T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HPV İLE ENFEKTE HASTALARDA PERİFERİK KANDA IL-6 DÜZEYLERİNİN SERVİKAL DİSPLAZİ PREDİKSİYONUNDAKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Beyzanur BEKDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HPV İLE ENFEKTE HASTALARDA PERİFERİK KANDA IL-6 DÜZEYLERİNİN SERVİKAL DİSPLAZİ PREDİKSİYONUNDAKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Beyzanur BEKDEMİR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Işın ÜREYEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her alanda kendime örnek aldığım, kafama takılan her konuda bana yol gösteren, eğitim sürecime ışık tutan, aynı zamanda insani değerleriyle de hayatıma dokunan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Işın Üreyen'e şükranlarımı sunarım.

Anabilim dalı başkanı hocam Prof. Dr. Burak Karadağ başta olmak üzere, uzmanlık eğitim sürecimde cerrahi ve klinik becerilerime katkılarını esirgemeyen, sadece mesleki becerileriyle değil, hekimlik anlayışlarıyla da bana örnek olan, eğitim sürecimde her konuda bana destek olan çok değerli hocalarım Op. Dr. Özgür Özdemir, Doç. Dr. Metin Kaba, Op. Dr. Bekir Sıtkı İsenlik ve Doç. Dr. Esra Tamburacı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimde karşılaştığım nadir onkolojik vakalar ve cerrahi teknikleriyle bana tecrübe kazandıran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tayfun Toptaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Perinatoloji alanında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve öğrenim sürecime çok değerli katkılar sağlayan değerli hocam Doç. Dr. And Yavuz'a teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık sürecimde tez çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, laboratuvar çalışmalarımda bana yol gösteren Prof. Dr. Güzin Aykal'a ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm hekimleri ve çalışanlarına emekleri için teşekkür ederim.

Tez çalışmasının yürütülmesi sürecinde sağlanan mali destekten dolayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesine teşekkürlerimi sunarım.

Hayalleri olan küçücük bir kız çocuğu iken elimden tutan, beni büyüten, okutup bugünlere getiren, kendi ayakları üstünde duran güçlü bir kadın olarak yetiştiren, her zaman arkamda olan, sevgi ve anlayışlarıyla bana güç veren, her zaman en büyük destekçim, en büyük moral ve motivasyon kaynağım olan canım aileme; canım annem Nazife BEKDEMİR ve canım babam Nihat BEKDEMİR'e sonsuz teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık sürecimde de mutluluğumu ve stresimi paylaşan canım kardeşlerim Buğra, Serhat ve Zeynep Sude'ye yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Beraber geçirdiğimiz dört yıl boyunca destekleri sayesinde tüm zorlukları beraber aştığım, varlıklarıyla bana güven veren, yürüdüğümüz yolu keyifli kılan, asistanlık sürecimin en büyük şansı olarak gördüğüm, bana ikinci bir aile olan, arkadaştan öte dostum olan, bana umut olan, meslektaş olmaktan gurur duyduğum sevgili eş kıdemlerim; Dr. Ezgi İL, Dr. Feray GÜLEÇ ÇİÇEK, Dr. Hatice KOLCU EVRAN, Dr. İpek YILDIRIM KARADAĞ, Dr. Nehir SEZER, Dr. Muhammed Selim DEMİR, Dr. Alper YETKİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bir kıdemli olmaktan öte yürüdüğüm yolda destekçim olan tecrübelerini sevgiyle aktaran, yol gösteren dostlarım Dr. Mehmet Serhat ÇİÇEK ve Dr. Ödül ÖZKAN KALFAGİL'e şükranlarımı sunarım.

Her gün birlikte emek verdiğimiz, beraber zorlu nöbetler tuttuğumuz, yanımda oldukları için asistanlık sürecimi daha değerli ve anlamlı kılan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Sizlerle çalışmak benim için büyük bir keyif ve değerli bir deneyim oldu.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ v
KISALTMALAR vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 9
2. GENEL BİLGİLER 11
2.1. Serviks Anatomisi 11
2.2. Serviks Histolojisi 14
2.3. Serviks Patolojisi 15
2.3.1. Premalign Lezyonlar (CIN1, CIN2, CIN3) 15
2.3.2. CIN 1 Yönetimi 18
2.3.3. CIN 2-3 Yönetimi 21
2.4. Serviks Kanseri 23
2.5. HPV ve Servikal Karsinogenez 24
2.6. HPV Enfeksiyonu 26
2.7. HPV ile İlişkili Hastalıklar 27
2.8. HPV Tanı Yöntemleri 29
2.9. Korunma Yöntemleri ve HPV Aşıları 31
2.10. Serviks Kanseri Tarama Programı 33
2.11. Kolposkopi 35
2.12. İnterlökin-6 (IL-6) 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 39
3.1. Araştırmanın Modeli 39
3.2. Çalışma Grubu 40
3.3. İstatistiksel Analiz 41
4. BULGULAR VE SONUÇLAR 42
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇLAR 50
7. KAYNAKLAR 52
8. EKLER 61
9. ÖZGEÇMİŞ 71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kadın İç Genital Yapılarının Koronal Kesitte Şematik Tasviri (6) 11
Şekil 2: Kadın İç Genital Yapılarının Koronal Kesitte Şematik Tasviri (6) 13
Şekil 3: CIN 1 Yönetimi (25 yaş altı hast için) (17)..... 19
Şekil 4: CIN 1 Yönetimi (25 yaş altı hast için) (17)..... 20
Şekil 5: CIN 1 Yönetimi (HSIL sonrası) (17) 20
Şekil 6:CIN 2-3 Yönetimi (Gebeler ve 21-24 yaş Hariç) (17) 22
Şekil 7:CIN 2-3 Olgularında Yönetim Yaklaşımı (Eksizyonel Girişim Sonrası Gebelikte Ortaya Çıkabilecek Riskleri Üstlenmek İstemeyen ve 21-24 Yaş Grubu) (17)..... 22
Şekil 8: Tümöral lezyonun yayılımına göre servikal kanser FIGO evrelemesi (32).... 24
Şekil 9: HPV Enfeksiyonun Seyri, CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi (38) 26
Şekil 10: Sağlık Bakanlığı Serviks Kanseri Tarama Programı (77)..... 34
Şekil 11: IL-6'nın Gen Ekspresyonu Üzerindeki Etkisi (79) 37
Şekil 12: Kontrol ve Displazi Grubuna Göre IL-6 Düzeyi ROC Eğrisi..... 46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: CIN3 ve İnvazyona İlerlemesi 17
Tablo 2: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Terminolojisi (20)..... 18
Tablo 3: Kontrol ve displazi grubundaki hastaların klinik özellikleri..... 42
Tablo 4:Kontrol ve displazi grubundaki hastaların klinik özellikleri-2 43
Tablo 5: Displazi grubundaki LEEP sonuçları..... 44
Tablo 6: Smear sonucunun kontrol ve displazi gruplarındaki dağılımı 45
Tablo 7:Kontrol ve displazi grubundaki hastaların HPV alt grup dağılımı..... 45

KISALTMALAR

ACIP	: Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi
CIN	: Servikal Intraepitelyal Neoplazi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HPV	: Human Papilloma Virüs
IL-6	: İnterlökin-6
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedure
OPC	: Orofaringeal Kanserler
PAP	: Papanicolaou
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SIL	: Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
VIA	: Visual Inspection with Acetic Acid
VIN	: Vulvar İntraepitelyal Neoplazi
VLP	: Virüs Benzeri Partiküller
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı, Human Papilloma Virüs enfeksiyonu taşıyan bireylerde periferik kanda saptanan interlökin-6 düzeylerinin servikal displazi varlığını öngörme kapasitesini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma prospektif gözlemsel çalışma olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesine HPV enfeksiyonu varlığı tanısı ile başvuran hastalardan kolposkopik biyopsi sonucu CIN2-3 saptanan 78 kadın hasta grubunu, HPV tanısı konmuş ancak kolposkopik biyopsi sonucu normal değerlendirilen 78 kadın kontrol grubunu oluşturmaktadır. Bu hastaların serumlarında IL-6 düzeyi çalışıldı. IL-6 düzeyi ölçümünde, BT Lab Human Interleukin 6 ELISA kiti (Katalog No: E0090Hu, BT Lab Zhejiang, Çin) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya displazi grubu olarak 78 ve kontrol grubu olarak 78 olmak üzere toplam 156 hasta dahil edildi. Kontrol grubundaki medyan yaş 42 (aralık, 22-64) iken bu sayı displazi grubunda 40.5 (aralık, 22-61) idi ($p=0.407$). Kontrol grubu IL-6 medyan değeri 58.6 (aralık, 11.4-430.2) iken displazi grubunda bu değer 178.9 (aralık, 37.1-360.7) idi ($p<0.001$). Kontrol grubunun hiçbirinde (%0) HDL normal seviyenin altında değilken displazi grubunun 12'sinde (%15.4) HDL değeri normalin altındaydı ($p<0.001$). Regresyon analizi sonucunda sadece yüksek IL-6 düzeyi displazi grubunda olmayı predikte eden bağımsız değişken olarak tespit edildi ($p<0.001$). ROC eğrisi analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda, IL-6 düzeyinin servikal displazi tanısını öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC:0.809, %95CI: 0.734-0.884, $p<0.001$). ROC eğrisine göre IL-6 için eşik değeri bulmak için Youden indeksi kulanıldı. Youden indeksi 3 eşik değeri için aynı bulundu. Bunlardan sensitivitesi en yüksek olanı seçildi. Buna göre IL-6 için eşik değer 106 alındığında IL-6'nın servikal displaziyi öngörmedeki sensitivitesi %88.5 ve spesifisitesi %76.9 olarak hesaplandı.

Sonuç: IL-6 düzeyinin servikal displaziyi ayırt etmede yüksek doğrulukla kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Human Papilloma Virüs, İnterlökin-6, Servikal İntraepitelyal Neoplazi, Serviks Kanseri

ABSTRACT

Objective: The primary aim of this study is to assess the ability of peripheral blood interleukin-6 levels to predict the presence of cervical dysplasia in individuals with Human Papillomavirus infection.

Materials and Methods: The study was designed as a prospective observational study. The patient group consisted of 78 women who presented to the Health Sciences University Hospital with a diagnosis of HPV infection and whose colposcopic biopsy revealed CIN2-3, while the control group consisted of 78 women diagnosed with HPV but whose colposcopic biopsy results were normal. IL-6 levels were measured in the serum of these patients. The BT Lab Human Interleukin 6 ELISA kit (Catalog No: E0090Hu, BT Lab Zhejiang, China) was used to measure IL-6 levels.

Findings: A total of 156 patients, 78 in the dysplasia group and 78 in the control group, were included in the study. The median age in the control group was 42 years (range, 22-64) and 40.5 years (range, 22-61) in the dysplasia group ($p=0.407$). The median IL-6 value in the control group was 58.6 years (range, 11.4-430.2) and 178.9 years (range, 37.1-360.7) in the dysplasia group ($p<0.001$). While none of the control group (0%) had HDL levels below normal, 12 dysplasia group (15.4%) had HDL levels below normal ($p<0.001$). Regression analysis revealed that only a high IL-6 level was an independent variable predicting being in the dysplasia group ($p<0.001$). As a result of the evaluation performed with ROC curve analysis, IL-6 level was found to have diagnostic value in predicting the diagnosis of cervical dysplasia (AUC: 0.809, 95% CI: 0.734-0.884, $p<0.001$). The Youden index was used to determine the threshold value for IL-6 according to the ROC curve. The Youden index was found to be the same for three threshold values. The one with the highest sensitivity was selected. Accordingly, when the threshold value for IL-6 was set at 106, the sensitivity of IL-6 in predicting cervical dysplasia was calculated as 88.5% and the specificity as 76.9%.

Conclusion: IL-6 level has been shown to be a biomarker that can be used with high accuracy to distinguish cervical dysplasia.

Keywords: Human Papilloma Virus, Interleukin-6, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervical Cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaklaşık 8 kilobaz uzunluğunda, çift sarmallı ve dairesel DNA içeren Human Papilloma Virüs (HPV), küçük yapılı virüsler grubunda yer almakta olup, dış zar yapısına sahip değildir. Bu virüslerin kapsidini ise 72 pentamerin oluşturduğu ikosahedral bir yapı meydana getirmektedir ve bu virüsler Papillomaviridae ailesine aitttir (1,2).

Serviks kanseri, günümüzde gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan ikinci kanser türü olarak öne çıkmaktadır. Bu malignitenin yanı sıra, ona zemin hazırlayan prekanseröz lezyonların gelişiminde de yüksek risk grubunda yer alan 15 HPV tipinden birine ait kalıcı enfeksiyonların rol oynadığı saptanmıştır. Serviks kanseri olgularının yaklaşık %71′i HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilendirilirken, HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi diğer türler vakaların %19′unu meydana getirmektedir. Persistan HPV enfeksiyonu, 6 ile 12 aylık bir süre sonunda yapılan tekrar örneklemede, aynı tipe özgü HPV DNA′sının varlığı ile tanımlanmaktadır. Tüm HPV enfeksiyonlarının sadece yaklaşık %10′luk kısmı kalıcı bir özellik kazanarak prekanseröz lezyonlara yol açmaktadır (3).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) kavramı ise servikal preinvaziv skuamöz lezyonları tanımlamak amacıyla ilk kez 1973 yılında Richard Reid Richart tarafından kullanılmıştır. Bu tanım doğrultusunda lezyonlar üç ayrı grupta sınıflandırılmıştır (1).

- **CIN 1 (hafif displazi):** Skuamöz epitelin bazal katında alt üçte birlik kısmında yer alan sınırlı sayıda artmış mitotik aktivite ve hafif düzeyde nükleer atipi ile morfolojik anormalliklerin gözlendiği tablodur.
- **CIN 2 (orta displazi):** Atipik nükleer değişikliklerin ve hücresel bozulmaların daha belirgin olduğu, bu atipik bulguların epitelin bazal üçte ikilik kısmını etkilediği durumdur.
- **CIN 3 (şiddetli displazi):** Matürasyonun izlenmediği, yüksek oranda atipik skuamöz hücrelerin, yapısal bozulmaların ve artmış mitotik aktivitenin tüm epitel tabakasını kapsadığı lezyonları tanımlar.

Günümüzde CIN1 preinvaziv lezyon olarak kabul edilmemektedir. Bunun yerine akut HPV enfeksiyonlarının bir kinik yansıması olduğu düşünülmektedir. CIN1 lezyonlarda takipte büyük oranda gerileme görülmüştür. İnvaziv kansere dönüşüm riski azdır.

Servikal preinvaziv ya da prekanseröz lezyonlar kanserden çok daha erken dönemde kolposkopi eşliğinde yapılan servikal biyopsi örneklerinin mikroskobik değerlendirilmesiyle teşhis edilebilmektedir. Bu amaç doğrultusunda Türkiye′de 30 ila 65 yaş arasındaki kadınlar ulusal ve uluslararası rehberlere uygun olarak servikal HPV taraması ve servikal sitoloji testleriyle izlenmektedir. Kolposkopik biyopsi sonucunda ≥ CIN2 saptanan olgularda ise servikal konizasyon (Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) veya soğuk konizasyon) yöntemiyle cerrahi eksizyon gerçekleştirilmekte; böylece servikal kanserin erken tanı ve tedavisi sağlanmaktadır. Lokal immün sistem yanıtı, kalıcı HPV enfeksiyonu gelişiminde ve buna bağlı olarak servikal displazi ile servikal kanserin ortaya çıkışında temel belirleyici faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir.

IL-6 vücutta makrofajlar, T lenfositler gibi birçok bağışıklık hücresi tarafından salgılanan, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkinliği bulunan bir sitokindir. Herhangi bir stres, enfeksiyon ve doku hasarı durumunda akut faz reaktanlarının salgılanmasını arttırarak bağışıklık yanıtını destekler. Birçok işlevi bulunan bu sitokin kronik inflamatuar hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (4).

Çalışmanın amacı, Human Papilloma Virüs (HPV) ile enfekte bireylerde periferik kan interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin servikal displazi varlığını öngörmedeki potansiyel rolünü değerlendirmektir.

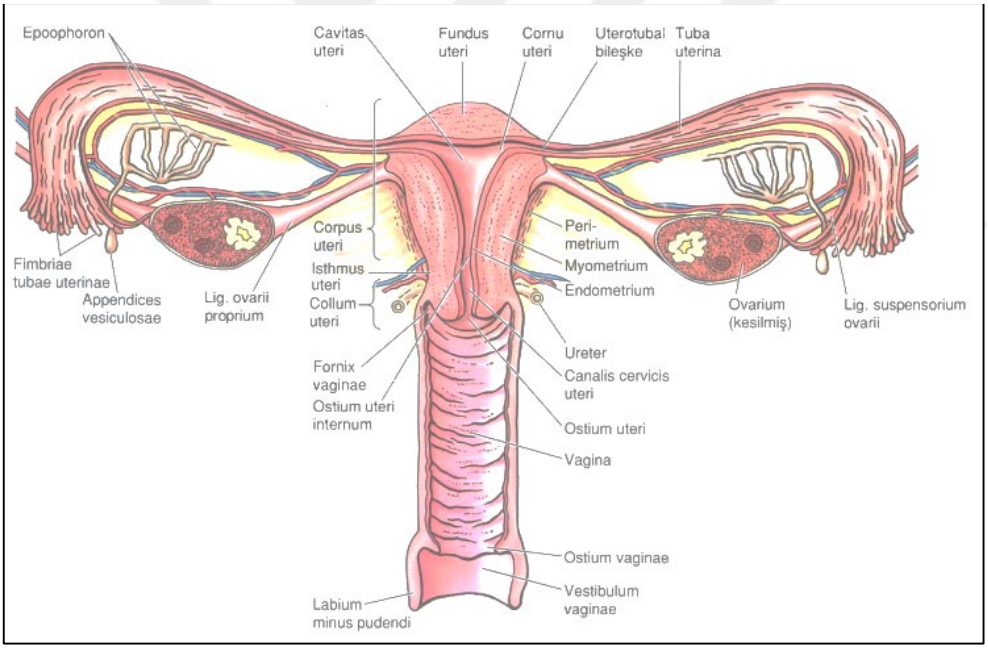
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Anatomisi

Serviks uteri, uterusun vajinayla bağlantısını sağlayan silindirik formdaki alt kısmını oluşturmaktadır. Bu yapı uterusun endometriyal kavitesi ve vajina arasında bağlantı yapan bir kanal işlevi görür. Erişkin kadınlarda ortalama uzunluğu 2,5 cm civarındadır. Anatomik açıdan iki ana bölümde incelenmektedir: Porsio vaginalis serviks ve Porsio supravaginalis serviks (5).

