T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLARLA FOLAT VE B12 VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Saadet Altan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLARLA FOLAT VE B12 VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Saadet Altan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hakan Güraslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan, akademik çalışma nosyonunu kazandıran aynı zamanda tezimin her aşamasında önemli katkıları olan değerli tez danışmanım hocam Doç. Dr. Hakan Güraslan'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve birçok güzel anı paylaştığım asistan arkadaşlarım, ebe, hemşire, sekreter, personel ve kliniğimizin değerli uzmanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Beni büyütüp yetiştiren, vatana millete hayırlı bir hekim olma bilincini; iyi ve güzel ahlak sahibi bir birey olmayı, mesleğimi de bu yönde seçmemi sağlayarak bugünlere gelebilmemde çok büyük emekleri ve destekleri olan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim, varlıklarıyla bana güç veren en kıymetlilerim; sevgili annem ve babam Yüksel ve Ramazan Gökkaya' ya, aynı zamanda hayat öğretmenim olan canım dedem Salih Gökkaya'ya, çok sevdiğim abim, kız kardeşim ve Ahmet'ime çok teşekkür ederim.

Sadece tezimin değil hayatımın beraber olduğumuz her aşamasında koşulsuz sevgisini ve desteğini hissettiğim, uzmanlık eğitimim dönemindeki zor zamanlarımda sabırla yanımda olan, varlığıyla bana güç katan, hayatın bana getirdiği en güzel armağanım, sevgili eşim Oktay Altan'a, varlığıyla hayatıma renk katan canım kızım Asya Altan'a yürekten sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Saadet ALTAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ.....iv
ŞEKİL LİSTESİ..... v
ÖZET..... vi
ABSTRACT.....viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Serviks 3
2.1.1. Serviks Anatomisi 3
2.1.2. Serviks Histolojisi ve Embriyolojisi.....5
2.2. Serviksin Premalign Lezyonları.....7
2.2.1. Servikal Premalign Lezyonların ve Serviks Kanserinin İnsidansı..... 8
2.2.2. Servikal Premalign Lezyonların Risk Faktörleri…….....9
2.2.3. İnsan Papillomavirüsü (HPV)……..……...……..10
2.2.4. Serviks Kanserinin Önlenmesi……..…...14
2.2.4.1. Primer Korunma: HPV Aşısı……....14
2.2.4.2. Sekonder Korunma……...…15
2.2.4.3. Kolposkopi……...…19
2.2.5. Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi……....21
2.3. B12 Vitamini ve Folat……..,…….…..28
2.3.1. B12 Vitamini…….……..28
2.3.2. Folat……....….30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 33
4. BULGULAR.....35
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 48
7. KAYNAKLAR 49
8. EKLER.....58
8.1. Etik Kurul Onayı.....58
9. ÖZGEÇMİŞ.....59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetricians and Gynaecologists
ACS : American Cancer Society
AGC : Atypical Glandular Cells
AIS : Adenokarsinoma in Situ
ASC : Atypical Squamous Cells
ASCCP : Amerikan Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASCUS : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H : Atypical Squamous Cells - cannot exclude
BMI : Body Mass Index
CIN : Cervical Intraepitelial Neoplasm
CIS : Carcinoma In Situ
DNA : Deoksi Nükleik Asit
GLOBOCAN : Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
HIV : Human İmmunodeficiency Virus
HPV : Human Papilloma Virus
LAST : Lower Anogenital Squamous Terminology
LEEP : Loop Electrosurgical Excision Procedure
LSIL : Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions
HSIL : High-grade Squamous Intraepitelial Lesions
NILM : Negative for intraepithelial lesion or malignancy
OKS : Oral Kontraseptif
PAP : Papanicolaou
PCR : Polymerase Chain Reaction
SIL : Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
SKB : Skuamo-Kolumnar Bileşke
TZ : Transformasyon Zonu
USPSTF : United States Preventive Services Task Force

