Li F, Zhang D. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 10 Kasım 2015;6(35):38398-409.
72. Ma X, Zhao LG, Sun JW, Yang Y, Zheng JL, Gao J, vd. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev*. Mart 2018;27(2):144.

73. Yu P, Wang Y, Li C, Lv L, Wang J. Protective Effects of Downregulating Estrogen Receptor Alpha Expression in Cervical Cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 18(14):1975-82.
74. Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. Estrogen and ER α : Culprits in cervical cancer? *Trends Endocrinol Metab.* 01 August 2010;21(8):504-11.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



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

Sayı : 2012-KAEK-15/2772
Konu: Etik Kurul Kararı

23.08.2023

**ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

“Servikal displaziler üzerinde emzirmenin etkisi var mıdır?” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Osman KORUCU

ÖZGEÇMİŞ