Ön yüzeyinde mesaneden gevşek bağ dokusu ile ayrılan Porsio supravaginalis serviks, arka tarafta ise rektumla arasında yer alan rektouterin boşluk (Douglas boşluğu) ile komşuluk göstermektedir(6)

Servikal kanal ise istmus bölgesi ile ostium uteri arasında konumlanmakta olup, orta kısmı en geniş bölgesini oluşturmaktadır. Ostium uteri internum servikal kanalı uterin kaviteye bağlar; ostium uteri externum ile servikal kanal vajinaya açılır (5).



Şekil 1: Kadın İç Genital Yapılarının Koronal Kesitte Şematik Tasviri (6)

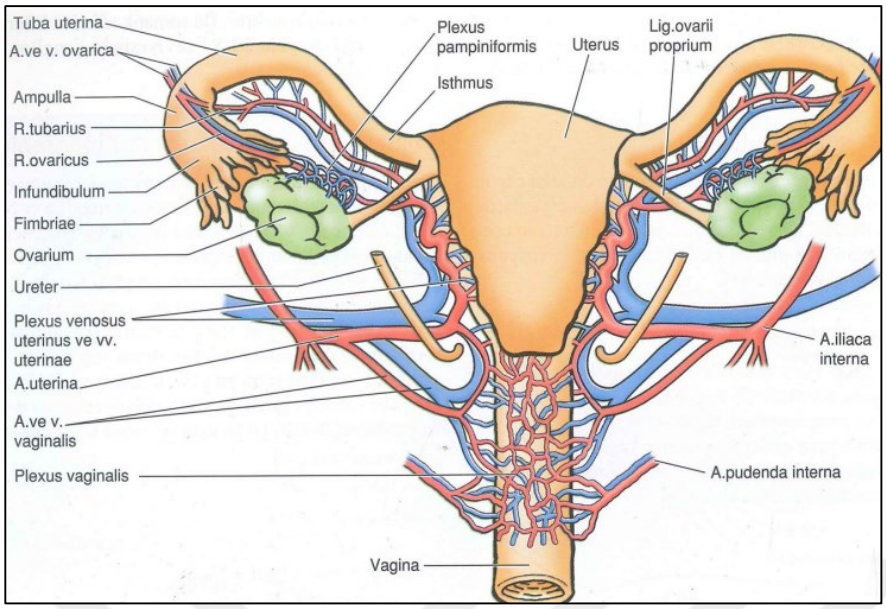
Serviksin vajinal kısmı vajinal muayene sırasında spekulum kullanılarak gözle görülebilir. Serviksin supravajinal kısmı, önde mesane tabanı ile yakın komşuluk gösterir ve bu bölge peritonla kaplı değildir. Arka bölümünde ise peritonla örtülüdür ve bu bölgede üstte Douglas adı verilen rektouterin boşluk, altta ise posterior vajinal forniks yer alır (6).

Serviks, vajinanın ön duvarıyla anatomik olarak dik açıyla birleşir . Bu anatomik yerleşim nedeniyle, vajinanın arka duvarı yaklaşık 9-10 cm uzunluğundayken, ön duvarı ortalama 7 cm ile daha kısa kalmaktadır (5).

Serviksin vajinal bölümünün anatomik yerleşimi vajinanın üst segmentinde anterior, posterior ve lateral forniksleri meydana getirir. Üreterler ve serviksin yakın bir komşuluğu vardır ve serviksin supravajinal kısmına yaklaşık 1,5 cm mesafeden geçmektedir. Serviksin supravajinal kısmını saran yoğun endopelvik fasya yapısına puboservikal fasya, uterosakral ligament ve kardinal ligamentler de bağlanır. Bu bölgedeki bağ dokusundan oluşan endopelvik fasyal halka, periservikal fasya halkası olarak da bilinir ve vajina ve serviksi çevreleyen endopelvik fasyanın yapısal bütünlüğünün korunmasında kritik bir görev üstlenir ve pelvik taban destek sisteminin büyük çoğunluğunu oluşturur, hasarında hastalar pelvik organ prolapsusu ile başvurabilir (7).

Serviksin arteriyel dolaşımı, abdominal aort kökenli overyan arterler ile internal iliak arterin dalı olan uterin arterden çıkan servikal ve vajinal dallar aracılığıyla sağlanır. Özellikle uterin arterin desendens dalı ve vajinal arterin servikal kolları bu bölgenin kanlanmasında büyük rol üstlenir. Venöz dolaşım, arteriyel sisteme paralel olarak seyreder ve hipogastrik venöz pleksusta sonlanır (6)

Lenfatik sistem açısından ise serviksin lenf damarları, iliak ve sakral lenf düğümleri ile bağlantılıdır. Lenf drenajı temel olarak parametrial, paraservikal, obturator, hipogastrik, sakral ve eksternal iliak lenf nodlarına; ikincil olarak ise inguinal, paraaortik ve kommon iliak lenf nodlarına yönelir. Bu lenfatik dağılım, serviks kanserlerinin yayılım yollarını anlamada ve tedavi planlamasında önemli bir referans noktasıdır (6).



Şekil 2: Kadın İç Genital Yapılarının Koronal Kesitte Şematik Tasviri (6)

Serviksin sinirsel iletimi temel olarak inferior hipogastrik pleksustan köken almakta olup, bu iletim ağı çoğunlukla uterovaginal pleksusun ön ve orta bölümlerinden sağlanmaktadır. Söz konusu sinir ağı ligamentum latum uteri içerisinde yer alır ve serviksin lateral kısımlarında konumlanır. Buraya ulaşan parasempatik lifler pelvik splanknik sinirler aracılığıyla (S2-S4 segmentleri) gelirken, sempatik lifler T11-T12 ve L1 spinal segmentlerinden çıkarak belirtilen pleksuslar üzerinden aynı bölgeye ulaşır. Duyusal aferent lifler ise inferior hipogastrik pleksus ile yukarı doğru ilerleyerek T10-T11 torakal segmentleri ve L1 lomber segmenti üzerinden medulla spinalise taşınır (8).

Ağrı iletiminin gerçekleşmesi, parasempatik lifler ve pleksus sakralis (S2-S4) üzerinden olur. Endoservikal bölge ektoservikse kıyasla daha yoğun sinir sonlanmaları içerdiğinden, bu alandaki ağrı algısı belirgin biçimde daha fazla olur. İnervasyondaki bu yapısal farklılıklar nedeniyle, ektoservikse yönelik biyopsi benzeri girişimler birçok hastada minimal anestezi altında tolere edilebilirken endoservikste gerçekleştirilen dilatasyon ya da küretaj gibi işlemler hastalarda önemli düzeyde ağrıya yol açabilir. Bu durum endoservikal işlemlerde vazovagal reaksiyon gelişme olasılığını da arttırır (9).

2.2. Serviks Histolojisi

Serviks, uterusun diğer bölümlerine benzer olarak mukozal ve muskuler tabakalardan meydana gelmektedir. Farklı olarak fibröz doku yoğunluğu daha fazladır ve serviksin mukoza doku katmanı uterus gibi siklik doku proliferasyonu ve dökülme süreçlerine maruz kalmaz (10).

Serviksin temel yapısı, geniş bir fibröz bağ dokusu ağı içerisinde dağılmış az miktarda düz kas hücre demetlerinden oluşur. Servikal mukozal yüzey, kolumnar ve skuamöz epitel dokularıyla örtülüdür; bu iki epitel tipi skuamokolumnar bileşke olarak bilinen bölgede birleşmektedir (11).

Ektoserviksin skuamöz epiteli, çok katlı, nonkeratinize, yassı hücrelerden oluşur, bu hücreler glikojen içerir ancak gland yapıları içermez. Bu epitel dört ayrı tabakadan meydana gelir: bazal, parabazal, intermedier ve süperfisiyal tabakalar. En alt katman olan bazal tabaka, immatür hücrelerin tek sıra hâlinde dizilmesiyle meydana gelir. Bu hücreler histolojik olarak büyük nükleuslara ve sınırlı sitoplazmaya sahiptir. Onun üzerinde yer alan parabazal tabaka ise iki ila dört sıra halinde dizilen immatür hücrelerden oluşmakta olup , bu bölgede farklı olarak mitotik aktivite sık görülür ve bu sayede yüzey epitelyumunun yenilenmesinde görev alır.

İntermedier tabaka, polihedral geniş sitoplazma içeren 4-6 sıra hücreden oluşur ve hücreler arası bağlantıları ışık mikroskobunda net bir şekilde seçilebilir. Glikojen üretiminin arttığı durumlarda bu bağlantılar belirginleşir ve progesteron etkisiyle sayıları artış gösterir. Yüzeye en yakın olan süperfisiyal tabaka 5 ila 8 sıra yassı hücreden meydana gelir. Bu hücreler glikojen açısından çok zengindir ve servikal smear (Papanicolaou testi) uygulamalarında temel olarak değerlendirilen hücrelerdir. Östrojen etkisi altında hücrelerin sitoplazmalarında artış, çekirdeklerinde küçülme ve tabakanın kalınlaşması gözlenir. Östrojenin bu etkisi nedeniyle postmenopozal dönemde östrojen eksikliği sonucu servikste atrofi gözlemlenir (11).

Ektoserviksin yüksek glikojen içeriği endoserviksten farklı olarak Lugol solüsyonu ile boyanmasını sağlar ve bu özellik tanısal ve histolojik incelemelerde önemlidir (10).

Servikal epitel hücreleri, sürekli dökülerek bir yenilenme döngüsü içerisindedir. Bu sayede dökülen hücrelerin boyandığı PAP smear preperatları, serviksin prekanseröz ya da malign lezyonlarının erken tanı ve tarama süreçlerinde standart yöntem olarak kullanılmaktadır (9).

Endoserviks, müsinöz karakterdeki kolumnar epitel dokusuyla kaplıdır. Bu kolumnar epitel, endoservikal kanalı çevreleyen tek sıralı hücrelerden oluşmakta ve stromaya minimal invajinasyonlar yapmaktadır. Bu bölgenin kırmızımsı görünümü, epitelin tek katmanlı olması ve stromal alandaki yoğun damar yapısıyla ilişkilidir. Endoservikal kolumnar epitelden

salgılanan mukus, serviks ve vajinanın nemlenmesini sağlar; aynı zamanda patojenlerin uterin kaviteye girişini engelleyen doğal bir bariyer görevi üstlenir (9).

Ektoservikal alandaki çok katlı skuamöz epitel ile endoservikal kanalın tek katlı kolumnar epitelinin sınırını oluşturan bölge, skuamokolumnar bileşke olarak tanımlanmaktadır (10).

Puberteyle birlikte hormonal değişimler, östrojen seviyelerindeki artış ile, servikste hacim genişlemesi gözlenir ve endoservikal kanalın ektoservikse doğru dışa dönmesi (ektropion) oluşur. Östrojenin artışı aynı zamanda non-keratinize skuamöz epitelde glikojen birikimini artırarak vajinal florada laktobasil hakimiyetine neden olur. Laktik asit üretiminin yükselmesine bağlı olarak vajinal asidite ile hücreler skuamöz metaplaziye uğrar (5).

Epitelin alt kısmında yer alan servikal rezerv hücreler, yeni metaplastik hücrelerin öncülleri olarak görev yapar. Bu süreç sonucunda başlangıçtaki orijinal skuamokolumnar bileşke, zamanla farklılaşma düzeyi değişen matür ve metaplastik skuamöz epitel alanlarının ortaya çıktığı daha geniş bir bölge haline gelir. Bu bölge, kolumnar epitel ile sınır yaptığı yerden itibaren aktif (yeni) skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılırken, orijinal bileşke ile yeni aktif bileşke arasındaki alan ise transformasyon zonu olarak tanımlanır (9).

Transformasyon zonundaki metaplazi alanları bu değişimlerin en yoğun yaşandığı alandır ve bu hücreler daha az matürite gösterir bu yüzden onkojenik değişim açısından yüksek riskli hale gelir ve servikal intraepitelyal neoplazilerin %90'ından fazlası bu alandan köken almaktadır (12).

Metaplastik hücrelerin onkojenik uyarılara duyarlılığı nedeniyle, tranformasyon zonu yerleşiminin de katkısıyla servikal intraepitelyal neoplazi menarş sonrası ve gebelik sonrasındaki dönemlerde daha sık görülmektedir. Buna karşılık, menopoz sonrası dönemde HPV enfeksiyonuyla yeni başlayan intraepitelyal neoplazi gelişme riski oldukça düşüktür. Çünkü skuamokolumnar bileşke endoservikal kanala doğru yer değiştirmiştir ve onkojenik etkenlere maruziyet azalır. Neoplazi oluştuysa eğer zamanla tüm transformasyon zonuna yayılma eğilimi gösterir (11).

2.3. Serviks Patolojisi

2.3.1. Premalign Lezyonlar (CIN1, CIN2, CIN3)

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) premalign servikal lezyonları tanımlayan bir terimdir ve skuamöz hücrelerin displastik değişikliklerini belirtir (13).

CIN lezyonları, HSIL ve LSIL dediğimiz düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki ana gruba ayrılarak değerlendirilir. Bu sınıflandırma dışında CIN 1, düşük dereceli lezyonlara

karşılık gelirken; CIN 2 ve CIN 3, yüksek dereceli lezyonlar olarak tanımlanır. LSIL (CIN1) lezyonlarının malign dönüşüm potansiyeli oldukça düşüktür ancak yüksek dereceli olan HSIL (CIN2-3) lezyonlarının kansere ilerleme riski görece daha fazladır (14).

CIN 2 histopatolojik olarak ayırt etmedeki zorluğu kaynaklı sıklıkla CIN 3 ile birlikle değerlendirilir ve klinik uygulamalarda CIN 2,3 olarak beraber kategorize edilir.

CIN lezyonlarının tanı ve ayrımındaki bu zorluk, değerlendiren patoloğun tecrübesinden de çok etkilendiği için 2012 yılında Amerikan Patoloji Koleji ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği tarafından LAST projesi adında bir proje geliştirilmiş, HPV ilişkili anogenital lezyonlar için yeni bir terminoloji sunulmuş ve histolojik sınıflandırmanın sitolojik bulgularla uyumlu şekilde standardize edilmesini sağlanmıştır (15).

LAST sistemine göre:

- CIN 1, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon diğer adıyla LSIL olarak adlandırılmıştır.
- CIN 2, lezyonları arada kalındığında p16 ile immün boyanır ve sonuçlarına göre ayrıştırılır; p16 negatif olanlar LSIL kabul edilir, p16 pozitif olanlar ise HSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) sınıfına dahil olur.
- CIN 3, ise doğrudan yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon bir diğer adıyla HSIL olarak sınıflandırılmaktadır.

CIN 1 patolojik tanılı hastaların çoğunun HPV ile enfekte olması nedeniyle klinik olarak bu tanı HPV enfeksiyonunu varlığının histopatolojik yansıması olarak kabul edilir. (16).

CIN1 vakalarında görülen sitolojik değişim epitelin alt üçte birlik bölümünde sınırlı, hafif atipik hücresel değişikliklerle beraberdir. HPV′ye bağlı koilositoz gibi sitopatik etkiler bu lezyonlarda sık görülür. Koilositler piknotik nükleus, perinükleer halo ve multinükleasyon olmak üzere üç değişimi bir arada bulunduran hücrelerdir (16).

CIN 1 olgularında yüksek onkojenik potansiyele sahip HPV tipleri, özellikle HPV 16, daha az sıklıkla tespit edilirken, onkojenik olmayan tiplerin görülme oranı daha yüksektir. Bu lezyonların doğal seyri, HPV pozitif ASC-US ya da LSIL vakalarına benzerlik göstermekte, genç kadınlarda gerileme oranı yüksek olup, CIN 2′ye ilerleme ise nadir olarak gözlenmektedir (17).

CIN 2 lezyonlarında epitelin yüzeyine kadar uzanan belirgin nükleer atipiler görülürken, mitotik aktiviteler bazal iki bölü üçlük alanda izlenmektedir. Bu lezyonlar p16 immün boyaması ile değerlendirildikten sonra LSIL ya da HSIL olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi

edilmediği durumlarda CIN 2 lezyonlarının yaklaşık yarısının spontan gerileme gösterdiği bildirilmiştir (18).

CIN 3 lezyonlarında, epitelde matürasyon tamamen kaybolur ve nükleer atipi neredeyse tüm tabakalara yayılır. Yoğun mitotik aktivite her epitel katmanında belirgindir. Bu lezyonların gerileme oranı yaklaşık %33 olarak bildirilmişken, ilerleme oranı diğer lezyonlara göre belirgin artmıştır (19).

CIN 3 kapsamında yer alan ve tüm epitel boyunca yayılım gösteren lezyonlar, in situ karsinom olarak da sınıflandırılmaktadır (20).

CIN 3'ün doğal seyrine ilişkin en kapsamlı veri, iki hasta grubunda invaziv kanser insidansının değerlendirildiği çalışmadan elde edilmiştir. Tedavi edilmeyen 143 hastanın 92′sinde, ilk tanıdan 6 ila 24 ay sonra kalıcı lezyon tespit edilmiş ve bu grupta invaziv kanser insidansı 10 yılda %31, 30 yılda ise %50 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada yeterli tedavi uygulanan 593 hasta grubunda ise bu oranlar sırasıyla %0,3 ve %0,7 olarak saptanmıştır. Bu yüksek ilerleme riski nedeniyle kalıcı CIN 3 lezyonlarının uzun süreli izlenmesi ile takibinin günümüzde yeri yoktur. Tanı konulduğunda tedavi edilmelidir (21).

Lezyon	Persistan	İnvazyon	Regresyon	CIN 3'e Progresyon
CIN 1	%32	%1	%57	%11
CIN 2	%35	%5	%43	%22
CIN 3	%56	%12	%32	—

Tablo 1: CIN3 ve İnvazyona İlerlemesi

Yüksek dereceli servikal lezyonların invaziv kansere evrilme süreci genellikle yaklaşık 5-10 yıllık bir zaman dilimini kapsar. CIN3 düzeyindeki lezyonların malign transformasyon göstermesi için gereken sürenin yaklaşık 8,1 ila 12,6 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir. Karsinoma in situ tanısı konulan olguların ortalama yaş aralığı 35 ila 40 olarak belirlenmiştir. Bu lezyonların invaziv kanser aşamasına ilerlemesi genellikle on yıllık bir süreç içerisinde gerçekleşmektedir. Daha düşük dereceli lezyonların tespit edildiği bireylerde ise ortalama yaşın 25 ile 30 arasında olduğu ifade edilmektedir (23).