TABLO LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1: Bethesda Sistemi 2014 Epitel Hücre Anomalileri……7
Tablo 2: HPV' nin serviks kanserine neden olan yüksek ve düşük riskli türleri...12
Tablo 3: Servikal Kanser Tarama Önerileri……...19
Tablo 4: Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların özellikleri……..……35
Tablo 5: Hastaların menopoz durumu, OKS, sigara ve alkol kullanım dağılımları……...36
Tablo 6: Vaka grubundaki hastaların PAPS dağılımları……37
Tablo 7: Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların HPV-DNA dağılımları……...37
Tablo 8: Hastaların B12 ve folat değerlerinin karşılaştırılması……..…….37
Tablo 9: PAPS sonucu ASCUS, HSIL, LSIL ve normal olan hastaların özellikleri……39
Tablo 10: Sitolojilerine göre hastaların menopoz, OKS, sigara, alkol dağılımları.....39
Tablo 11: Sitolojilerine göre hastaların HPV-DNA dağılımları……40
Tablo 12: Sitolojilerine göre hastaların vitamin B12 ve folat değerleri……41
Tablo 13: ASCUS, HSIL, LSIL ve kontrol grubu hastaların folat değerleri…….42
Tablo 14: HPV-DNA pozitif ve negatif olan hastaların B12 ve folat değerleri……..…42
Tablo 15: HPV-DNA 16/18 ile diğer tip pozitif olanlarda B12 ve folat değerleri……..42
Tablo 16: Vaka ve kontrol gruplarında yaş, parite B12 ve folat ilişkisi…….....43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1: Kadın Genital Sistem Organları……..……..…..3
Şekil 2: Serviks internal ve eksternal os……..….4
Şekil 3: Genital sistemin embriyolojik gelişimi……..….5
Şekil 4: Skuamokolumnar Bileşke……...……...6
Şekil 5: TZ bölgesinin iç ve dış sınırları…….…6
Şekil 6: Servikal intraepitelyal neoplazinin terminolojisi ve histolojisi……..8
Şekil 7: HPV enfeksiyonunun gelişimi…….....……13
Şekil 8: ASCUS Yönetimi……..……24
Şekil 9: ASC-H Yönetimi……...25
Şekil 10: LSIL Yönetimi……...…….26
Şekil 11: HSIL Yönetimi……...…….……27
Şekil 12: AGC Yönetimi……27
Şekil 13: 25 yaş altı hastalarda yönetim…….28

ÖZET

Servikal Premalign Lezyonlarla Folat ve B12 Vitamini Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Serviks kanseri taranabilen, erken teşhis edilebilen, önlenebilen bir jinekolojik kanserdir. Serviks kanserine ilerleme sürecinde HPV en önemli faktör olmakla beraber kofaktörlerin de rol oynadığı ve hastaların hücre döngüsü bozuklukları ile risk altında olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada; organizmanın diyet kaynaklı ana metil vericileri olan vitamin B12 ve folatın, servikal premalign lezyonlarla olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanan bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 15 Kasım 2021 –15 Mart 2022 tarihleri arasında başvuran HPV testi yapılmış, Papanicolaou (PAP) smear testi yapılan ve sonucunda servikal premalign lezyon (ASCUS, LSIL, HSIL) saptanan 100 hasta ile PAP smear sonucu normal olan 100 kadından oluşan toplam 200 hasta dahil edildi. Hastaların smear, HPV taramaları, yaş, parite, menopoz durumu, BMI, OKS, sigara, alkol kullanım durumu, evlilik durumu, ilk cinsel ilişkiye başlama yaşı, eğitim durumunu içeren demografik özellikleri sorgulanarak kaydedildi. İki grubun serum vitamin B12 ile folat düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Vaka grubu 41 ASCUS, 48 LSIL ve 11 HSIL olan hastadan oluştu. Normal sitolojiye sahip hastaların yaş ortalaması 40, ASCUS, LSIL ve HSIL sitolojilerin sırasıyla yaş ortalaması 41, 43 ve 44 olarak saptandı. Folat ve B12 vitamininin yaş ile pariteden etkilendiği saptandı. Servikal premalign lezyonlar ile B12 vitamini ve folat seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ayrıca HPV DNA pozitif ve negatif hastaların B12 vitamini ve folat değerleri de benzerdi. Sadece HSIL olanların folat değerleri LSIL olanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0.01$).

Sonuç: Çalışmamızın verileri servikal displazi ile serum folat, B12 vitamini seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir ancak bu alanda yapılacak daha büyük örneklem boyutlu, daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Folat, Human papillomavirüs, servikal kanser, servikal premalign lezyon, Vitamin B12

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Cervical Premalignant Lesions and Folate and Vitamin B12

Aim: Cervical cancer is a screenable, early diagnosable and preventable gynecological cancer. Although HPV infection is the most important factor in the process of progression to cervical cancer, it is thought that cofactors also play a role and patients are at risk with cell cycle disorders. In this study; we aim to investigate the relationship between cervical premalignant lesions and Vitamin B12 and folate, which are the main methyl donors from the nutrition of the organism.