CIN gelişiminde çeşitli risk etkenlerinin rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkenler arasında HPV yanında, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, bağışıklık sisteminde yetersizlik

durumu, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, çok sayıda doğum yapmış olmak, cinsel yaşantıya erken yaşta başlanması ile multiple cinsel partner yer almaktadır (13).

Bu faktörler arasında en belirleyici unsurun HPV enfeksiyonu olduğu vurgulanmaktadır. Serviks kanseri ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişki ilk kez Zur Hausen tarafından ortaya konmuştur. Söz konusu ilişki sayesinde günümüzde hem aşılama uygulamaları hem de düzenli tarama programlarının yürütülmesiyle serviks kanseri görülme sıklığında düşüş eğilimi gözlenmektedir (24).

Pap	LAST	CIN	WHO	Bethesda
Class I			Normal	Normal
Class II			Atipik enfeksiyon	Benign ya da ASC ASC-US ASC-H
Class III	LSIL	CIN 1	Hafif displazi	SIL LGSIL
Class IV	HSIL	CIN 2 CIN 3	Ağır displazi	HGSIL
Class V			CIS	

Tablo 2: Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Terminolojisi (20)

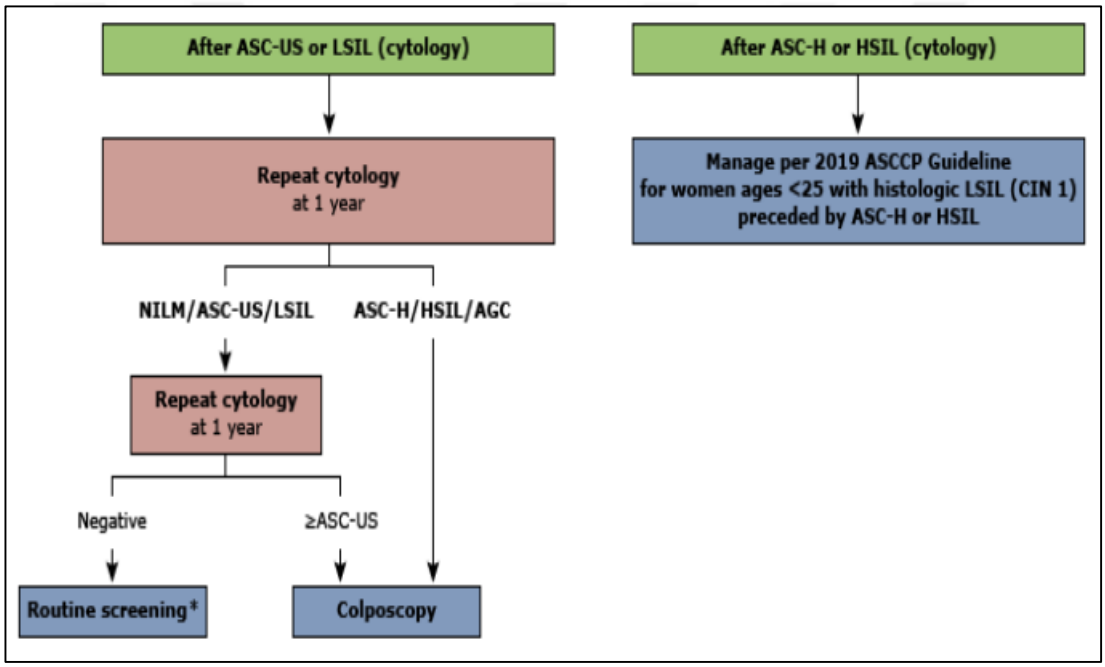
2.3.2. CIN 1 Yönetimi

Pap smear sonucunda ASC-US ya da LSIL tanısı alarak biyopsi yapılan ve biyopsi sonucunda CIN 1 saptanan hastalarda, yıllık aralıklarla servikal sitoloji ve HPV testi (co-test) ile takip önerilmektedir. Bu izlem sırasında, smear ile sitolojik incelemede ASC-H veya HSIL gibi tanılar tespit edilirse yeniden kolposkopi yapılması ihtiyacı doğar. Co-test sonuçlarını ardışık olarak iki yıl negatif gelmesi durumunda ise hastanın yıllık takibine gerek yoktur ve standart tarama programına yönlendirilir (25).

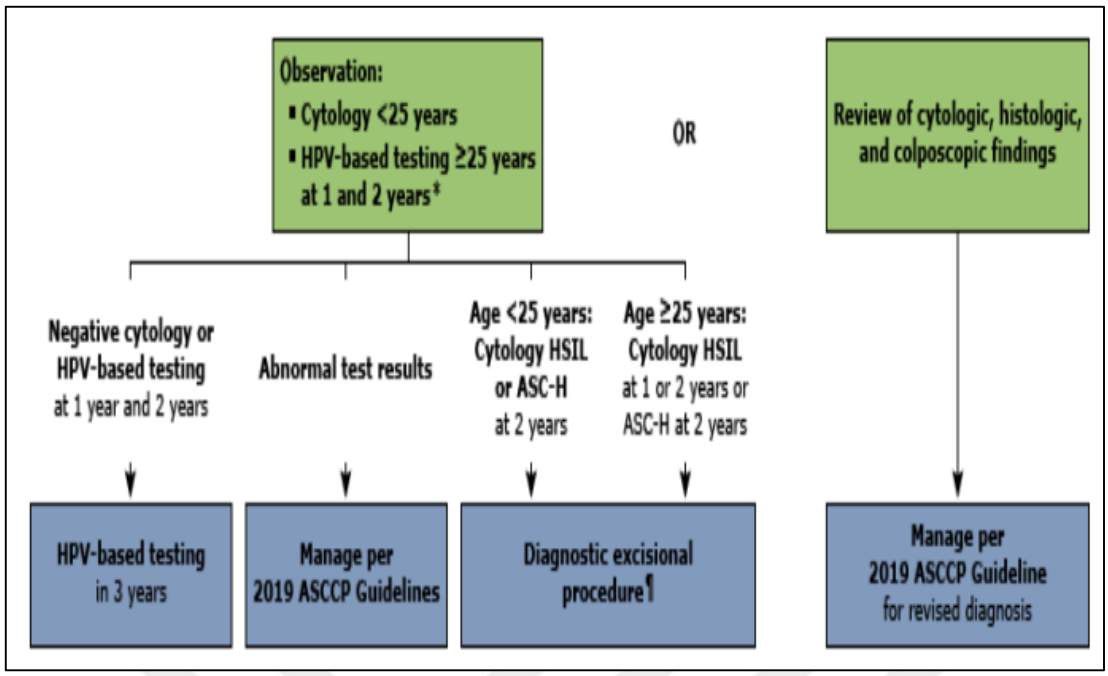
Eğer smear sonucu ASC-H ya da HSIL olması nedeniyle alınan biyopsi patoloji sonucu CIN 1 olarak raporlanırsa bu durumda histopatolojik, sitolojik ve kolposkopik bulguların birlikte yeniden değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirme sonrası sonuçlarda farklılık saptanırsa, LEEP gibi tanısal ve tedavi edici daha ileri yaklaşımlar uygulanmalıdır. Eğer değerlendirme sonucunda herhangi bir farklılık saptanmazsa hasta CIN1 kabul edilir ve 12. ve

24. aylarda yapılacak co-testlerle takip edilir. Bu takip sürecinde yeniden bir anormallik tespit edilmesi halinde kolposkopik değerlendirme tekrarlanmalıdır. Co-test sonucunda HSIL saptanan vakalarda ise doğrudan tanısal amaçla eksizyonel işlem yapılması gerekmektedir (26).

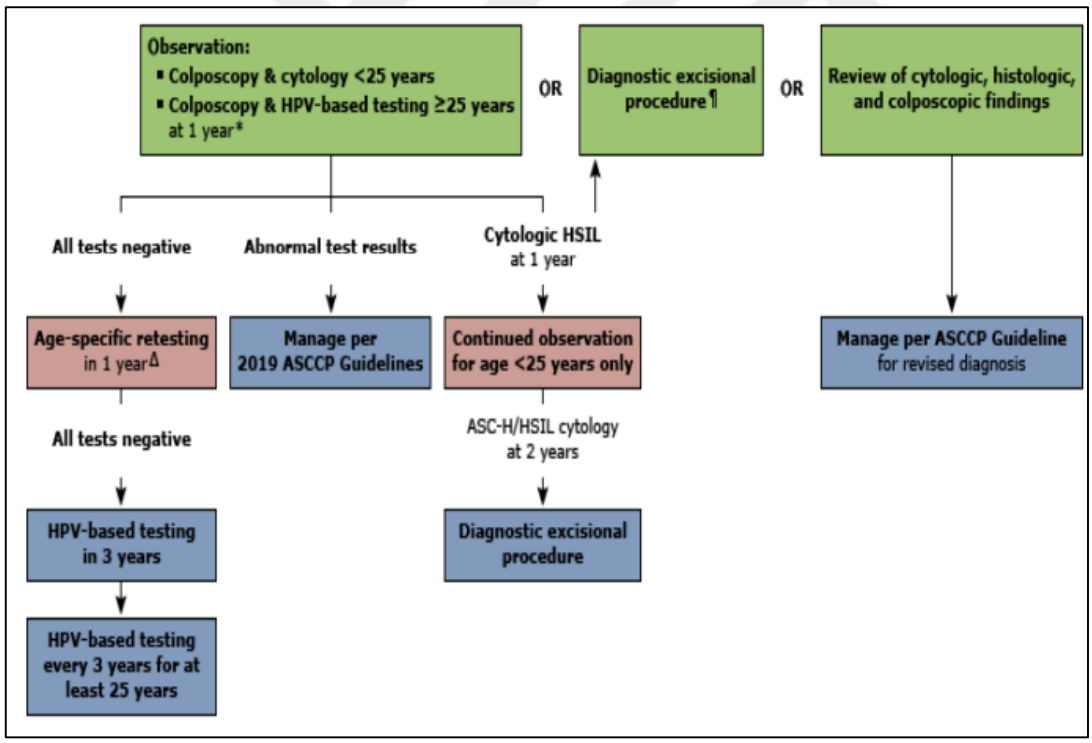
Takibe düzenli gelmeyeceği düşünülen, kontrollerinde aksama riski bulunan veya gebe kalma planı olmayan; hatta doğurganlık istemini tamamlamış ya da doğurganlık döneminde olsa dahi olası gebelik komplikasyonları hakkında bilgi verilmiş ve bu konuda kaygı duymayan hastalara, doğrudan tanı ve tedavi amaçlı eksizyonel prosedür seçeneği sunulabilir. Ancak bu yaklaşım, 21-24 yaş aralığındaki genç bireylerde ya da gebelerde ilk tercih olarak uygulanmaz ve önerilmemektedir (27).



Şekil 3: CIN 1 Yönetimi (25 yaş altı hast için) (17)



Şekil 4: CIN 1 Yönetimi (25 yaş altı hast için) (17)



Şekil 5: CIN 1 Yönetimi (HSIL sonrası) (17)

2.3.3. CIN 2-3 Yönetimi

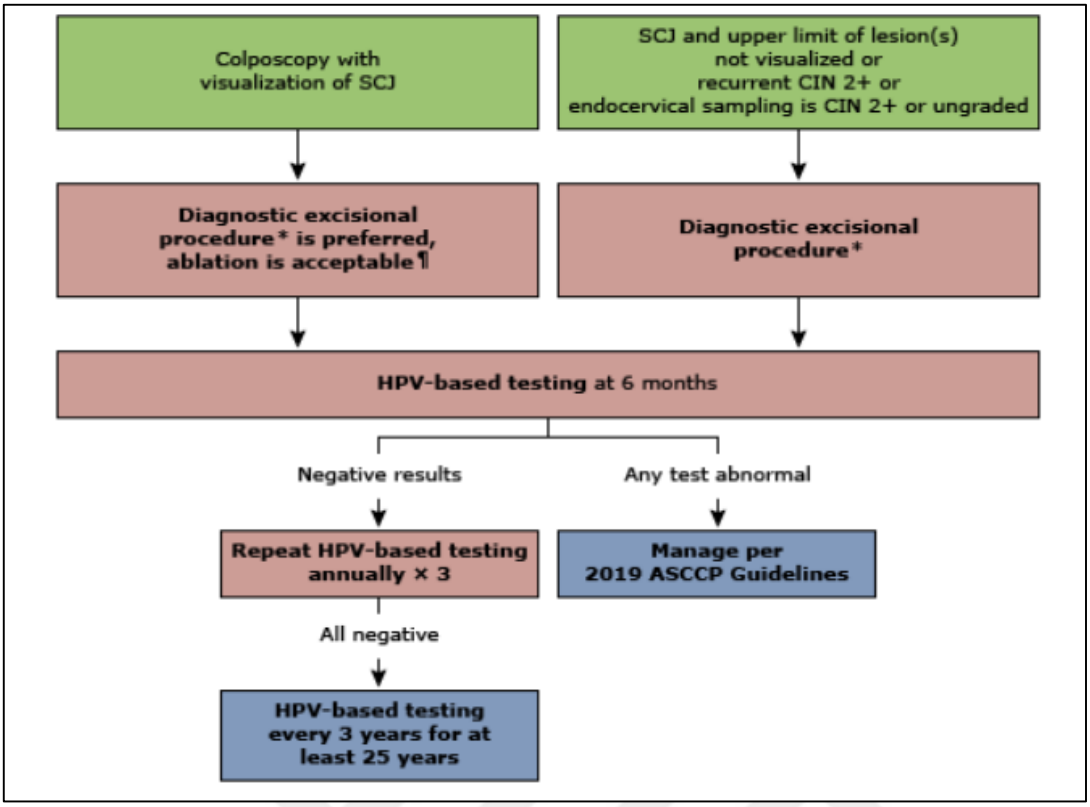
Histopatolojik olarak biyopsi sonucu CIN 3 gelen ve gebe olmayan tüm hastalar için tedavi zorunludur; bu grupta yalnızca izlem ya da kontrol seçeneğinin klinik yaklaşımda yeri yoktur (28).

CIN 2 tanısı konmuş hastalarda ise öncelikle hastanın ilerleyen dönemde gebelik planı olup olmadığı değerlendirilir. Eğer hastanın gebelik istemi yoksa tedavi önerilir. Çocuk istemi olan hastalara ilerleyen yaşamında oluşacak bir gebelikteki riskler anlatılır ancak bu riskler mevcut lezyonun takibinde karşılaşacağı potansiyel sonuçlarından daha ön planda değildir, bu nedenle yine tedavi edilmesi önerilir. Özellikle, skuamokolumnar bileşke ya da lezyonun üst sınırı tam anlamıyla değerlendirilemiyorsa; ayrıca endoservikal küretaj (ECC) uygulanmamış olan hastalarda ya da ECC sonucu CIN 2 tespit edilen vakalarda, tedavi seçeneksizdir ve gözlem yaklaşımı uygun değildir (29).

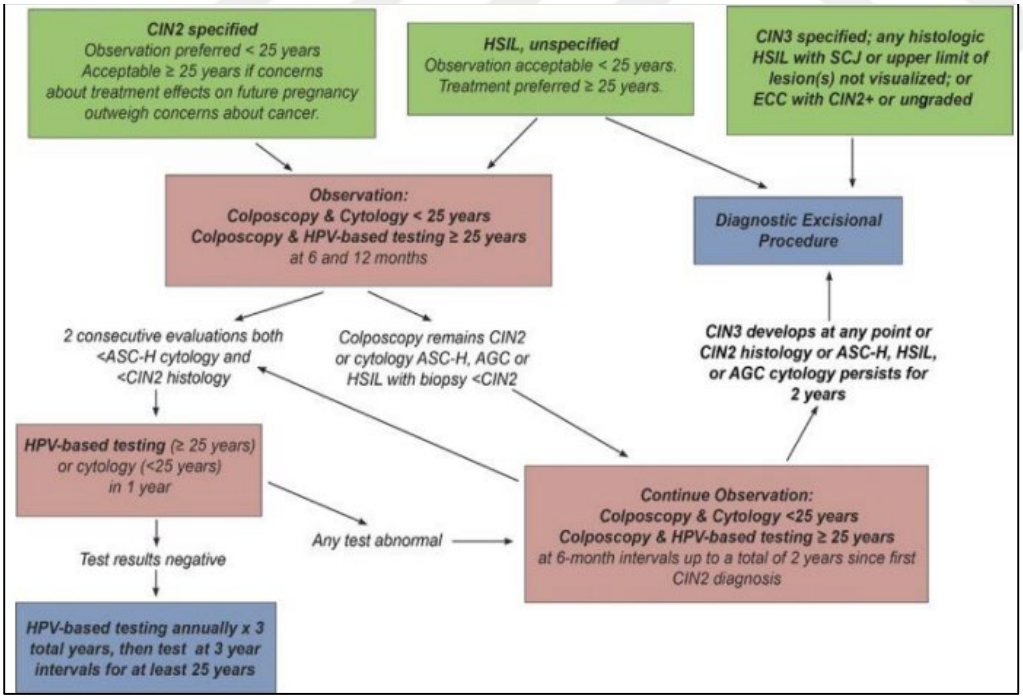
Tedavi planlaması yapılacak hastalarda, öncelikli tercih eksizyonel tedavi yöntemleridir. Ancak klinik açıdan uygun görülen durumlarda ablasyon da alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Özel bir endikasyon söz konusu olmadıkça, cerrahi dışı yöntemler (örneğin terapötik aşılar, lokal uygulanan ajanlar veya biyolojik tedaviler) HSIL (CIN 2 veya CIN 3) histopatolojik lezyonlarının tedavisinde yeterli kabul edilmez (28).

Cerrahi tedavi yöntemleri arasında yer alan histerektomi, yalnızca HSIL tanısı nedeniyle uygulanmamalıdır. Bu yöntem ancak eşlik eden jinekolojik patolojiler ya da özel endikasyonlar söz konusu olduğunda birincil tedavi yaklaşımı olarak tercih edilmelidir (29). Uygulanacağı durumlarda da invazif hastalık ekartasyonu için öncesinde mutlaka eksizyonel işlem yapılmalıdır.

Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon ya da CIN1 tanısı almış bireylerde invaziv servikal kanser gelişme olasılığı yaklaşık %1 düzeyindedir. Bu oran, yaşam boyu servikal kanser geliştirme riski %1,3 olarak bildirilen genel popülasyona oldukça yakındır. Bazı araştırmalarda CIN3 tanısı almış bireylerin yaklaşık %12′sinde invaziv kanser geliştiği saptanmıştır (20).



Şekil 6:CIN 2-3 Yönetimi (Gebeler ve 21-24 yaş Hariç) (17)



Şekil 7:CIN 2-3 Olgularında Yönetim Yaklaşımı (Eksizyonel Girişim Sonrası Gebelikte Ortaya Çıkabilecek Riskleri Üstlenmek İstemeyen ve 21-24 Yaş Grubu) (17)

2.4. Serviks Kanseri

Serviks kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir. Diğer jinekolojik malignitelere kıyasla daha genç popülasyonda karışımıza çıkar ve ortalama tanı yaşı 49'dur. (30).

HPV serviks kanserinin esas etiyolojik nedenidir. Bunun dışında düşük eğitim düzeyi, sigara tüketimi (aktif ve pasif içicilik), tarama programı yetersizliği, parite (arttıkça risk artar), uzun dönem kombine oral kontraseptif kullanımı, ilk cinsel ilişkinin erken yaşta olması, immün yetmezlik, obezite ve genetik yatkınlık da risk faktörleri arasında yer alır. (31).

Erken evre kanserlerin çoğu asemptomatiktir ve tanı genellikle rutin muayene esnasında anormal görünümlü serviksten biyopsi alınarak konulabilir. Erken evre kanser cerrahi olarak tedavi edilebilirken ileri evre servikal kanserde kemoradyasyon ilk seçenek olarak değerlendirilir. (5).

Tümör yayılımı tipik olarak servikal lenf drenajını takip eder. Lenfovasküler alan tutulumu (LVSI) tümörün stromal invazyonu sırasında kapiller ve lenfatik kanallara yayılımını gösterir ve bu klinik evrelemede yer almamasına karşın kötü prognostik bir belirteç olarak karşımıza çıkar. (32).

Histolojik olarak en sık görülen iki tipi vardır: Skuamöz Hücreli Karsinom (%70) ve Adenokarsinom(%25). (32).

Skuamöz hücreli karsinomlar ektoserviks kaynaklıdır. Hpv ile ilişkisi daha belirgindir. Bu nedenle yıllar içinde aşılama ve takip proglamları nedeniyle sıklığında azalmaya meyil görülmektedir. Keratinize ve keratinize olmayan alt tiplere ayrılır.

Adenokarsinom endoservikal kanalın glandüler hücreleri kaynaklı olup yerleşim yeri nedeniyle çoğunlukla gizli kalır ve tanı anında ilerlemiş olabilirler. Fıçı serviks görünümü sık rastlanan bir bulgudur. Müsinöz, endometrioid, seröz, berrak hücreli, mezonefrik gibi histolojik alt tiplere ayrılır. Prognoz olarak adenokarsinomun sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir. Prognozu en önemli etkileyen faktörlerden birisi tanı anındaki hastalığın evresidir. (33).

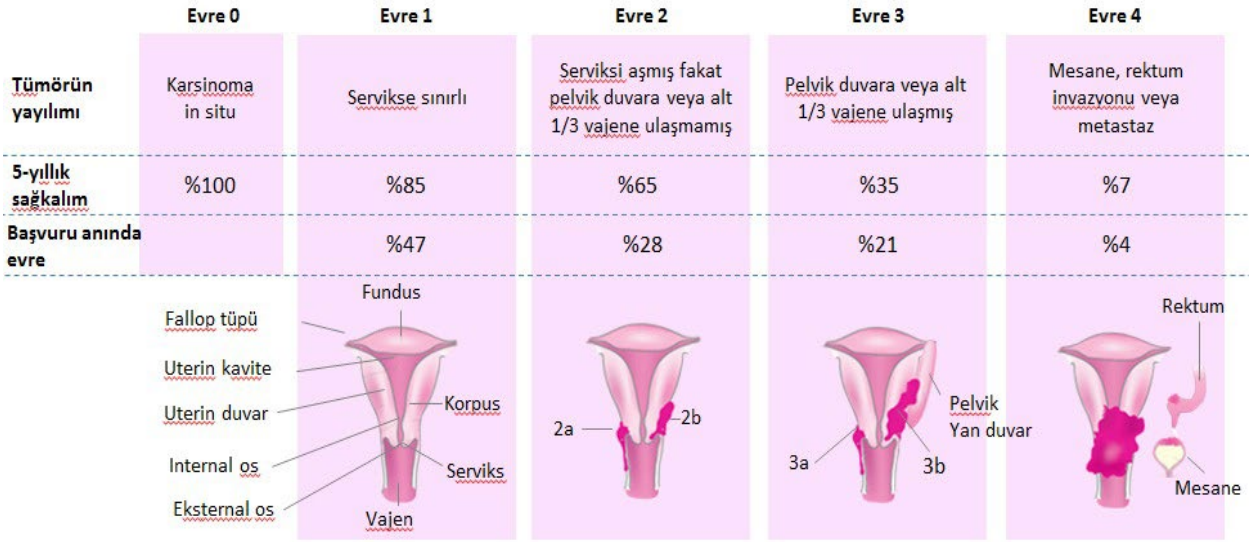
Tanı anında kadınların bir bölümü asemptomatik olmasına karşın semptomatik olan hastalarda en sık karşımıza çıkan bulgu sulu kanlı vajinal akıntıdır. Ek olarak cinsel ilişki sonrası kanama ile de başvuru olabilir. İleri evre olup henüz tanı konmamış hastalar acil servise tümör yatağından kontrol edilemeyen vajinal kanama ile başvurabilir.

Fizik muayenede kanserin henüz mikroinvaziv olduğu durumda serviks makroskopik olarak normal görünebilir. Görünebilir hastalıkta ise lezyonlar ekzofitik büyüme, polipoid kitle, ülserasyon, nekrotik dokular gibi farklı morfolojilerde karşımıza çıkabilir. İlerlemiş hastalıkta

vajinal tutulum olabilir ve palpasyonla hissedilebilir. Bimanual muayene sırasında hareket ettirilemeyen kitle tümörün pelvis yan duvarlara yayıldığını gösterir. Yine ileri evre hastalıkta alt ekstremite ödemi, bacağın arkasına yayılan ağrı tümörün siyatik sinire ve lenfatik damarlara basısını yansıtır.

Lokal olarak uzak yayılım sıklıkla pelvis yan duvarına olur ve üreter blokajı ve hidronefroz ile karşımıza çıkabilir. Mesane ve rektum invazyonu durumunda hematüri, vezikovajinal fistül ya da rektovajinal fistül görülebilir.

Serviks kanseri tanısı konulduğunda hastaların çoğunun semptomatik olması ve serviks kanserine ilerleyiş öncesinde preinvaziv lezyonların tespit edilebilir ve tedavi edilebilir olması tarama proglamlarının önemini ortaya koymuştur. Aynı zamanda HPV'nin etiyolojik en önemli neden kabul edilmesi ve enfeksiyonun önlenmesinde aşılama programlarının yetkinleştirilmesi ile serviks kanseri önlenebilir kanserler arasında yer almaktadır. (34).



Şekil 8: Tümöral lezyonun yayılımına göre servikal kanser FIGO evrelemesi (32)

2.5. HPV ve Servikal Karsinogenez

Serviks kanserinin temel etkenlerinden biri olan HPV, Papillomaviridae ailesine ait, zarfsız, yaklaşık 55 nanometre çapında ve çift sarmallı dairesel DNA içeren bir virüstür. Genetik materyali üç temel işlevsel bölgeye ayrılmıştır. İlk bölge, genetik kod taşımayan ve virüsün varyasyonlarını etkileyen kontrol alanıdır. İkinci bölüm, viral replikasyon ve onkojenik potansiyele sahip E1, E2, E4, E6 ve E7 proteinlerini kodlayan erken gen bölgesidir. Bu bölge

virüsün servikste hücre içinde replike olmasını sağlar. Üçüncü ve son bölüm ise kapsid proteinleri olan L1 ve L2′nin üretildiği geç gen bölgesidir (35).

Şimdiye dek 200'ün üzerinde HPV genotipi tanımlanmış olup bu tipler, tutulum gösterdikleri dokuya göre iki grupta sınıflandırılmaktadır: derinin bazal tabakasını etkileyen kutanöz tipler ve mukozal yüzeylerde çoğalan mukozal tipler. Servikal kanser ya da onun öncü lezyonlarıyla ilişkilendirilen tipler, düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırılmaktadır (96).

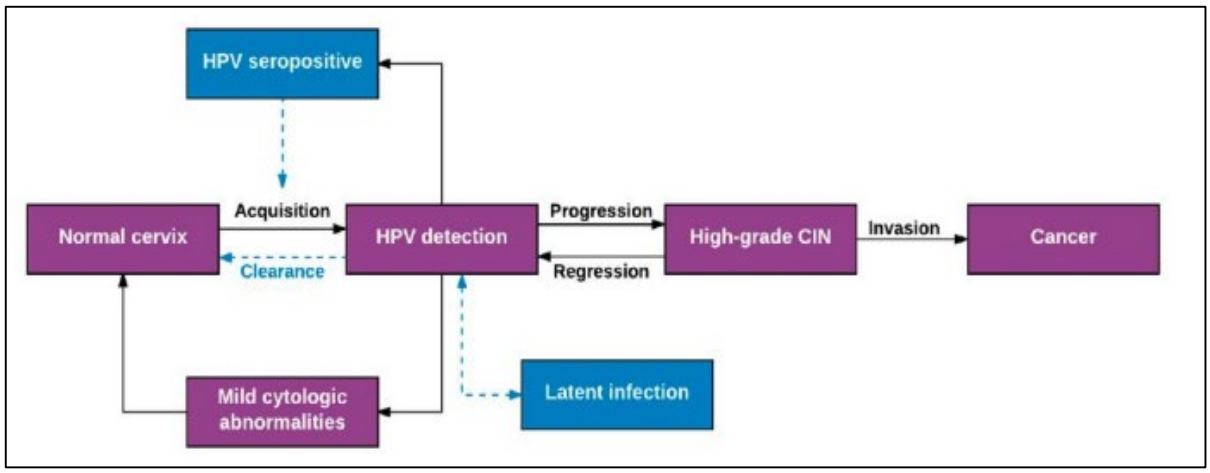
Yüksek risk grubundaki HPV tipleri: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 70′tir (36).

Düşük riskli gruptakiler ise: 6, 11, 42, 43 ve 44 numaralı tiplere karşılık gelmektedir (36).

Servikal skuamöz hücreli karsinomların %99,7′sinde HPV′ye rastlanmış, bu vakaların yaklaşık yarısında HPV tip 16, %25 ila %30′unda ise tip 18, 31 veya 45 tespit edilmiştir (37).

HPV, konak hücrede E6 ve E7 onkoproteinlerini ifade ederek, hücresel tümör baskılayıcı genleri ve hücre döngüsünü düzenleyen proteinleri işlevsiz hâle getirir. E6 proteini, p53 tümör süpresör proteinini hedef alır ve p53 yıkımına neden olarak hücre döngüsünün kontrolsüz şekilde ilerlemesine sebep olurken; E7 proteini, RB proteinine bağlanarak benzer bir şekilde hücre siklusunun ilerlemesine yol açar. Bu etkileşimler kontrolsüz hücre çoğalmasını artırır ve genetik dengesizliği tetikleyerek DNA hasarı ve mutasyonlara neden olur. HPV′nin enfekte ettiği hücreler, genişlemiş, çokgen şekilli, belirgin sitoplazmik vakuolleri olan ve küçülmüş nükleus taşıyan koilositlere dönüşmektedir (32).

Yeni gelişen HPV enfeksiyonlarının %90'ı, enfeksiyondan sonraki bir ila iki yıl içerisinde kendiliğinden ortadan kalkar; bu süreç viral klirens olarak adlandırılır. Bağışıklık sisteminin bu kontrolü, enfeksiyonun latent biçimde kalabileceğini de göstermektedir. Ancak yalnızca HPV pozitifliğinin tespit edilmesi bile servikal prekanseröz lezyonların gelişimine yol açabilecek bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir (38) (Şekil 9).



Şekil 9: HPV Enfeksiyonun Seyri, CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi (38)

2.6. HPV Enfeksiyonu

HPV enfeksiyonu, cinsel aktif kadınların yarısından fazlasına bulaşması sebebiyle cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık rastlanan etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir. HPV ile enfekte bireylerle cinsel temas sonrası sağlıklı bireylerin yaklaşık %65′inde enfeksiyon gelişme riski bulunmaktadır. HPV enfeksiyonlarının büyük bölümü, kuluçka dönemi uzun, kronik seyreden ve belirgin klinik bulgu vermeyen latent enfeksiyonlar şeklinde ilerleyiş gösterir (39).

Çoğu HPV enfeksiyonu herhangi bir belirti ya da hastalık tablosu oluşturmaksızın seyreder ve genellikle 12 ila 24 ay içinde kendiliğinden temizlenir. Bu sürece viral klirens denir. Bununla birlikte, bazı durumlarda enfeksiyon kalıcı olabilir ve prekanseröz lezyonlara dönüşme riski taşır. Bu süreçte kanser gelişimi; enfeksiyonun doğal seyri, çevresel etmenler, konakçı özellikleri ve viral faktörlerin etkileşimi ile şekillenmektedir (40).

HPV enfeksiyonunun başlangıcı genellikle cinsel ilişki sırasında genital epitelin mikroabrazyonlar yoluyla bozulması sonucu virüsün epitel bariyerini aşmasıyla meydana gelir. Virüsün bazal skuamöz epitel hücrelerine ulaşıp bu hücreleri enfekte etmesi sonucunda, kalıcı ve latent bir enfeksiyon gelişme olasılığı ortaya çıkar. Bir kez enfekte olduktan sonra bazal hücreler bir virüs deposu görevi görür (41).

Özellikle servikal transformasyon zonu ve anorektal bileşke gibi epitelyal geçiş bölgeleri, yüksek riskli HPV'lerin bazal ve farklılaşmış epitel katmanlarında hücresel proliferasyonu tetikleyerek karsinogenez potansiyelini en belirgin olarak gösterdiği anatomik alanlardır (42).

Yüksek riskli HPV tiplerinin (özellikle HPV 16' nın) onkojenik potansiyelinin temelinde E6 ve E7 onkoproteinlerinin biyolojik aktiviteleri yer alır. Her iki protein düşük ve

yüksek riskli türlerde işlev gösterse de düşük riskli tiplerdeki aktiviteleri yalnızca viral replikasyon ve üretimi desteklemekle sınırlıdır ve bu düzeydeki etki prekanseröz lezyonların ya da malignitelerin gelişmesi için yeterli değildir (43).

Yüksek risk grubundaki HPV′ler viral yaşamlarını sağlamak adına konakçı bağışıklık sistemine karşı çeşitli kaçış mekanizmaları geliştirmiştir. Bu stratejilerden ilki, konakçı bağışıklık sistemi tarafından tanınmayı engellemek amacıyla düşük seviyeli viral ekspresyon ile enfeksiyonun sürdürülebilmesidir (44).

HPV'nin yaşam döngüsü yalnızca intraepitelyal düzeyde sürer ve litik özellik taşımadığı için, enfeksiyon sonrası proinflamatuar sinyallerin ortaya çıkışı engellenmiş olur. Bu durum sonucunda, antijen sunan Langerhans hücrelerinin enfekte alanda birikmesi ve sitokin salınımı yoluyla bağışıklık yanıtının tetiklenmesi ya hiç gerçekleşmez ya da çok düşük düzeyde kalır (40).

2.7. HPV ile İlişkili Hastalıklar

HPV enfeksiyonları cilt ve mukozal yüzeylerin farklı alanlarını etkileyebilmektedir. Bu virüsün neden olduğu hastalıklar, enfekte ettiği anatomik bölgeye ve taşıdığı genotipe bağlı olarak farklılık göstermektedir. Şimdiye dek tanımlanan yaklaşık 200 farklı HPV türü içinde genital bölgeyi enfekte edebilen türlerin sayısı yaklaşık 50′dir. Bu enfeksiyonlar çoğu zaman asemptomatik seyretse de anogenital siğiller, orofarengeal papillomlar ve benign mukozal lezyonlar gibi çeşitli klinik tablolarla da ilişkilendirilmektedir. (45).

Bazı HPV genotiplerinin maligniteye yol açabileceği de bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bilinen HPV türleri arasında en az 13 tanesinin serviks kanseri gelişimiyle ilişkili olduğu, ayrıca anogenital bölge kanserleri ile baş-boyun bölgesi malignitelerinde de rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu gruptaki en yaygın yüksek riskli genotipler olan HPV 16 ve HPV 18, servikal kanser olgularının yaklaşık %70′inde etken olarak tespit edilmektedir (46).

Enfeksiyona bağlı gelişen kanserler arasında, Helicobacter pylori enfeksiyonundan sonra HPV dünya çapında en sık rastlanan ikinci enfeksiyon etkeni konumundadır (47).

Benign Hastalıklar

Anogenital Siğiller (Condylomata Acuminata): Düşük riskli HPV tiplerinden olan HPV 6 ve HPV 11, dış genital bölge ve anogenital bölgeyi etkileyerek karakteristik siğil denilen lezyonların oluşumuna yol açar. Bu lezyonlar papillomatöz çıkıntılar şeklindedir ve karnabahar benzeri görünümleriyle dikkat çeker. Çoğu hastada ağrısız seyreder ancak estetik

kaygılar ve hastanın genital görünümünden psikolojik rahatsızlık duyması nedeniyle polikliniğe başvurabilir (48).

Solunum Yolu Papillomatozisi: Tıbbi literatürde laringeal papillomatozis olarak bilinen bu hastalık, genellikle HPV 6 ve HPV 11 enfeksiyonlarının yol açtığı, solunum yollarında benign tümöral oluşumlarla karakterize bir klinik tablodur. Çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir; ses kısıklığı ve solunum güçlüğü semptomları ile kendini gösterebilir (49).

Kutanöz Siğiller: Bazı HPV türleri (özellikle HPV 1, 2, 3 ve 4) deride benign karakterde papiller lezyonlara neden olur. El ve ayaklarda yüzeysel olarak oraya çıkan düz siğiller, bu enfeksiyonun en sık görülen kutanöz şeklidir ve bu siğiller genellikle 1-5 yıl içerisinde kendiliğinden gerileyebilir. (50).