Materials and methods: In this study, which was designed as a prospective case-control study, 100 women whose HPV DNA screening was performed, Papanicolaou (PAP smear test) was performed and resulted with cervical premalignant lesions (ASCUS, LSIL, HSIL) was included as study group. 100 women, whose PAP smear result was normal, included as a control group. A total of 200 patients, who applied to Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 15 November 2021 – 15 March 2022, were included. The demographic characteristics of the patients, including smear, HPV scans, age, parity, menopause status, BMI, OCS, smoking, alcohol use, marriage status, age at first sexual intercourse and educational status were questioned and recorded. Serum vitamin B12 and folate levels of the two groups were compared.

Results: The study group consisted of 41 ASCUS, 48 LSIL and 11 HSIL patients. The mean age of patients with normal cytology was 40, and the mean age of ASCUS, LSIL and HSIL cytology was 41, 43 and 44, respectively. We found that folate and vitamin B12 were affected by age and parity. There was no statistically significant difference between cervical premalignant lesions and vitamin B12 and folate levels ($p>0.05$). In addition, vitamin B12 and folate values

of HPV DNA positive and negative patients were similar. Only those with HSIL had higher folate levels than those with LSIL ($p<0.01$).

Conclusion: The data of our study suggest that there is no relationship between cervical dysplasia and serum folate and vitamin B12 levels, but there is a need for more comprehensive prospective studies with a larger sample size in this area.

Keywords: Folate, Human papillomavirus, cervical cancer, cervical premalignant lesion, Vitamin B12

1.GİRİŞ

Serviks kanseri taranabilen, erken teşhis edilebilen, önlenebilen bir jinekolojik kanserdir. Tarama testleri, takip protokolleri hızla ilerlediği için insidansı giderek azalmaktadır ancak hala jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli sebeplerindendir (1). 2020 yılında dünyada 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölümle en sık tanı alan 4. kanser ve kadınlarda kanser ölümlerinin 4. nedenidir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri %90' ın üzerinde ölümcüldür (2). Türkiye' de ise serviks kanseri insidansı 4,3/100.000' dür. Yaşam boyu serviks kanserine yakalanma riski %0.55, mortalite hızı ise 2/100.000' dir. Saptanan vakaların %55' i ileri evrede saptanmaktadır ve 5 yıllık sağkalım %62' dir. Taramada birincil hedef servikal lezyonları preinvaziv dönemde yakalayıp, tedavi ederek; kansere ilerlemesini önlemektir (3). Bu hastaların tedavi ve takip sürecinde kullanılabilecek kolay biyobelirteçler hem prognostik öneme sahip olabilir hem de tedavi yaklaşımlarını değiştirebilir.

Az gelişmiş ülkelerdeki artmış kanser insidansının yetersiz beslenme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4). Kanseri önleyebileceği düşünülen folat ve B12 vitamini meyve, sebze, hayvansal gıdalarda bulunur. Folat karbon birimlerinin transferine aracılık eder, deoksi nükleik asit (DNA) metilasyonunda ve nükleotid sentezinde temel rol oynar. B12 vitamini ise folat metabolizması üzerinde etkilidir ve metilasyon için önemli bir kofaktördür (5).

Servikal lezyonların insan papilloma virüsü (HPV) ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Lezyonların %99.7'sinde viral etken gösterilmiştir. Ancak sigara kullanımı, erken yaşta cinsel ilişki, multipartner, yüksek riskli cinsel partner, immün yetmezlik, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, erken yaşta ilk doğum, vulvar vajinal skuamöz intraepitelyal neoplazi öyküsü, kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı, multiparite, düşük sosyoekonomik durum, sünnetsiz cinsel erkek partner, genetik de serviks kanseri sıklığını etkilemektedir (6).

Erken serviks kanseri genellikle asemptomatiktir bu yüzden tarama

önemlidir. Ülkemizde tarama 21-65 yaş arası 3 yılda bir Papanicolaou (PAP) smear testi ile veya 30- 65 yaş arası 5 yılda bir HPV DNA + PAP smear testi ile yapılmaktadır (7).