Premalign Hastalıklar

Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN): Onkojenik etkileri bilinen yüksek riskli HPV tiplerinin, servikal epitelde displastik değişikliklere yol açması sonucu gelişen patolojik durumdur. CIN, servikal kanserin öncü lezyonu olarak değerlendirilir ve derecesine bağlı olarak malign transformasyon riski taşır (51).

- LSIL (Düşük dereceli intraepitelyal lezyon): Eski terminolojide CIN 1 olarak adlandırılan bu lezyonlar bazal hücre tabakasında sınırlı olan displastik değişiklikleri ifade eder. Vakaların yaklaşık %90'ı iki yıl içerisinde kendiliğinden gerileme eğilimindedir. (52).
- HSIL (Yüksek dereceli intraepitalyal lezyon): CIN 2 ve CIN 3 lezyonlarını kapsayan bu grup, daha olgunlaşmış epitel hücrelerinde yani epitelin daha üst kısımlarını kaplayan belirgin nükleer atipi ile karakterize lezyonları ifade eder. Tedavi edilmediğinde olguların yaklaşık %50′sinin invaziv servikal kansere dönüşüm riski mevcuttur (52).

Vulvar ve Vajinal İntraepitelyal Neoplazi (VIN ve VaIN): Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN), SCC gelişiminde öncü bir lezyon olarak değerlendirilen yüksek dereceli intraepitelyal bir patolojidir. 2004 Uluslararası Vulvovajinal Hastalıklar Araştırma Derneği tarafından yapılan sınıflamaya göre, VIN iki temel alt tipe ayrılır (53):

- Yaygın tip, HPV enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili olan formdur ve genç kadınlarda daha sık görülmektedir.

- Diferansiye tip, HPV enfeksiyonu ile ilişkili olmayan, kronik dermatolojik hastalıklar (örneğin liken sklerozus) zemininde gelişen formdur. İleri yaş kadınlarda daha sık rastlanır.

VIN tanısı için klinik muayenede bulgular belirleyicidir ancak kesin tanı tespit edilen lezyonların histopatolojik incelenmesi sonucu konur. Bu lezyonlara yönelik standart tarama testi günümüzde mevcut değildir (52).

Malign Hastalıklar

Servikal Kanser: Yüksek riskli HPV tipleri, özellikle HPV 16 ve HPV 18, servikal kanser gelişiminde en önemli etiyolojik ajanlar kabul edilir ve serviks kanseri olgularının yaklaşık %70′inde bu iki tip etken olarak bildirilmiştir. Servikal kanser, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignitelerden biri olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (54).

Anogenital Kanserler: Anal, vulvar, vajinal ve penil bölge maligniteleri, yüksek risk grubundaki HPV enfeksiyonları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu kanser türleri genel popülasyonda nadir görülse de HPV enfeksiyonu bu malignitelerin gelişiminde önemli bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir (55).

Baş ve Boyun Kanserleri: Yüksek riskli HPV tiplerinin baş ve boyun bölgesi maligniteleri ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle orofaringeal kanserler (OPC), başlıca HPV ilişkili malignite olarak öne çıkmakta ve tonsiller ile dil kökü gibi anatomik bölgelerde sık görülen skuamöz hücreli karsinomlardır (56). Son yıllarda özellikle genç yaş gruplarında artış göstermektedir.

Klinik olarak en sık rastalanan bulgu, ağrısız boyun kitleleridir. Bunun yanında disfaji (yutma güçlüğü), odinofaji (ağrılı yutma) ve otalji (kulak ağrısı) gibi belirtiler de görülebilir (60).

2.8. HPV Tanı Yöntemleri

HPV enfeksiyonun serviks kanseri ile ilişkisi, bu virüsü halk sağlığı açısından kritik hale getirmiştir.

Bununla birlikte HPV enfeksiyonunun tanısal değerlendirmesi, klasik virolojik test yaklaşımlarına uygun değildir. Hücre kültürü, serolojik testler, immünolojik analizler ya da elektron mikroskobu ile yapılan geleneksel tanı yöntemleri hem HPV′nin biyolojik özellikleri

hem de enfeksiyonun klinik seyri nedeniyle bu virüs için geçerli değildir ve etkin tanı araçları olarak kullanılamamaktadır (57).

Moleküler Olmayan Dolaylı Teknikler

Klinik Değerlendirme: HPV enfeksiyonunun ilk değerlendirmesi genellikle fiziksel muayene ile başlar. Düşük risk grubunda yer alan HPV 6 ve HPV 11, dış genital bölgede gözle görülebilir siğillere neden olabilir ve bu durum muayene sırasında kolaylıkla saptanabilir. Ancak yüksek riskli HPV türleri (örneğin HPV 16 ve HPV 18) genellikle sessiz seyreder ve belirgin klinik bulgu vermez. Bu nedenle, fiziksel muayene tek başına tanı koymak için yeterli olmaz ve ileri tanısal testlerle desteklenmesi gerekir (58).

Servikal Sitoloji (Pap Smear): Serviksten dökülen hücrelerin fırça yardımıyla toplanması ve mikroskop altında incelemesi ile yapılan Pap smear testi, HPV′ye bağlı hücresel değişiklikleri ve servikal kansere ilerleyebilen lezyonların taranmasında temel tanı testlerinden biridir. Bu test sayesinde, HPV enfeksiyonu kaynaklı displastik hücre değişiklikleri görülebilir. Ancak Pap smear, hangi HPV tipinin enfeksiyona neden olduğunu belirleyemez ve tek başına servikal kanser tanısı koymakta yetersiz kalabilir (59).

Kolposkopik İnceleme: Kolposkopi, serviks, vulva ve vajinanın detaylı optik değerlendirilmesini sağlayan büyütme temelli bir muayene yöntemidir. Kolposkop adı verilen cihaz yardımıyla şüpheli alanlar görsel olarak analiz edilebilir. Genellikle anormal Pap testi veya pozitif HPV taraması sonrasında uygulanır. Kolposkopi sırasında şüpheli görülen lezyonlardan biyopsi ile doku örneği alınması gerekir. Alınan doku patolojik olarak incelenir ve hücresel değişimlerin malign potansiyel taşıyıp taşımadığı belirlenir. Bu sayede izlenecek tedavi sürecine karar verilir (60).

Biyopsi Uygulaması: Kolposkopi sırasında şüpheli gözüken bölgelerden biyopsi ile alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi ile hücrelerin displastik ya da kanseröz özellik gösterip göstermediği belirlenir (58).

Asetik Asitle Görsel Taramalar (VIA): Tıbbi kaynaklara erişimin sınırlı olduğu bölgelerde yaygın kullanılan VIA (Visual Inspection with Acetic Acid), ekonomik ve kolay uygulanabilir bir teknik olması nedeniyle sıklıkla tercih edilir. İşlem sırasında servikal mukozaya seyreltik asetik asit uygulanır kısa bir süre beklenir ve anormal epitel dokuları beyaz renk alarak lezyon şeklinde belli olur. Bu yöntem, bazı ülkelerde Pap smear veya HPV DNA testlerinin erişilebilir olmadığı kliniklerde alternatif bir tanı aracı olarak kullanılabilir. Ancak duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Tüm HPV ilişkili lezyonların saptanmasında yeterli olmayabilir ve uygulayıcıya bağımlı olduğu için güvenirliği değişkendir (61).

Moleküler Teknikler

Kesin tanı virüsün yapısı nedeniyle in situ hibridizasyon, nükleik asit amplifikasyon testi, polimeraz zincir reaksiyon testi gibi HPV nükleik asitlerinin doğrudan varlığının ortaya konması ile olur.

HPV DNA testleri, virüsün genomik yapısının tespit edilmesini amaçlar, bu nedenle polimeraz zincir reaksiyonu gibi amplifikasyon tekniklerinden yardım alınır. Bu yöntem, özellikle serviks kanserine neden olabilecek yüksek riskli tiplerin tanımlanmasında yüksek duyarlılık gösterir. Sıklıkla servikal sitoloji testiyle beraber co test şeklinde bakılan bu çift yönlü değerlendirme sayesinde servikal patolojilere dair kapsamlı bir inceleme sağlanır. HPV DNA testleri düşük ve yüksek risk taşıyan çoğu tipi ayırt edebilir böylece ileride gelişebilecek genital siğiller gibi benign hastalıkların ya da malign dönüşümlerin daha net öngörülmesini sağlar (62).

Bu tanı sistemleri hibrid yakalama esasına dayanır, hedef RNA dizileri ile uyumlu DNA zincirlerinin bağlanması mekanizmasını temel alır. Ek olarak antikor destekli bir tanı süreci izlenir. Digene Hybrid Capture 2 adlı sistem, 13 adet yüksek riskli (tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) ve 5 düşük riskli (tip 6, 11, 42, 43, 44) HPV tipini iki ayrı RNA probu aracılığıyla saptamaktadır (63).

Cobas 4800 HPV testi ise 12 yüksek riskli tipin yanı sıra, 16 ve 18 numaralı tipleri özel olarak bildirme özelliği taşımakta; bu test de Cervista ve HC2 testleri gibi, benzer endikasyonlarla kullanımda olan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bir sistemdir (64).

Kendi Kendine Numune Alma (Self-Sampling): HPV DNA testi için geliştirilen kendiliğinden örnekleme yöntemi, bireyin vajinal sürüntü örneğini kendi başına almasına olanak tanır. Bu invaziv olmayan teknik, kullanım kolaylığı sayesinde örnek alma oranlarını artırmakta ve özellikle sağlık hizmetlerine ulaşmakta güçlük çeken topluluklarda HPV taramasına erişimi kolaylaştırmaktadır. Yapılan araştırmalar, bu yöntemle alınan örneklerin, klinik koşullarda toplanan örneklerle yüksek riskli HPV tiplerinin saptanmasında benzer etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur (65).

2.9. Korunma Yöntemleri ve HPV Aşıları

Partner Sayısının Sınırlandırılması

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesindeki ilk alınacak önlemler cinsel ilişkiden uzak durma, ilk cinsel ilişkiyi geciktirme ve partner sayısının kısıtlanması gibi önlemlerdir. Eğer cinsel olarak aktif iken bu hastalıklardan korunma amaçlı önlem almak isteniyorsa bu

durumda en etkili yöntem enfeksiyon taşımadığı bilinen bir bireyle tek partnerli ilişki yaşamak olacaktır (66).

Erkek Prezervatifi

Her ne kadar genital herpes ve siğil gibi deri temasıyla yayılan patojenlere karşı kondomun koruma düzeyi sınırlı olsa da genital sıvılar aracılığıyla bulaşan enfeksiyonlarda önemli ölçüde koruyuculuk sağladığı bildirilmektedir. Cinsel yönden aktif, üniversiteli kadınlarla yürütülen ileriye dönük bir araştırmada, prezervatifin düzenli ve doğru kullanımı ile HPV′ye yakalanma riskinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca kondom kullanımının, kadın bireylerde enfeksiyonun ortadan kalkmasını kolaylaştırdığı, serviksteki premalign lezyonların gerilemesini desteklediği ve erkeklerde penil lezyonların görülme sıklığını azalttığı rapor edilmiştir (67).

Sigara Kullanımının Bırakılması

Tütün ürünleri tüketen bireylerde HPV enfeksiyonlarına yakalanma sıklığı artış göstermekte, var olan lezyonların iyileşmesi güçleşmekte ve rekürrens riski belirgin şekilde yükselmektedir. Bu nedenlerle, sigaranın bırakılması HPV ile mücadelede önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir (68).

HPV Aşılarının Kullanımı

Aşılar mevcut bilgilerimizle HPV enfeksiyonun önlenmesi ve enfekte bireylerdeki lezyonların azalması adına büyük bir umut kaynağıdır.

HPV′ye karşı geliştirilen aşılar içerisinde virüs benzeri partiküller (VLP) içerir ve bu partiküller sayesinde yüksek düzeyde bir bağışıklık yanıtı oluşturur. Aşı içerisinde viral DNA mevcut değildir. Koruma sağladığı tiplerin sayısına göre üç mevcut çeşidi vardır: bivalan Cervarix, kuadrivalan Gardasil ve nonavalan Gardasil-9 (69).

Gardasil, HPV tip 6, 11, 16 ve 18′e karşı koruma sağlamayı hedefler. Bu aşı, servikal, vulvar, vajinal ve anal bölgelerde ortaya çıkan kanserler ile AIS, CIN 1, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 gibi prekanseröz ya da displastik lezyonlar ve genital siğil oluşumunun sık etkenlerine karşı geliştirilmiştir. 2006 yılında FDA 9-26 yaş arası kadınlar için uygulanmasını onaylamıştır. Aynı aşının, 2009 yılında HPV 6 ve 11 kaynaklı siğil ve benzeri lezyonların önlenmesini sağlamak amacıyla 9-26 yaş arası erkek bireylerde de kullanımına onay verilmiştir (70).

Cervarix, sadece HPV tip 16 ve 18′e karşı geliştirilmiştir ve servikal kanser ve öncü preinvaziv lezyonların (CIN 1, CIN 2/3 ve AIS) oluşumunu engellemeyi amaçlar. Bu aşı, 2009 yılında 10-25 yaş aralığındaki kadınlara yönelik olarak ruhsatlandırılmıştır. Gardasil-9 ise daha geniş kapsamlı bir bağışıklık sağlamayı hedefler, HPV tip 6, 11, 16, 18, 31,

33, 45, 52 ve 58′e karşı koruma sunar. Bu aşının Aralık 2014 itibarıyla, 9-26 yaş aralığındaki kadın ve erkek bireylerin kullanımına sunulması onaylanmıştır (71).

ACIP tarafından HPV aşısının bireyler cinsel olarak aktif hale gelmeden önce uygulanması önerilir ve 9 yaşından itibaren sadece kız çocuklarına değil aynı zamanda erkek çocuklara da uygulanması tavsiye edilmektedir (85). Gardasil-9 aşısının uygulama yaş aralığı ise Ekim 2018 tarihinde 9-45 yaş grubunu kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Bununla birlikte 27-45 yaş aralığındaki bireylerde HPV aşısı kararı; kişinin enfeksiyon risk durumu ve sağlık hizmeti sunucusunun değerlendirmesi temelinde bireyselleştirilmiş olarak verilmelidir (86).

2021 yılı itibarıyla Yeni Zelanda, İsveç, Belçika, Avustralya, Almanya, Birleşik Krallık ve ABD gibi ülkelerin de dahil olduğu 100′den fazla ülke, HPV aşılarını Ulusal Aşılama Programı'na dahil etmiştir (72).

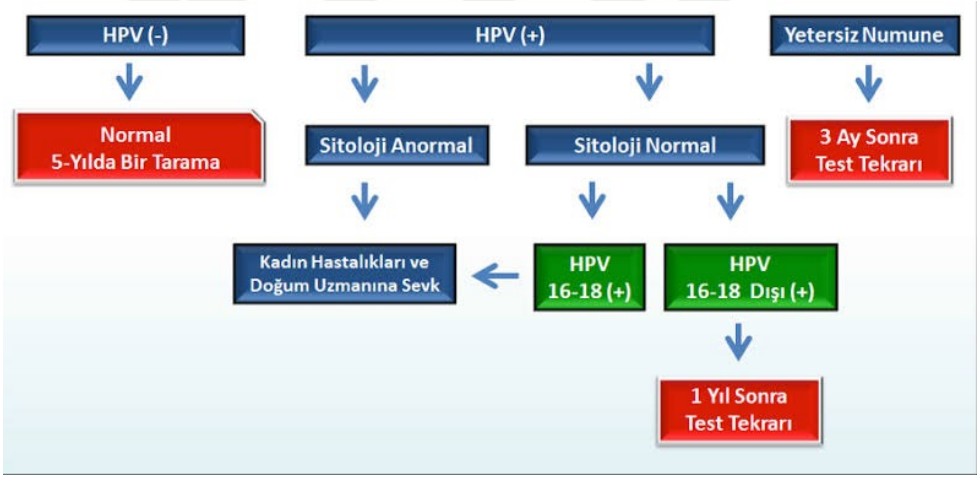
FDA tarafından gebelik kategorisinde B sınıfına dahil edilen HPV aşılarının, gebelik süresince uygulanması önerilmemektedir. Uygulandığında doğum sonrası bebeklerde aşı kaynaklı kabul edilebilecek herhangi bir olumsuz sağlık etkisine rastlanmamış olup, aşı uygulanması gebeliğin sonlandırılması için tıbbi bir gerekçe değildir. Yine de aşılama işlemi gebeliğin sona ermesine kadar ertelenmelidir. Öte yandan, emzirme dönemindeki kadınlarda HPV aşılarının uygulanmasında herhangi bir sakınca bulunmamaktadır (73,74).

2.10. Serviks Kanseri Tarama Programı

Serviks kanseri önlenebilir bir malignitedir ve bu yüzden etkili tarama ve düzenli takip programlarının uygulanması hayati bir önem taşır. Jinekolojik değerlendirme sırasında rutin spekulum bakısı ile yapılan fizik muayene ile servikal kanser taraması için alınabilecek üç temel test vardır: yalnızca HPV testi alınabilir, HPV ile uygulanan eşzamanlı servikal sitoloji tarama (ko-test) alınabilir ve tek başına servikal sitoloji testi yapılabilir. Yüksek risk grubuna giren bireylerde ek olarak kolposkopik değerlendirme de mutlaka gereklidir (75).

Amerikan Kanser Derneği, serviks kanserine yönelik taramalarda başlangıç yaşını 21'den 25'e çekmiştir, bu yaklaşımın nedeni gereksiz girişimlerin uzun vadeli olumsuz sonuçlarını azaltmaktır. 25 yaşından itibaren beş yılda bir HPV testi uygulanması tavsiye edilir ve 65 yaşına kadar taramaların sürdürülmesini önerilmektedir. Alternatif olarak beş yılda bir HPV ve servikal sitoloji testlerinin birlikte yapılması yani ko-test alınması ya da üç yılda bir sadece Pap smear testi uygulanması da yeterli sayılır. 65 yaş sonrası taramanın bırakılması için, bireyin geçmişinde CIN2 ve üzeri patolojik bulguya rastlanmamış olması ve son 10 yıllık tarama döneminde yeterli sayıda negatif sonuç elde edilmiş olması lazımdır (76).