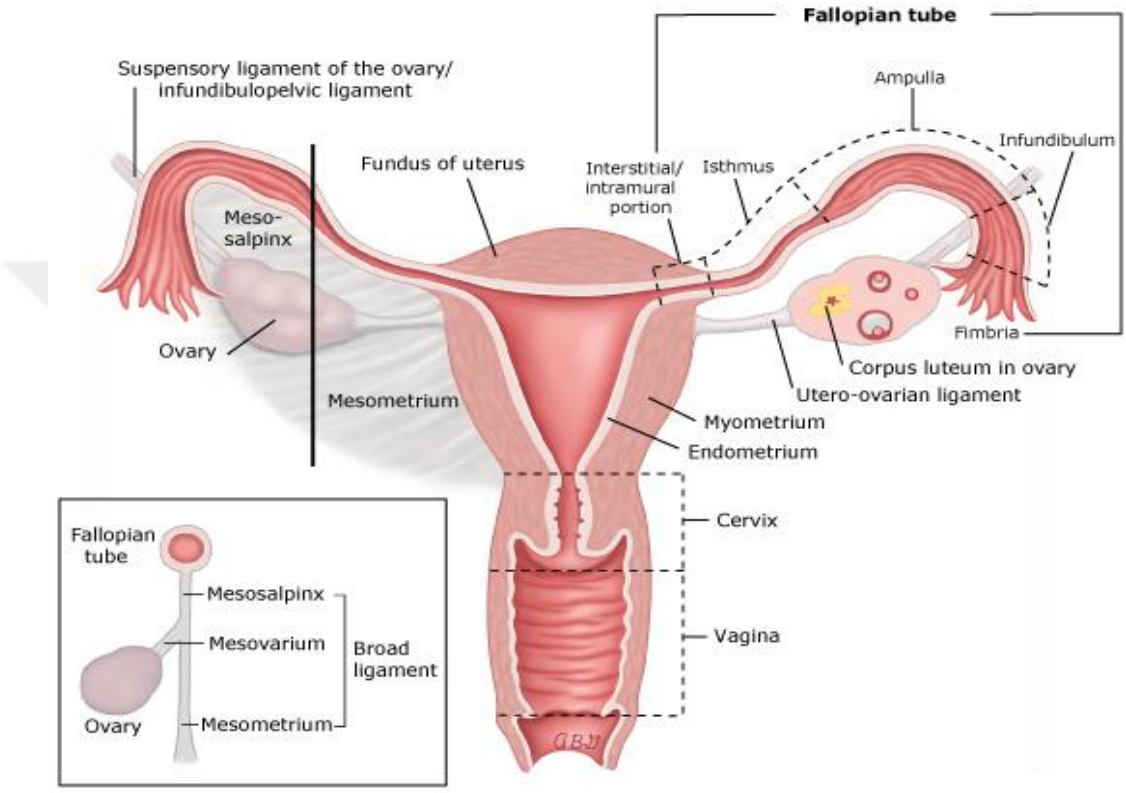
Servikal kanserler tümör biyolojisi olarak iyi tanımlanmıştır. Predispozan faktörler ve çevrenin etkileşimi ile neoplazik evrelerin progresyonu preinvaziv süreçlerden geçmektedir. Serviksin transformasyon zonunun onkojenik HPV subtipleri ile enfekte olması sonucunda karsinogenez mekanizması başlar. İlk enfeksiyondan invaziv kanser gelişmesi ortalama 15 yıldır (8).

Kansere ilerleme sürecinde hücre döngüsü bozuklukları olan hastalar risk altındadır. Bazı çalışmalarda, DNA sentezi ve onarımında önemli rol oynayan B12 vitamini ve folat eksikliği urasilin DNA'ya yanlış bağlanmasına neden olarak DNA kırılma onarım bozukluğuna yol açar. Folatın HPV'nin servikal hücrelerin DNA'sına girmesini önlediği ve böylece genomik stabiliteyi koruduğu düşünülmektedir (9). Serviks kanseri gelişiminde HPV en önemli faktör olmakla beraber bu süreçte kofaktörler de rol oynar. Folat ve vitamin B12 konsantrasyonu, DNA metilasyonu ve nükleotid sentezinde rol oynadıklarından karsinojenez ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. B12 vitamini ve folatın hücre döngüsündeki önemini prekanseröz lezyonlarda araştıran çalışmalarda değişken sonuçlar bildirilmiştir. Bu mikrobesinlerin serviks kanserinin gelişimindeki rolü hala tartışmalıdır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Biz de bu çalışmamızla B12 vitamini ve folatın servikal premalign lezyonlarla herhangi bir ilişkisi olup olmadığını araştırarak literatüre katkı sağlamayı hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKS

Kadın üst genital sistemini serviks, uterin korpus, fallop tüpleri ve yumurtalıklar oluşturur (10).