Ülkemizde HPV DNA testi 1 Ağustos 2014 tarihinden itibaren Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında uygulanmaya başlanmıştır. Ulusal tarama programı kapsamında bu testler 30-65 yaş aralığındaki kadınlara yapılmakta olup, belirtilen yaş grubu dışındaki bireyler tarama programına dahil edilmemektedir. Tarama sırasında tek örnek alınmakta; aynı örneğin içerisinden HPV DNA testi ve sitolojik değerlendirme yapılmaktadır. Eğer HPV DNA sonucu negatifse ve sitoloji normal gelirse, kişi beş yıl sonra yeniden değerlendirmeye çağrılmaktadır. Ancak HPV DNA testi pozitif olması durumunda, ilgili HPV tiplendirilmesi yapılır. Pap smear bulgularında sitolojik anormallikler saptanması ya da riskli HPV tiplerinin varlığı halinde, kişi ileri tetkik ve tedavi için üst basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilmektedir. Son on yıl içerisinde yeterli sayıda normal tarama sonucu olan ve CIN2 üzerinde bir patoloji sonucu olmayan bireylerde ise 65 yaş sonrası tarama sonlandırılmaktadır (77).



Şekil 10: Sağlık Bakanlığı Serviks Kanseri Tarama Programı (77)

Servikal sitoloji klasik adıyla Pap smear testi menstrüasyon dönemi dışında uygulanmalıdır. Farklı aletlerle alınabilir, en sık kullanılan süpürge şeklinde fırçalardır. Test alırken transformasyon zonu hedeflenmelidir. Aynı yönde beş rotasyon yapılması önerilir. Toplanan örnek fırçanın da içine konduğu sıvı bir hücre toplayıcı sistemle laboratuvara gönderilir.

Smear testinin özgüllüğü yüksektir ancak ileri düzey lezyonların var olması durumunda (CIN2 vb.) duyarlılığı daha düşük olarak hesaplanır. Bu yüzden bir kadının düzenli olarak tekrarlı taramalarını yaptırması önemlidir.

İlk kez 2003 yılında FDA 30 yaş üstü kadınlarda taramada sitolojiyle birlikte HPV testinin kullanılmasını onaylamıştır. HPV ve sitoloji testlerinin beraber uygulandığı bu kombinasyona kotest adı verilir. Bu test ile high grade neoplaziler için tek testin duyarlılığı çok artmış olur. Test alımı sırasında aynı sıvıdan iki örnekleme de yapılır. Yüksek maliyet nedeniyle test sonucu temizse kotestin 5 yıl arayla yapılması yeterlidir. Negatif sitoloji ve pozitif HPV test sonucu olması durumunda testin 1 yıl sonra tekrarlanması önerilir. Çünkü HPV enfeksiyonlarının çoğu bir yıl içerisinde yok olacaktır. Sitolojinin pozitif geldiği durumlarda ise sitoloji yönetim kılavuzları izlenir (67).

Primer HPV testinin tek başına duyarlılığı smear testinin yaklaşık iki katıdır. Tek tur HPV testi ile HPV negatif gelen bireylerin takip edildiği bir çalışmada 8 yıllık süre boyunca hiçbir hastada servikal kansere bağlı ölüm gerçekleşmemiş olup sitolojik tanının önüne geçtiği düşünülmektedir. Ancak genç kadınlarda özgüllüğü düşüktür ve fazla sayıda kolposkopi ve tedavi uygulamasına neden olabilir. Test sonucu ile yüksek ve düşük riskli tiplere göre triyaj yapılması bu sorunun önüne geçebilir ve daha erken HSIL tanısı koyma oranlarını arttırabilir. (67).

2.11. Kolposkopi

Kolposkopi anormal servikal sitoloji ve HPV pozitifliği saptanan hastaların değerlendirilmesinde altın standarttır. Alt genital sistemin mikroskopla değerlendirilmesi, lezyonları tanıma derecelendirme ve biyopsi işlemleri gibi olanaklar sağlar. Kolposkop 3-20 kat büyütme oranı sağlayarak yüksek duyarlılığa sahip bir ışık aydınlatmasıyla lezyonları daha net gösterir. Yeşil ışık filtresi ile damarlanma artışı görülebilir. Kolposkopi mens dönemi dışında ve serviksin enfeksiyonları tedavi edildikten sonra yapılmalıdır ancak anormal bir kanama varlığında ya da patojen saptanmamasına rağmen devam eden anormal servikal akıntı varlığı kanser işareti de olabileceği için bu durumlarda ertelenmemelidir. Farklı solüsyonlar kolposkopi sırasında kullanılır ve tanı koymaya yardımcı olur. Salin servikal mukusu ortadan kaldırarak inceleme kolaylığı sağlar.

%3-5 lik asetik asit çözeltisi mukolitik etki ile anormal hücrelerin yoğunlaştığı bölgelerde beyaz gölgeler oluşturur. Bu değişime asetowhite denir ve lezyon tanınmasında karakteristiktir. Dilüe lugol solüsyonu matür skuamöz hücrelerdeki glikojen içeriği nedeniyle normal epitel alanlarını mor- kahverengine boyarken displastik alanlar sarı gölgeler şeklinde az boyanarak görünüm verir. Kolposkopik değerlendirmenin yeterli sayılabilmesi için serviksin tam görünmesi, skuamokolumnar bileşkenin görülmesi ve transformasyon zonunun gösterilmesi gerekmektedir. Skuamokolumlar bileşkenin yetersiz görüldüğü durumlarda

endoservikal spekulum ile kanalın ve bileşkenin görünürlüğü artırılabilir. Görülen lezyonları değerlendirmede farklı ölçekler geliştirilmiş olup en bilineni Reid kolposkopi indeksidir (RCİ). Bu indekste lezyonun sınır, renk, vasküler patern ve lugol ile boyanma özellikleri kaydedilir. Her kategori 0-2 arasında puanlanır ve elde edilen toplam histopatolojik tanı ile uyumlu bir öngörü sağlar. Düşük dereceli lezyonlar grade 1 (minör), yüksek dereceli lezyonlar grade 2 (majör) lezyonlar olarak tanımlanır. Yüksek dereceli lezyonların beyaz gölgesi daha donuk izlenir ve kaba vasküler patern eşlik eder. Grade 1 lezyonlar ise tüysü görünümlü düzensiz coğrafi sınırları olan daha parlak beyaz lezyonlardır. Anormal vasküler yapılardan düzenli punktuasyon ve mozaisizm düşük dereceli lezyonlar için tipiktir. Kolposkopi sırasında yukarıda tanımlandığı gibi anormal lezyonlardan biyopsi alınır ve histopatolojik olarak tanı konulur. Biyopsi sayısı arttıkça hastalığın yakalanma oranları da artar. Endoservikal örnekleme rutin değildir ancak gebe olmayan hastalarda duruma göre önerilir (78).

2.12. İnterlökin-6 (IL-6)

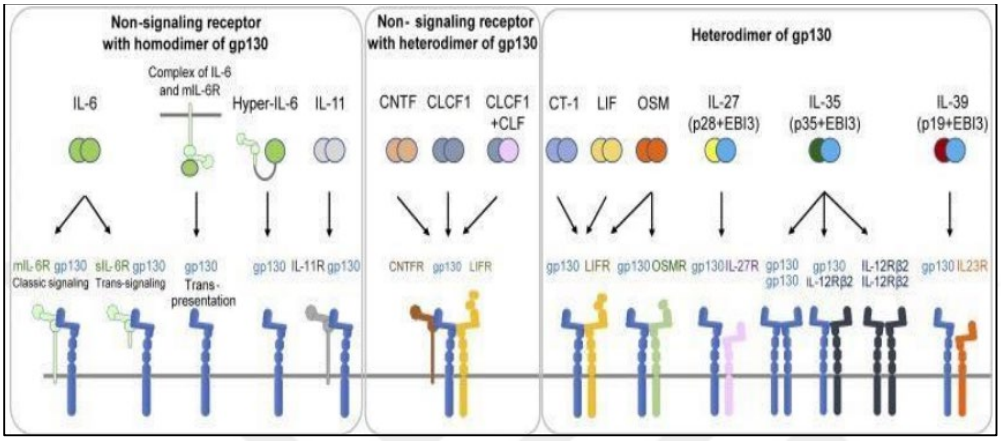
İnterlökin-6 (IL-6) ilk olarak B lenfositlerini antikor sentezine teşvik eden 26 kDa ağırlığında bir salgı proteini olarak tanımlanmıştır. İlerleyen çalışmalar IL-6'nın aynı zamanda IL-6 ailesine ait diğer sitokinlerle örtüşen işlevlere sahip olduğunu ve bu etkilerini ortak sinyal iletim komponenti olan gp130 üzerinden gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur. Bu molekül hem hücre zarına bağlı hem de çözünür IL-6 reseptörleri aracılığıyla çok sayıda hücre tipini çeşitli yollarla aktive edebilmektedir (79).

Sitokinler genel olarak yakın çevredeki hücrelerle ya da uzak dokularla iletişim kuran 15-20 kDa büyüklüğünde çözünür proteinlerdir. Bu moleküller özgül reseptörleriyle etkileşime girerek hedef hücrelerde sinyal iletimini sağlar. Sitokinlerin, bağışıklık yanıtı, gelişim, metabolik süreçler, yaşlanma ve onkogenezin düzenlenmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. IL-6 ailesi üyeleri bu bağlamda çok yönlü biyolojik etkiler sergileyen pleiotropik yapıda sitokinler olarak tanımlanmaktadır ve bu sitokinler arasında işlevsel örtüşme de gözlemlenmektedir (80).

Bu sitokin ailesi, 10 ligand ve 9 reseptör bileşeninden oluşmakta olup, üyeleri ortak yapısal özelliklere sahiptir. Aynı zamanda, bu kompleksler sinyal iletiminde görev alan bir dönüşüm sistemini paylaşmaktadır. IL-6 ve IL-6 reseptör ekseni, birçok hastalığın patogenezinde etkili olup, bu eksenin baskılanması; romatoid artrit, Castleman hastalığı ve sitokin salınım sendromu gibi klinik tabloların yönetiminde terapötik fayda sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu reseptörlerin sitoplazmik bölümleriyle etkileşime giren Janus kinaz ve sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü ailesine ait proteinler de tanımlanmıştır.

Özellikle IL-6, IL-6R alfa zinciri (IL-6Rα) ve JAK ailesine yönelik geliştirilen inhibitörler, çeşitli bağışıklık temelli bozuklukların tedavisinde etkinlik göstermektedir (81).

IL-6, hücresel yaşamsallık, çoğalma, farklılaşma, bağışıklık tepkileri ve programlanmış hücre ölümü gibi birçok hücresel mekanizmada önemli rol üstlenmektedir. IL-6 hem konak savunmasında hem de çeşitli malign süreçlerin düzenlenmesinde yer almaktadır (82).



Şekil 11: IL-6'nın Gen Ekspresyonu Üzerindeki Etkisi (79)

IL-6, inflamatuvar hastalıklarla ilişkili başlıca sitokinlerden biri olarak değerlendirilmektedir. 1970'li yıllarda Kishimoto ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, T lenfositleri aracılığıyla sentezlenen ve B lenfositlerinin antikor üretimini uyaran çözünür bir protein olduğu belirlenmiştir. Bu molekül, 1988 yılında gerçekleşen *"Akut Fazın Düzenlenmesi ve Bağışıklık Yanıtları: Yeni Bir Sitokin*" başlıklı bilimsel toplantıda ilk kez IL-6 adıyla tanımlanmıştır (83).

IL-6'nın moleküler yapısının klonlanmasının ardından, bu sitokinin reseptörleri ve sinyal iletim bileşenleri de detaylı olarak tanımlanmıştır. İnsan IL-6 reseptörü (IL-6R), ilk defa 1988 yılında klonlanmış olup, yapısında bir adet immünoglobulin benzeri alan ve beş adet fibronektin tip III alanı bulunan, toplamda 918 amino asitlik bir polipeptit dizisinden oluşmaktadır. Bu alanlardan ikinci ve üçüncüsü, sitokin reseptör ailesine özgü bir motif içermektedir. İki ayrı reseptör bileşeninin klonlanmasını takiben, IL-6'nın yalnızca IL-6R′ye bağlanarak oluşturduğu kompleksin, gp130 ile birleşerek sinyal iletimini başlattığı mekanizma netlik kazanmıştır. Yapılan çalışmalar IL-6 veya IL-6R'nin tek başına gp130′a anlamlı düzeyde bağlanamadığını, yalnızca IL-6–IL-6R kompleksinin gp130 ile etkileşim kurabildiğini göstermiştir. Bu etkileşim IL-6 sinyal yolağının etkinliğini beliryen temel mekanizmadır. Bu bulgularla beraber IL-6 sinyalleşmesini hedefleyen inhibitör antikorların geliştirilmesinin önü

açılmıştır. Bazı sitokinlerin IL-6 ile işlevsel örtüşme gösterdiği ve ortak sinyal molekülü olan gp130′u kullandığı göz önüne alındığında, IL-6 ailesi sitokinleri şeklinde bir sınıflama önerilmiştir. Bu grupta IL-11, onkostatin M, lösemi inhibitör faktör ve kardiyotrofin-1 gibi moleküller yer almaktadır (84).

Kishimoto ve çalışma arkadaşları, IL-6′nın inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki belirleyici rolünü ortaya koymuş; yaklaşık on yıl sonra IL-6'nın IL-6R ile etkileşimini engelleyerek sinyal iletimini durduran insanlaştırılmış anti-IL-6R monoklonal antikoru olan tocilizumab, Kishimoto ve Chugai Pharmaceutical Co. iş birliğiyle geliştirilmiştir. Bu biyolojik ajan günümüzde dünya genelinde kronik ve akut inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (85).

Birçok etkisine ek olarak IL-6, STAT3 yolu aracılığıyla vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) bağımlı anjiyogenez yoluyla servikal kanser patogenezini teşvik eder. IL-6'nın anti-apoptotik bir role sahip olduğu ve erken evre serviks kanseri hastalarında kanserli dokularda, komşu dokulara göre daha yüksek IL-6 ekspresyonu gösterilmiştir (86).

Bu sebeple IL-6 ve servikal preinvaziv lezyonların ilişkisinin araştırılması gündeme gelmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği tarafından tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlanmış, prospektif tanımlayıcı çalışmadır. Yapılan araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.02.2025 tarihinde onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No:3/4). Araştırma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına bağlı kalınarak yapılmıştır. Hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hastanemiz jinekolojik onkoloji polikliniğinde HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopiye başvuran ve kolposkopik biyopsi alınan hastaların doku örnekleri prospektif olarak incelendi. Kolposkopik biyopsi sonucu normal, CIN1, CIN2-3 gelen hastaların serumlarında IL-6 (ng/L) ekspresyonu düzeyi belirlendi ve normal-servikal displazili doku arasında serum IL-6 düzeylerinde fark ve ilişki olup olmadığı incelendi. İşlem öncesi tüm hastalara form doldurtularak hastaların yaşları, kilosu, boyu, DM, HT varlığı, vücut kitle indeksleri ve sigara içicilik durumları da öğrenilerek kaydedildi. Hastaların periferik venöz kan örneklerinden IL-6 düzeyi'nin yanında trigliserit, Hdl, Ldl ve Akş düzeyleri de incelendi. Hastaların kolposkopiye yönlendirilmesine neden olan HPV alt grup ve servikal sitoloji sonuçları, sonrasında yapılan LEEP sonuçları da hasta kayıt sisteminden elde edildi.

Kolposkopi sırasında hasta modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem incelendikten sonra spekulum vajinaya yerleştirildi. Üst vajina ve serviks büyütme altında incelendi. Servikal epitele %3-5'lik asetik asit solüsyonu uygulanıp 30 saniye kadar beklendi. Bunların sonucunda şüpheli görülen alanlardan patoloji için biyopsi alındı. Hastaların kolposkopik biyopsi örnekleri patoloji bölümünde servikal displazi varlığı açısından değerlendirildi. Patoloji sonuçları Bethesda sistemine göre sınıflandırılıp normal, CIN 1, CIN 2,3 olarak gruplandırıldı.

Human Interleukin 6, IL-6 testi için venöz kan örnekleri 5.0 ml hacimli jelli pıhtı aktivatörlü tüplere (Vacusera, İzmir, Türkiye) alındı. Numuneler 5-6 kez alt üst edilip pıhtılaşması için oda sıcaklığında 20 dk bekletildi ve ardından 3000 rpm'de 25°C de 20 dakika santrifüj edildi. Hemolizli, ikterik ve lipemik numuneler çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen serum ependorf tüplere ayrıldı ve çalışılıncaya kadar -20°C buzdolabına kaldırıldı. IL-6 ölçümü ETİMAX 3000 cihazında (DiaSorin, İtalya) BT-LAB Human Interleukin 6, IL-6 ELISA kiti (Zhejiang, China) kullanılarak ölçüldü. Bu testin ölçümünde sandviç tip immunoassay tekniği kullanılmıştır. Bu kit, bir Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) kitidir. Plaka, önceden

İnsan IL-6 antikoru ile kaplanmıştır. Numunede bulunan IL-6, kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlanır. Ardından biyotinle işaretlenmiş İnsan IL-6 Antikoru eklenir ve numunedeki IL-6'ya bağlanır. Daha sonra, Streptavidin-HRP (Horseradish Peroxidase) eklenir ve biyotinle işaretlenmiş IL-6 antikoruna bağlanır. 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sırasında bağlanmamış Streptavidin-HRP, yıkama adımında yıkanır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve 37 °C'de 10 dakika inkübe edilir. Substrat çözeltisinin eklenmesinden sonra oluşan rengin yoğunluğu İnsan IL-6 miktarıyla orantılı olarak gelişir. İnkübasyon süresi bittiğinde stop solüsyonu eklenerek reaksiyon tamamlanır. Kuyucuklarda oluşan renk değişimi 450nm dalga boyunda, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ETI-MAX 3000 analizöründe (DiaSorin S.p.A., İtalya) ölçüldü.