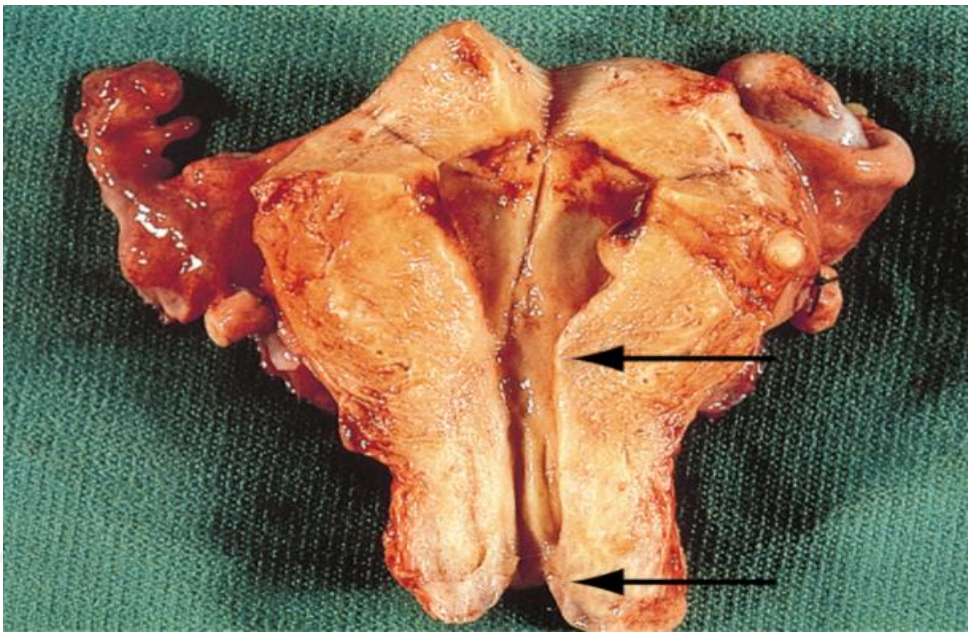


Şekil 1: Kadın Genital Sistem Organları (10)

2.1.1. Serviks Anatomisi

Serviks, endometrial kavite ile vajina arasında yer alan yaklaşık 3-5 cm uzunluğunda ve 2-3 cm çapında olan fuziform şeklinde fibromüsküler bir yapıdır. Prepubertal serviks uterus korpusunun iki katı uzunluğundadır ancak bu oran yaşla birlikte tersine döner. Serviksin uzunluğu ve çapı yaş, menopoz, hormonal durum, pariteye göre değişiklik gösterir. Nullipar ve doğum yapmış kadının servikal muayenesi de farklıdır. Genellikle eksternal servikal os nullipar kadınlarda küçük, yuvarlak ve santral iken doğum yapmışlarda enine uzanan ince yırtıklarla yayvan bir açıklık (emmet yırtığı) şeklindedir (10). Serviksin üstte kalan kısmı 'Portio Supravajinalis(endoserviks)', bunun altında vajina içerisinde kalan bölümü ise

‘Portio Vajinalis (ekzoserviks)’ olarak adlandırılır. Portio vaginalis, spekulum yerleştirildiğinde görülen bölümdür ve vajene eksternal os ile açılır. Portio vaginalis ile vajen duvarı arasında kalan çepeçevre olan çıkmazlara ise ‘vajinal forniks’ denir. Serviksin içerisinden eksternal ve internal servikal osların iki ayrı ucunu oluşturduğu, yaklaşık 3 cm uzunluğunda, 2-3 mm genişliğinde endoservikal kanal geçmektedir. Bu kanalın içindeki mukozal çıkıntılar ise ‘plica palmata’ adını alır (11).



Şekil 2: Serviks internal ve eksternal os (11)

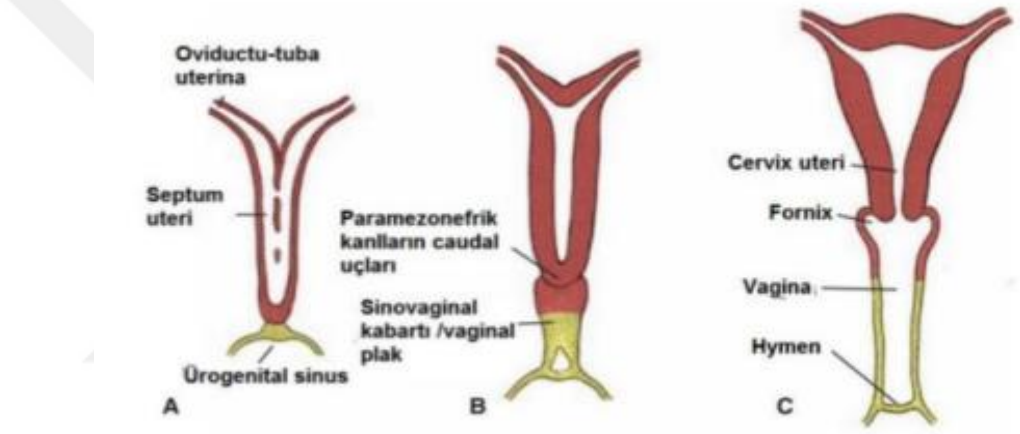
Serviks, anteriorda mesane posteriorda rektumla komşudur. Supravajinal serviksin posteriorundaki periton Douglus(rektouterin) boşluğunu oluşturur. Serviks uterosakral ve kardinal bağlar tarafından desteklenir. Üreter, damar ve lenfatikler parametrium ile kardinal ligament içerisinde yer alır (12). Serviks, arteria uterina’nın desenden dalı ve arteria vaginalis tarafından beslenir. Venöz drenaj arterial sisteme paralel vena uterina’ya dökülür. Lenfatik drenajı ise iki grup lenf bezlerinden sağlanır. Primer grubu parametrial, paraservikal, obturator, internal iliak, eksternal iliak ve sakral lenf bezleri oluştururken; sekonder grup lenf bezlerini inguinal, paraaortik ve kommon iliak lenf bezleri oluşturur. Lenfatik drenajın bu özelliği serviks kanserinin yayılımı ve tedavi planlanmasında önemlidir. Sempatik ve parasempatik otonom sinir sistemi yönetiminde rol oynar.