IL-6 düzeyi ölçümünde, BT Lab Human Interleukin 6 ELISA kiti (Katalog No: E0090Hu, BT Lab Zhejiang, Çin) kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 2-600 ng/L analitik duyarlılığı 1.03 ng/L idi. Sonuçlar ng/L olarak ifade edildi. Düşük, orta ve yüksek seviyede bilinen IL-6 konsantrasyonlarına sahip 3 numunede çalışma içi CV<8% çalışmalar arası CV<10% idi. ELISA'lar için kullanılan standart eğri konsantrasyonları 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L, 20 ng/L idi.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışma Örneklemine Dahil Edilme Kriterleri

- HPV pozitifliği için kolposkopiye yönlendirilen hastalar
- Kolposkopisi yeterli olan ve biyopsi alınan hastalar
- 18-70 yaş arası hastalar

Çalışma Örnekleminden Dışlama Kriterleri

- Önceden histerekomi geçirmiş hastalar
- Daha önce kendisinde kanser öyküsü olan hastalar

Bu çalışmada örneklem sayısı hesaplanırken güç indeksi (power index) 7.8, güç 0.8, tip II hata oranı 0.05 olarak alındığında yeterli örneklem sayısı her grup için 59 gelmiş olup, patolojik inceleme sırasında ve diğer süreçlerde olası hasta kayıpları göz önünde bulundurularak her grup için 78 hastadan toplam 156 sayısı örneklem büyüklüğü olarak seçilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Araştırmada demografik ve laboratuvar bilgilerine yönelik kategorik değişkenler için yüzde ve frekans, sürekli değişkenler için ortanca ve min-max değerleri hesaplandı. Verilerin birbiri arasında karşılaştırılmasında non-parametrik verilerin analizinde iki grup (kontrol ve displazi) arasındaki değerleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Serum IL-6 seviyesinin servikal displazi varlığını belirleyen bağımsız bir değişken olup olmadığını incelemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Serum IL-6 değerinin servikal displazi varlığını öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile incelendi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR VE SONUÇLAR

Çalışmaya displazi grubu olarak 78 ve kontrol grubu olarak 78 olmak üzere toplam 156 hasta dahil edildi. Tüm gruptaki hastaların medyan yaşı 41 (aralık, 22-64) idi. Medyan BMI değeri 25.5 (aralık, 17.1-37.2) ve medyan IL-6 değeri 134.8 (aralık 11.4-430.2) idi (Tablo 3). Tüm gruptaki hastaların 15'inin hipertansiyonu (HT) (%9.6) varken 13 kişinin (%8.3) diyabet (DM) hastalığı mevcuttu. 156 kişinin 59'u (%37,8) sigara içiyordu (Tablo 4).

Tablo 3: Kontrol ve displazi grubundaki hastaların klinik özellikleri

	Kontrol (ortanca-min-max)	**Displazi** (ortanca- min-max)	**Tüm grup** (ortanca- min-max)	**p-değeri**
Yaş	42 (22-64)	40.5 (261)	41 (22-64)	0.407
BMI(kg/m2)	25.7 (17.4-36.7)	25.0 (17.1-37.2)	25.5 (17.1-37.2)	0.616
IL-6(ng/L)	58.6 (11.4 - 430.2)	178.9 (37.1-360.7)	134.8 (11.4-430.2)	<0.001

*p değerleri kontrol ve displazi gruplarının kıyaslaması sonucu elde edilmiştir.

Tüm gruptaki hastaların 97'sinin (%62,2) smear sonucu normalken 21 (%13.5) kişinin smear sonucu ASCUS'tu. Totalde en sık rastlanan HPV alt grubu HPV 16+/-HPV diğer olan gruptu ve grupta 69 (%44,2) hasta vardı, en sık 2. grup 67 (%42.9) hastanın olduğu HPV diğer grubuydu.

Kontrol grubundaki 78 hastanın kolposkopi sırasında alınan patoloji sonucu 45 (%57.7) kişide normal/servisit, 33 kişide CIN1 (LSIL) idi.

Displazi grubunda olan ve CIN2/3 tanısı olan 78 hastanın 74'üne merkezimizde LEEP işlemi yapıldı. Bu 74 hastanın LEEP sonuçlarında 44 (%59.5) hastada CIN2/3 tespit edilirken, 3 (%1.9) hastada invaziv hastalık tespit edildi. Bu gruptaki detaylı LEEP sonuçları Tablo 5'te verildi.

Kontrol grubundaki medyan yaş 42 (aralık, 22-64) iken bu sayı displazi grubunda 40.5 (aralık, 22-61) idi (p=0.407). Kontrol grubundaki medyan BMI değeri 25.7 (aralık, 17.4-36.7) iken bu değer displazi grubunda 25.0 (aralık, 17.1-37.2) idi (p=0.616). Kontrol grubu IL-6

medyan değeri 58.6 (aralık, 11.4-430.2) iken displazi grubunda bu değer 178.9 (aralık, 37.1-360.7) idi (p<0.001) (Tablo 3).

Kontrol grubunda HT olan hasta sayısı 9 (%9.1) iken displazi grubundaki 78 hastanın 8 (%10.5) tanesinde HT vardı (P=0.765). Kontrol grubunda DM olan hasta sayısı 7 (%9.1) iken displazi grubunun 6 (%7.9) tanesinde DM vardı (p=0.791). Kontrol grubundaki hastaların 30'u (%39) sigara içiyordu, bu oran displazi grubunda %38.2 (29 kişi) idi (p=0.919) (Tablo 4).

Tablo 4:Kontrol ve displazi grubundaki hastaların klinik özellikleri-2

		Kontrol Grubu (n, %)	**Displazi Grubu (n, %)**	**Toplam (n, %)**	**p-değeri**
HT					0.765
	var	7 (%9)	8 (%10.3)	15 (%9.6)	
	yok	71 (%91)	70 (%89.7)	141 (%90.4)	
DM					0.791
	var	7 (%9)	6 (%7.7)	13 (%8.3)	
	yok	71 (%91)	72 (%92.3)	143 (%91.7)	
Sigara					0.919
	içiyor	30 (%38.5)	29 (%37.2)	59 (%37.8)	
	içmiyor	48 (%61.5)	49 (%62.8)	97 (%62.2)	
TG(mg/dL)					0.404
	yüksek	16 (%20.5)	12 (%15.4)	28 (%17.9)	
	normal	62 (%79.5)	66 (%84.6)	128 (%82.1)	
HDL(mg/dL)					<0.001
	düşük	0 (%0)	12 (%15.4)	12 (%7.7)	
	normal	78 (%100)	66 (%84.6)	144 (%92.3)	

LDL(mg/dL)					0.104
	yüksek	67 (%85.9)	59 (%75.6)	126 (%80.8)	
	normal	11 (%14.1)	19 (%24.4)	30 (%19.2)	
AKŞ(mg/dL)					0.348
	yüksek	7 (%9)	4 (%5.1)	11 (%7.1)	
	normal	71 (%91)	74 (%94.9)	145 (%92.9)	

*p değerleri kontrol ve displazi gruplarının kıyaslaması sonucu elde edilmiştir.

Kontrol grubunda hastaların 16'sının (%20.5) trigliserit değeri normalin üstündeyken displazi grubunun 12'sinin (%15.4) normalin üstündeydi (p=0.404). Kontrol grubunun hiçbirinde (%0) HDL normal seviyenin altında değilken displazi grubunun 12'sinde (%15.4) HDL değeri normalin altındaydı (p<0.001). Kontrol grubunun 67'sinin (%85.9) LDL seviyesi normalin üstündeyken displazi grubunda bu sayı 59 (%75.6) idi (p=0.104). Kontrol grubunda 7 (%9) kişinin açlık kan şekeri (AKŞ) normalin üstündeyken displazi grubunda 4 (%5.1) kişinin açlık kan şekeri normalin üstünde idi (p=0.348) (Tablo 4).

Tablo 5: Displazi grubundaki LEEP sonuçları

LEEP Sonucu	**n**	**%**
Neoplazi yok	8	10.8
LSIL (CIN1)	19	25.7
HSIL (CIN2/3)	44	59.5
İnvazif kanser	3	4.1
Toplam	74	100

Kontrol grubundaki hastaların 51'inin (%65.4) smear sonucu normalken 11'inin (%14.1) sonucu LSIL'dı. Displazi grubunun 46'sının (%59) smear sonucu normaldi, 13 (%3.8) kişinin smear sonucu ASCUS'tu (p=0.032). Kontrol ve displazi gruplarındaki smear dağılımı Tablo 6'da detaylı gösterilmiştir.

Tablo 6: Smear sonucunun kontrol ve displazi gruplarındaki dağılımı

	Servikal Sitoloji						
	NILM	Yetersiz	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Toplam
Kontrol Grubu	51 (%65.4)	8 (%10.3)	8 (%10.3)	11 (%14.1)	0 (%0)	0 (%0)	78 (%100)
Displazi Grubu	46 (%59)	3 (%3.8)	13 (%16.79	8 (%10.3)	2 (%2.6)	6 (%7.7)	78 (%100)

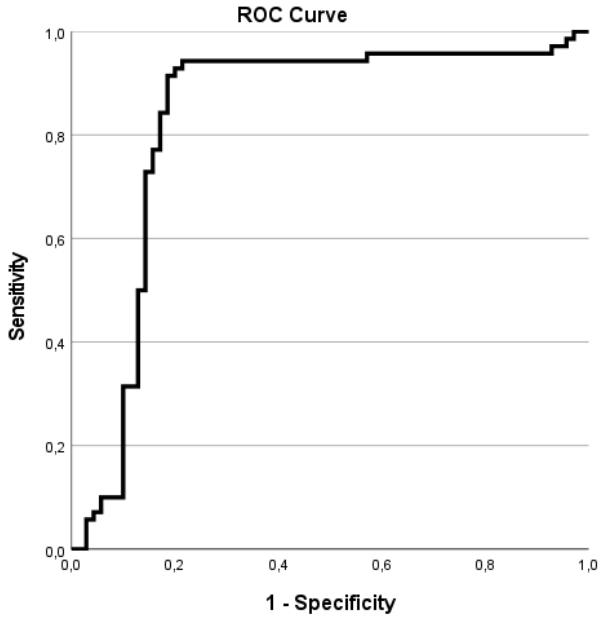
Kontrol grubundaki 78 hastanın 35 (%44.9) tanesinde HPV diğer pozitifliği ve 31 (%39.7) tanesinde HPV 16+/-HPV diğer pozitifliği saptandı. Displazi grubunda en sık görülen HPV tipi 38 (%48.7) kişide görülen HPV16+/-HPV diğer pozitifliği iken 2. en sık görülen tip 32 (%41) kişide görülen HPV diğer pozitifliği idi. Kontrol ve displazi gruplarındaki hastaların HPV alt grup dağılımı Tablo 7'de detaylı gösterildi (p=0.031).

Tablo 7:Kontrol ve displazi grubundaki hastaların HPV alt grup dağılımı

	HPV Tipi				Toplam
	Belirtilmemiş	HPV16+/- HPV diğer	HPV18+/- HPV diğer	HPV diğer	
Kontrol Grubu	9 (%11.5)	31 (%39.7)	3 (%3.8)	35 (%44.9)	78 (%100)
Displazi Grubu	1 (%1.3)	38 (%48.7)	7 (%9)	32 (%41)	78 (%100)

IL-6 düzeyinin kontrol veya displazi grubunda olmayı belirleyen bağımsız faktör olup olmadığını göstermek için regresyon analizi yapıldı. Bu analize IL-6 düzeyi ve 2 grupta farklı değerlerde gösterilen parametreler dahil edildi. Bu analizde sadece yüksek IL-6 düzeyi displazi grubunda olmayı predikte eden bağımsız değişken olarak tespit edildi ($p<0.001$), düşük HDL oranı, HPV alt grubu ve smear sonucunun displazi veya kontrol grubunda olmayı predikte eden bağımsız faktör olmadığı gösterildi (sırasıyla, p=0.997, p=0.263, p=0.643).

IL-6 seviyesinin servikal displaziyi öngörmede tanısal karar verdirici olarak kullanılabilecek anlamlı bir eşik değeri olup olmadığını gösterebilmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC eğrisi analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda, IL-6 düzeyinin servikal displazi tanısını öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC:0.809, %95CI: 0.734-0.884, p<0.001). AUC değerinin 0,80'in üzerinde olması, bu değişkenin tanı koymadaki performansının "iyi" düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır. ROC eğrisine göre IL-6 için eşik değeri bulmak için Youden indeksi kulanıldı. Youden indeksi 3 eşik değeri için aynı bulundu. Bunlardan sensitivitesi en yüksek olanı seçildi. Buna göre IL-6 için eşik değer 106 alındığında IL-6'nın servikal displaziyi öngörmedeki sensitivitesi %88.5 ve spesifisitesi %76.9 olarak hesaplandı.



Şekil 12: Kontrol ve Displazi Grubuna Göre IL-6 Düzeyi ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Çalışmanın amacı HPV ile enfekte bireylerde periferik kan IL-6 düzeylerinin servikal displazi varlığını öngörmedeki potansiyel bir biyobelirteç olarak rolünü değerlendirmekti. Çalışmanın sonucunda yüksek IL-6 düzeyi displazi grubunda olmayı predikte eden bağımsız değişken olarak tespit edildi. ROC analizine göre IL-6 için eşik değer 106 alındığında IL-6'nın servikal displaziyi öngörmedeki sensitivitesi %88.5 ve spesifisitesi %76.9 olarak hesaplandı. Çalışmada serum IL-6 düzeyinin servikal displaziyi ayırt etme konusunda yüksek doğrulukta bir biyobelirteç olduğu belirlenmiş, bu yönüyle tanısal açıdan önemli bir potansiyel taşıdığı ortaya konmuştur. Benzer şekilde 2021 yılında yapılan bir çalışmada servikal displazisi olan bir hasta grubunda servikal sekresyonlardan toplanan örneğin IL-6 ölçümü kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur (4) .

Keratinositlerdeki IL-6 sitokin ekspresyonu, özellikle yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte hücrelerde zamanla devam edebilen ve servikal tümör oluşumuna yol açabilen proinflamatuar ve yüksek oranda proliferatif bir mikro çevrenin oluşmasına katkıda bulunuyor olabilir (87). Bu durum IL-6 ekspresyonundaki artışın malignite olmasa dahi displastik süreçlerle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, IL-6′nın displazi varlığına ilişkin belirteç değeri taşıdığını düşündürmektedir. IL-6′nın servikal displaziyi ayırt etmede yüksek doğrulukta olması, bu biyobelirtecin hücresel düzeydeki inflamasyon süreçlerini yansıttığını gösteriyor olabilir (88).

Çalışmadaki HPV ile enfekte kadınların bir grubunda displazi gelişmiyorken bir grupta CIN2-3 lezyonlarının oluşması HPV enfeksiyonunun ilk gruptaki kadınlarda immün sistem tarafından engelenebildiğini gösterirken ikinci gruptaki kadınlarda immün sistemin baskılanmasına veya yetersizliğine bağlı HPV'nin persiste etmesi ve epitelde progresif hücresel bozulmalara yol açmasıyla açıklanabilir (89). Hasta grubunda IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olması, servikal displazinin patofizyolojisinde rol oynayan bu kronik inflamatuar süreci yansıtıyor olabilir ve bu grubun bağışıklık sisteminin inflamatuar yanıtlarının daha yoğun olduğunu gösteriyor olabilir. IL-6, tümör mikro çevresinde proinflamatuar sitokin olarak görev alır ve hücresel çoğalma, anjiyogenez ve immün baskılayıcı mekanizmaların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu nedenle IL-6'nın yüksekliği, servikal doku hasarı ve HPV enfeksiyonu ile ilişkili lokal inflamasyonun biyokimyasal bir yansıması olabilir. Maligniteye dönüşebilen displastik süreçte hücresel hasarın artması, bağışıklık sistemini IL-6 salgısını artırmaya yönlendirmektedir. Bir çalışmada IL-6'nın serviks kanserinde

potansiyel bir rol oynadığı ileri sürülmüş ve apoptoz eşiğini modüle ederek servikste tümör büyümesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (88).

NILM (normal intraepitelyal lezyon veya malignite yok) sitoloji sonucuna sahip bireylerin oranı kontrol grubunda daha yüksekken, ASCUS, ASC-H ve HSIL gibi anormal smear bulgularının hasta grubunda daha sık gözlendiği dikkat çekmektedir. Smear bulgularının dağılımındaki bu farklılığın nedeni hasta grubunun daha sonradan displazi saptanmış grup olması ile doğrudan ilişkilidir. Kontrol grubunda NILM oranlarının daha yüksek olması, sitolojik olarak normal servikal hücre yapısını yansıtırken; hasta grubunda ASCUS, ASC-H ve HSIL gibi anormal hücresel değişimlerin daha sık görülmesi, HPV ilişkili hücresel transformasyonların bir göstergesi olabilir. Bu durum, HPV enfeksiyonunun kalıcılığı ve bağışıklık sisteminin virüsle başa çıkamaması sonucunda hücre yapısında meydana gelen displastik değişikliklerin artışı ile açıklanabilir (90). Özellikle HSIL varlığı, premalign bir sürecin sitolojik göstergesi olabilir. Kolposkopik tanılarda displazi saptanan hasta grubunda smear testinde anormal smear sonuçlarının daha sıklıkla gözlenmesi servikal displazi progresyonunda beklediğimiz bir sonuçtur. Yani anormal smear bulguları ile kolposkopi yapılan hasta grubunda normal smear sonucu olan hastalara göre daha yüksek oranda biyopsi sonucunun servikal displazi varlığını ortaya konması beklenir. Sitoloji sonuçları açısından mevcut farklılığın nedeni budur. Yani anormal smear sonuçlarının hasta grubunda daha sık görülmesi, bu bireylerde servikal epitelde hücresel değişimlerin yoğunlaştığını ve HPV enfeksiyonlarının klinik etkisinin daha belirgin olabileceğini göstermektedir.

İki grup HPV tipi açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda HPV16 ve 18 tipinin daha yaygın olduğu görülmüştür. Bunun nedeni bu HPV alt tiplerinin CIN ve servikal karsinom gelişiminde daha agresif bir rol üstlenmesinden kaynaklanır. HPV 16 ve 18, dünya genelinde serviks kanserinde %80 oranıyla en sık görülen Papillomavirüs genotipidir. Bu oran CIN lezyonları açısından da benzerlik göstermektedir (91). Yani hasta grubu displazisi olan grup olduğu için geriye dönük HPV tiplendirmesine bakıldığında HPV 16 ve HPV 18 pozitifliğinin belirgin görülmesinin nedeni HPV 16'nın ve HPV 18'in daha yüksek onkojenik potansiyele sahip olmasıdır.