Sinirler her iki taraftan üst servikse girer ve Frankenhauser pleksus

oluşturur. Endoservikste yoğun duyu uçları bulunurken, ektoservikste çok bulunmaz. Bu yüzden servikal biyopsi ve krioterapi uygulamalarında anestezi ihtiyacı olmaz (13).

2.1.2. Serviks Histolojisi ve Embriyolojisi

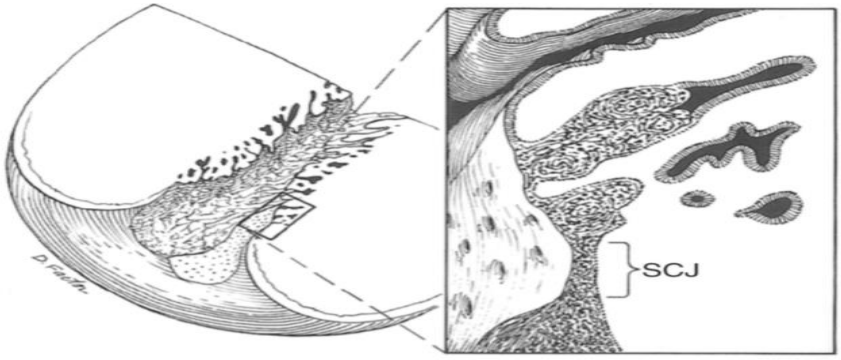
Kadın genital organları müllerian kanal (paramezonefrik) ve ürogenital sinüsten meydana gelir. Fertilizasyondan sonraki yaklaşık 54. günde müllerian kanallar birleşerek uterus serviks, fallop tüpleri ve üst vajenin öncülü olan uterovajinal kanal oluşur. Genital kanalın distal kısmı (vajen, üretra, bartholin) ürogenital sinüsten meydana gelir ve uterus son şekline 20. haftada ulaşır (14).



Şekil 3: Genital sistemin embriyolojik gelişimi (14)

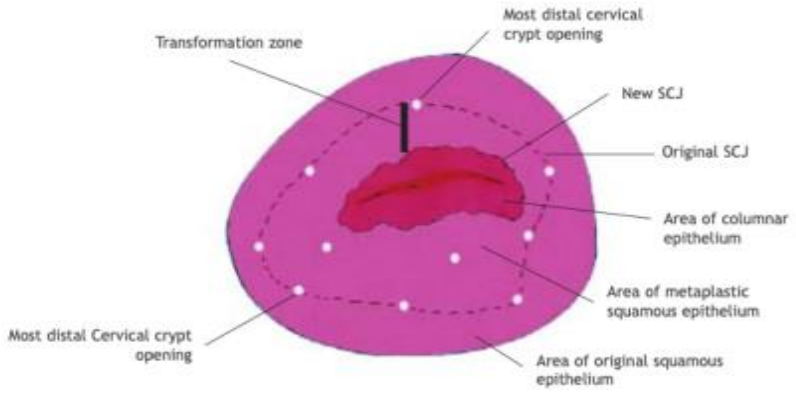
Kolumnar epitelle döşeli müller kanalı ile ürogenital sinüsün birleşiminden sonra gebeliğin 16. haftasında vajen ve serviksteki kolumnar epitel skuamöz epitele dönüşür. Oluşan kolumnar epitel ile skuamöz epitel hattı skuamokolumnar bileşke(SKB) ismini alır. Bu orijinal SKB prepubertal döneme kadar serviksin daha distalindedir. Pubertal dönemle birlikte östrojen seviyesinde yükselme, vajina florasının değişmesi, Laktobasillus hakimiyeti ile pH'nın asidik olması nedeniyle skuamöz metaplazi meydana gelir ve bu sınır sefalik yöne doğru yer değiştirir. Fonksiyonel veya fizyolojik SKB adını alan bu yeni sınır ile orijinal SKB arasındaki dinamik ara yüze transformasyon zonu (TZ) denir. TZ; HPV'nin yerleştiği, servikal kanserin ve preinvaziv lezyonların çoğunluğunun (Yaklaşık

%90'ı) geliştiği yerdir bu yüzden klinik açıdan önemlidir (15,16).



Şekil 4: Skuamokolumnar Bileşke (15)

Yaş, hormon, gebelik, ergenlik , menapoz gibi durumlarda SKB'nin osa olan uzaklığı değişir. Reprodüktif dönemde (gebelikte, KOK kullananlarda) artan östrojen nedeniyle serviks büyür ve uzar, kolumnar epitel dışa doğru büyür böylece SKB ostan uzaklaşır. Eksternal os çevresinde soluk pembe alan içerisinde parlak kırmızı olarak kendini gösterir. Ektropıon denilen bu durum fizyolojiktir. Menopozda veya uzamış laktasyonda ise serviks küçülür, TZ endoservikal kanala doğru ilerler. Kolposkopi yaparken bu bölgeye dikkat edilmelidir. TZ' nun mitotik aktivitesi fazla olduğu için karsinojenik ve mutojenik ajanlara açıktır. Onkojenik HPV'nin TZ'deki immatür epitelleri persistan enfeksiyonu sonucu atipik metaplazik gelişim görülür. Bunların bir kısmı normale dönerken bir kısmı da kontrolsüz çoğalarak invaziv kansere dönüşür (17).



Şekil 5: TZ bölgesinin iç ve dış sınırları (16)

2.2. Serviksin Premalign Lezyonları

Serviksin premalign skuamöz değişiklikleri hafif, orta, şiddetli servikal displazi olarak sınıflandırılmıştır. Bethesda sistemi 1988' de yeni bir terminoloji sistemi olarak daha sonra 1991, 2001 ve 2014' de revize edilerek tanıtıldı (18,19). Sitolojik bulgular (PAPs testinde) 'Skuamöz intaepitelyal lezyon (SIL)', histolojik bulgular (biyopsi materyalinde) ise 'Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)' olarak adlandırılmış, lezyonların derecesine göre de CIN üç gruba ayrılmıştır. Buna göre:

- CIN 1; epitelin alt üçte birlik kısmında hafif atipik hücresel değişiklikler
- CIN 2; epitelin alt üçte ikilik kısmında orta derecede hücresel atipi varlığı
- CIN 3; epitelin üçte ikisinden fazlasında ciddi hücresel atipik değişiklikler

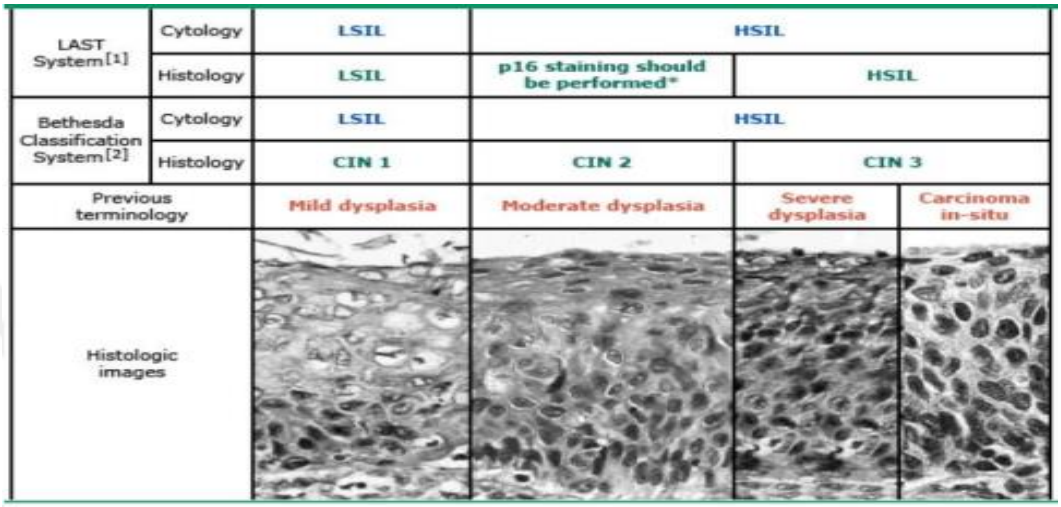
CIN 2' nin tanı koymada tekrarlanabilirliği düşük olduğundan CIN 2 ve CIN 3 genellikle birlikte sınıflandırılır. Serviksin skuamöz epitelinde tanımlanan bu neoplastik süreç, kolumnar epitelde gösterilemediğinden kolumnar epitelle ilgili histolojik anormallikler AIS(Adenokarsinoma in Situ) veya adenokarsinoma olarak adlandırılır.