Her iki grupta metabolik parametrelerde HDL düzeyi dışında önemli bir farklılık saptanmamıştır. HDL düzeyleri kontrol grubundaki tüm bireylerde normal sınırlarda bulunurken, hasta grubunda belirgin düşüklük gözlenmiştir. HDL gibi koruyucu bir lipoproteinin yüksekliği, inflamatuar süreçlerin baskılanması ve antioksidan kapasitenin korunmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca, servikal displazi sürecinin bazı metabolik belirteçleri baskılayıcı yönde etkileyebileceği, özellikle HDL düşüklüğü gibi profil değişikliklerinin

displastik evreyle ilişkili olabileceği bazı literatürlerde ifade edilmektedir. 2022 yılında yapılan bir çalışmada, serviks kanseri tanılı hastalarda hem genç hem de yaşlı gruplarda sağlıklı kadınlardan daha yüksek trigliserit ve LDL seviyeleri görülürken, HDL seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (92).

Yani HDL düzeylerinin hasta grubunda düşmesi, kronik inflamatuar yanıtın antioksidan kapasiteyi baskıladığı ve HDL′nin antiinflamatuar işlevlerinin azaldığı anlamına gelebilir (93).

Hasta grubunda (kolposkopik biyopside CIN2/3 tanısı olan) LEEP yapıldığında sadece %60'ünde CIN2/3 saptanmış, %4'te invaziv kanser saptanmıştır (Tablo 3). Bu oranlar literatürde de benzer ifade edilmektedir. 2024 yılında yapılan bir çalışmada, LEEP yapılan 169 kadında invaziv kanser oranı (n=6, %3,9); servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 2/3 (n=75, %48,7); CIN 1 (n=67, %43,5) ve normal veya iyi huylu bulgular (n=6, %3,9) olarak tespit edilmiş ve benzer şekilde gösterilmiştir (94).

İL-6 düzeyi vücuttaki enfeksiyon, stres, inflamasyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Çalışmanın en önemli limitasyonu hastaların romatolojik hastalık gibi eşlik eden bu tür faktörlere sahip olup olmadığının detaylı sorgulama bilgisinin bulunmamasıdır. Vücutta olabilecek enfeksiyon durumunu gösterecek CRP, WBC ve sedimentasyon gibi kan değerleri mevcut değildir. Bunlar düşünüldüğünde hastaların bu tarz değişken durumları gruplar arasında tam olarak kontrol altına alınamamış olabilir. Bu faktörler gözetilerek hazırlanan farklı hasta gruplarında IL-6'nın çalışılması duruma netlik kazandıracaktır. Ayrıca hastaların tedavi sonrası IL-6 değerleri elimizde yoktu. Buna göre daha net yorum yapılabilirdi.

Bu çalışma geleceğe bakıldığında umut vaat eden bir çalışmadır. Çünkü HPV pozitif bireylerdeki IL-6 düzeyine bakılarak displazi varlığını öngörmede klinik anlamda yardımcı olabilir. Yapılacak destekleyici çalışmalarla ilerleyen zamanlarda bir biyobelirteç olarak kullanılması hastaların kolposkopiye yönlendirilme oranının, invaziv işlem oranının azalmasını ve gereksiz tıbbi müdahalelerden kaçınılmasını sağlayabilir. Ek olarak IL-6 serum değerinin hasta takiplerinde kullanılabilirliği pratik hayatımızda yerleşmiş olursa hastaların takibi sırasında beklenmedik bir IL-6 artışı klinisyenleri ileri tanı ve tedavi yöntemlerine sevk eden bir takip parametresi olabilir.

6. SONUÇLAR

Serviks kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir. Serviks kanserinin önlenebilir bir hastalık olması, tanısı konulduğunda hastaların büyük çoğunluğunun semptomatik evrede olması ve kanser öncülü lezyonların tespit edilebilir ve tedavi edilebilir olması tarama stratejileri ve HPV virüsüne karşı aşılamanın önemini gündeme getirmiştir. Günümüzde servikal sitoloji, HPV testleri ve kolposkopi değerlendirmeleri, servikal displazilerin erken dönemde tespit edilmesine olanak sağlayan başlıca yöntemler arasında yer almaktadır. Servikal displaziye ve tespit edilmezse displazinin servikal kansere ilerlemesine yol açan başlıca risk faktörü olarak kabul edilen HPV, konak hücrelerde meydana getirdiği onkojenik etkiler ile servikal kanser oluşum sürecinde önemli bir yer tutmaktadır. HPV'nin servikal displazi gelişimindeki büyük rolü nedeniyle virüsün immünolojik etkileri üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmakta; özellikle sitokinler başta olmak üzere bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenlerinin bu süreçteki rolü daha ayrıntılı biçimde araştırılmaktadır.

Bu bağlamda IL-6, çok çeşitli patolojik ve fizyolojik süreçlerde rol alan bir sitokin olarak dikkat çekmektedir. IL-6'nın, zaman içerisinde immün sistemde ve inflamatuar reaksiyonlarda da etkili olduğu anlaşılmıştır. IL-6'nın pek çok patolojik süreçte artış göstermesi bu bileşenin araştırılması açısından önemini arttırmaktadır.

Bu çalışmanın amacı HPV ile enfekte bireylerde periferik kan interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin servikal displazi varlığını öngörmedeki potansiyel bir biyobelirteç olarak rolünü değerlendirmekti. Çalışmanın sonucunda yüksek IL-6 düzeyi displazi grubunda olmayı predikte eden bağımsız değişken olarak tespit edildi. ROC analizi de IL-6 düzeyinin servikal displazi tanısında ayırt edici bir biyobelirteç olarak yüksek doğrulukla kullanılabileceğini gösterdi.

Hasta grubunda anormal smear ve HPV 16 ve HPV 18 pozitifliği daha sıklıkla izlendi. Hasta grubunda HDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü.

Öneriler

- Çalışmamızda hasta grubunun IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunması, bu biyobelirtecin servikal displazi tanısındaki potasiyel değerini göstermektedir. Yapılacak diğer çalışmalarla da desteklenirse IL-6 ileride hasta yönetimi ve gereksiz tıbbi müdahalelerden kaçınılması açısından kullanılabilir.

- Hasta grubunda HDL düzeyi düşük hastaların kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sayıda olması nedeniyle, koruyucu lipid profilinin servikal displazi gelişimini önlemesi açısından antiinflamatuar rolünü daha ayrıntılı ortaya koyabilecek ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Nguyen, H. P., Ramírez-Fort, M. K., ve Rady, P. L. The biology of human papillomaviruses. Current Problems in Dermatology, 2014; 45, 19–32.
2. Cooper Robbins SC, Bernard D, McCaffery K, Brotherton J, Garland S, Skinner SR. "Is cancer contagious?": Australian adolescent girls and their parents: Making the most of limited information about HPV and HPV vaccination. Vaccine, 2010; 28(19), 3398-408.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
4. Vahedpour Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Sehat M, Piroozmand A, Memar M. Comparison of cervical levels of interleukins-6 and -8 in patients with and without cervical intraepithelial neoplasia. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(4):1225-1230. doi:10.31557/APJCP.2021.22.4.1225.
5. Küçücük, H. ve Garipağaoğlu M. Olgu Sunumu: Nüks Serviks Kanserlerinde Brakiterapi Uygulaması. Turkish Journal of Oncology 32, 2017.
6. Moore, K. L., Dalley, A. F. ve Şahinoğlu, K., Kliniğe yönelik anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
7. Skandalakis, J. E. Skandalakis Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. A. B, editor 2008.
8. Arıncı, K. ve Elhan, A. Anatomi: kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar. 4.baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2005.
9. Disaia P. J. ve Creasman W. T. Invasive cervical cancer. Clinical Gynecologic Oncology. New York: Lippincott-Raven Publishers-Philadeiphia 1997.
10. Kıerszenbaum, A. L. ve Demir, R. Histoloji Ve Hücrebiyolojisi: Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık, 2006.
11. Disaia P. ve Creasman W. Klinik Jinekolojik Onkoloji, Güneş kitabevi 2003.
12. Berek J. S, N. Jinekoloji. Onüçüncü Baskı, (Türkçe Basım), Nobel Kitabevi 2004.

13. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPVassociated Lesions. International Journal of Gynecological Pathology. 2013 Jan;32(1):76–115.

14. Schmeink Ce, Massuger Lf, Lenselink Ch, Et Al. Prospective follow-up of 2,065 young unscreened women to study human papillomavirus incidence and clearance, Int J Kanser 2013; 133:172.

15. Waxman Ag, Chelmow D, Darragh Tm, Et Al. Revised terminology for cervical histopatology and its implications for management of high grade squamous intraepitelial lesions of the cervix. Obstet Jinekol 2012; 120:1465.

16. The Ritu Nayar, David C. Wilbur, Bethesda System For Reporting Cervical / Vaginal Cytological Diagnoses. National Cancer Institute Workshop, 2015, 295- 300.

17. Perkins Rb, Guido Rs, Castle Pe, Et Al. 2019 Asccp Risk-Based Management Consensus Guidelines For Abnormal Cervical Cancer Screening Tests And Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102.

18. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen Kao, Et Al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis, Bmj 2018; 360: K499.

19. Chan Jk, Monk Bj, Brewer C, Et Al. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for “natural” regression of CIN 2 and 3, Br J Cancer 2003; 89: 1062.

20. Burja IT, Thompson SK, Sawyer WL, Shurbaji MS. Atypical glandular cells of undetermined significance on cervical smears. A study with cytohistologic correlation. Acta Cytol. 1999;43(3):351–6.

21. Mccredie Mr, Sharples Kj, Paul C, Et Al. Natural history of cervical neoplasia a nd risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a r etrospective cohort study, Lancet Oncol 2008; 9: 425.

22. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186–92.

23. Robertson JH, Woodend B, Elliott H. Cytological changes preceding cervical cancer. J Clin Pathol. 1994 Mar;47(3):278–9.

24. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. Br J Cancer. 2004 May 4;90(9):1803–8.

25. Corona Gutierrez, C. M., Tinoco, A., Navarro, T., Contreras, M. L., Cortes, R. R., Calzado, P., ... & Rosales, R. Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN 1, CIN 2, and CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. Human gene therapy, 2004; 15(5), 421-431.

26. Rouzier, R. Management of CIN1. Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction, 2008; 37, 114-20.

27. Bansal N, Wright Jd, Cohen Cj, Herzog Tj. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions, Gyn. Onc. 2008; 28: 1763.

28. Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, et al. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. Lancet Oncol. 2022;23(8): 385-392.

29. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147-172.

30. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

31. Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., & Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. The lancet, 370(9590), 890-907.

32. Hoskins WJ. Hoskins WJ. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.; 2005.

33. Clifford, G. M., Smith, J. S., Aguado, T., & Franceschi, S. (2003). Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. British journal of cancer, 89(1), 101-105.

34. Kechagias, Konstantinos S., et al. “Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis.” bmj 378 (2022).

35. Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: updates on an established relationship. Postgrad Med. 2008;120(4):7-13.

36. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16(1):1-17.

37. Patury P, Russomano FB, Moreira MAM, Kappaun NRC, de Almeida LM, Carvalho RBM, Martins LFL. Associations between genetic HPV 16 diversity and cervical cancer prognosis. PLoS One. 2025;20(6):e0308895. doi:10.1371/journal.pone.0308895. PMID: 40561138. PMCID: PMC12193069.

38. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. Viruses. 2017;9(10):267.

39. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine 2012; 30: 55- 70.

40. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology 2018; 47: 2-13.

41. Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. Seminars in cancer biology. 1999 Elsevier; pp. 379-86.

42. Yang EJ, Quick MC, Hanamornroongruang S, Lai K, Doyle LA, McKeon FD, et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. Modern Pathology 2015; 28(7): 994-1000.

43. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nature reviews Disease primers 2016; 2(1): 1-20.

44. Kanodia S, Fahey LM. ve Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. Current cancer drug targets 2007; 7(1): 79-89.

45. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C. ve Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Reviews in medical virology 2015; 25: 2-23.

46. IARC. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 45-119.

47. Szymonowicz K. A. ve Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. Cancer biology & medicine 2020; 17(4): 864.

48. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, vd. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. J Infect Dis. 2009 Mar 15;199(6):805-14.

49. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. Laryngoscope. 2008 Jul;118(7):1236-47.

50. Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, Holmgren V, Simon M, Kataoka A, Hossain S, Håkangård C, Hansson BG. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. J Gen Virol. 2003 Jul;84(Pt 7):1881-1886.

51. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002 Apr;55(4):244-65.

52. Cheng RFJ, Hernandez E, Anderson LL, Heller PB, Shank R. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist. 1999;44(11):922-8.

53. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus typedistribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. Obstet Gynecol. 2009 Apr;113(4):917-924.

54. Kuhn JH, Adkins S, Alioto D, Alkhovsky S V., Amarasinghe GK, Anthony SJ, vd. 2020 taxonomic update for phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. Archives of Virology, 2020; 165(12), 3023-3072.

55. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012 20;30 Suppl 5:F12-23.

56. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, vd. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck. 2013 May;35(5):747-55.

57. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, vd. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 18;357(16):1579-88.

58. Anon. Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs: A Manual for Managers. https://iris.paho.org/handle/10665.2/34885, (Erişim Tarihi: 28.07.2025), 2004.

59. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, Sener S, Saslow D, Eyre HJ; American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J Clin. 2002 Jan-Feb;52(1):8-22.

60. Bradley J, Barone M, Mahé C, Lewis R, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. Int J Gynaecol Obstet. 2005 May;89 Suppl 2: S21-9.

61. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2005 May;89 Suppl 2:S4-S12.

62. Bhatla N, Singla S, Awasthi D. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in developed countries. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 01 Nisan 2012;26(2):209-20.

63. Ryu W-S. Chapter 7 - Papillomaviruses. In: Ryu W-S, editor. Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses. Boston: Academic Press; 2017: pp. 97-109.

64. Peyton CL, Schiffman M, Lörincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C, vd. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. J Clin Microbiol. 1998 Nov;36(11):3248-54.

65. Gravitt PE, Belinson JL, Salmeron J, Shah KV. Looking ahead: a case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. Int J Cancer. 2011 Aug 1;129(3):517-27.

66. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR03):1-137.

67. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. Int J Cancer 2003; 107:811–6.

68. Kaderli R, Schnuriger B, Brugger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. Int J Colorectal Dis 2014; 29: 899–908.

69. Food and Drug Administration. Prescribing information [package insert]. Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2018.

70. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccination Recommendations, https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp, (Erişim Tarihi: 28.07.2025), 2025.

71. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(20): 626– 629.

72. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination-updated recommendations of the advisory committee on immunization. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65 (49):1405–8.

73. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63:1–30.

74. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. Drug Saf. 2018;41(4):329–46.

75. Çetinkaya, Nilüfer Kocadal, ve Tayfun Güngör. Adölesan Dönemde Servikal Displaziler ve Yönetimi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 14.1: 28-29.

76. Chalas E. The American College of Obstetricians and Gynecologists in 2020: A Clear Vision for the Future. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):1251-1254.

77. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. Toplum tabanlı serviks kanseri taramasında HPV DNA kullanımı, https://www.tjod.org/tjod-bilgilendirme, (Erişim Tarihi: 28.07.2025), 2022.

78. Şentürk, Metin ve Vehbi Yavuz Tokgöz. "Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda Ve Yüksek Riskli Hpv Tiplerinde Servikal Kolposkopinin Yeri." Kocatepe Tıp Dergisi 24.1 (2023): 43-48.

79. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity. 2019; 50:1007–1023.

80. Narazaki M, Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19:3528.

81. Malik N, Kallestad JC, Gunderson NL, Austin SD, Neubauer MG, Ochs V, et al. Molecular cloning, sequence analysis, and functional expression of a novel growth regulator, oncostatin M. Mol. Cell. Biol. 1989; 9:2847–2853.

82. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. Nat. Rev. Immunol. 2018; 18:773–789.

83. Kishimoto T, Ishizaka K. Regulation of antibody response in vitro. X. Biphasic effect of cyclic AMP on the secondary anti-hapten antibody response to antiimmunoglobulin and enhancing soluble factor. J. Immunol. 1976; 116:534–541.

84. Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. Cell. 1990; 63:1149–1157.

85. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2008;19(3–4):121–130.

86. Wei LH, Kuo ML, Chen CA, et al. Interleukin-6 in cervical cancer: the relationship with vascular endothelial growth factor. Gynecol Oncol. 2001;82(1):49–56. doi:10.1006/gyno.2001.6235) .

87. Artaza-Irigaray, C., Molina-Pineda, A., Aguilar-Lemarroy, A., Ortiz-Lazareno, P., Limón-Toledo, L. P., Pereira-Suárez, A. L., ... & Jave-Suárez, L. F. (2019). E6/E7 and

E6* from HPV16 and HPV18 upregulate IL-6 expression independently of p53 in keratinocytes. Frontiers in immunology, 10, 1676.

88. Wei LH, Kuo ML, Chen CA, Chou CH, Cheng WF, Chang MC, et al. The anti-apoptotic role of interleukin-6 in human cervical cancer is mediated by up-regulation of Mcl-1 through a PI3K/Akt pathway. Oncogene. 2001;20(41):5799-5809. doi:10.1038/sj.onc.1204733.

89. Clifford, G. M., Smith, J. S., Aguado, T., & Franceschi, S. (2003). Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. British journal of cancer, 89(1), 101-105.

90. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890–907.

91. Yu L, Jiang M, Qu P, Wu Z, Sun P, Xi M, Qin Y, Liu X, Liao G, Lei X, Sun L, Zhang Y, Li Z, Chen W, Qiao YL. Clinical evaluation of human papillomavirus 16/18 oncoprotein test for cervical cancer screening and HPV positive women triage. Int J Cancer. 2018 Aug 15;143(4):813–822. doi:10.1002/ijc.31368. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29524206.

92. Jiang Q, Wang L, Jin M, Shou Y, Zhu H, Li A. The clinical value of lipid abnormalities in early stage cervical cancer. Int J Gen Med. 2022;15:3903–3914. doi:10.2147/IJGM.S352934. PMID: 35431573. PMCID: PMC9012499.

93. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... & Cooney, M. T. (2017). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Revista espanola de cardiologia (English ed.), 70(2), 115.

94. Chambule S, Rangeiro R, Batman S, Lathrop E, Osman N, Neves A, Mariano AA, Nkundabatware JC, Carrilho C, Monteiro ECS, Mugolo RP, Thomas JP, Carns J, Andrade V, Atif H, Baker E, Fellman BM, Richards-Kortum R, Schmeler KM, Lorenzoni C, Pontremoli Salcedo M. Scaling cervical cancer screening in Mozambique: analysis of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) specimens. Int J Gynecol Cancer. 2024; ? (?):?. doi:10.1136/ijgc-2024-005827. PMID:39322610. PMCID: PMC12450301.