Tablo 1: Bethesda Sistemi 2014 Epitel Hücre Anomalileri (19)

Skuamöz hücreler	Glandüler hücreler
Atipik skuamöz hücreler -Önemi belirsiz (ASCUS) -HSIL şüphesi (ASC-H)	Atipik -endoservikal -endometrial -kökeni belirlenemeyen(AGC-NOS)
Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon-LSIL HPV/hafif displazi/CIN1	Atipik endoservikal hücreler neoplazi lehine
Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon-HSIL Orta ve şiddetlii displazi CIS/CIN2/CIN3	Glandüler hücreler neoplazi lehine(AGC-FN)
Skuamöz hücre karsinom (SCC)	Endoservikal insitu adenokarsinom(AIS)
	Adenokarsinom

2012' de "the College of American Pathology" ve "the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology" tarafından "Alt Anogenital Skuamöz Terminolojisi(LAST)" projesinde HPV ilişkili skuamöz lezyonları tanımlamak için kullanılan terminolojide değişiklikler yayınlanmıştır (20). Burada histolojik ve sitolojik bulgular aynı terminoji ile sınıflandırılmıştır:

- CIN 1; düşük dereceli servikal intarepitelyal lezyon (LSIL)
- CIN 2; CIN 1 ve CIN 3 karışımı lezyonlar p16 ile immün boyanma paternine göre: boyanma göstermeyen lezyonlar LSIL
  boyananlar yüksek dereceli servikal intaepitelyal lezyon (HSIL)
- CIN 3; HSIL olarak adlandırıldı.



Şekil 6: Servikal intraepitelyal neoplazinin terminolojisi ve histolojisi (20)

2.2.1 Servikal Premalign Lezyonların ve Serviks Kanserinin İnsidansı

Serviks kanseri insidansı giderek azalmakla beraber hala jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli bir sebebidir (1). GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya çapında tahmini 604.127 yeni vaka ve 341.831 ölümle, en sık teşhis edilen dördüncü kanser ve kadınlarda kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir (2). Dünya genelinde görülen en sık jinekolojik kanser olan serviks kanseri kadın kanserlerin %6,6' sını oluşturur. Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri %90' ın üzerinde ölümcül seyretmektedir. Serviks kanserinin yaşam boyu gelişme riski %0.6'dır (21).

Amerika Birleşik Devletleri' nde her yıl yaklaşık 14.500 yeni invaziv serviks kanseri ve buna bağlı 4300 ölüm meydana gelmektedir. Serviks kanseri, Amerika Birleşik Devletleri' ndeki jinekolojik kanserler arasında en yaygın üçüncü kanser teşhisi ve ölüm sebebidir (22). Türkiye' de ise GLOBOCAN 2020 verilerine göre her yıl 2532 yeni vaka ve 1245 ölüm bildirilmiştir (23). Yaşam

boyu serviks kanserine yakalanma riski %0.55, mortalite hızı ise 2/100.000' dir. Saptanan vakaların %55'i ileri evrededir ve 5 yıllık sağkalım %62' dir. Uygun tarama protokolleri ve profilaktik aşılama ile serviks kanseri elimine edilebilen bir malignitedir. Taramada birincil hedef servikal lezyonları preinvaziv dönemde yakalayıp tedavi ederek, kansere ilerlemesini önlemektir (3). Tahmini yıllık CIN 1 saptanma insidansı %4 iken CIN 2 ve 3 için bu oran %5' dir (24). Yüksek dereceli lezyonlara ortalama 25- 35 yaş aralığında tanı konulurken, invaziv kansere genellikle 40 yaş sonrası ve yüksek dereceli bir lezyondan ortalama 8-13 yıl sonra tanı konulur. CIN 1' de invaziv servikal kansere dönüşüm %1 iken, CIN 2 ve 3' de bu oran daha yüksektir.

2.2.2. Servikal Premalign Lezyonların Risk Faktörleri

Servikal prekanser ve kanserin başlıca sebebi olan HPV enfeksiyonu servikal lezyonların %99.7' sinde gösterilmiştir. HPV; servikal neoplazi gelişimi için gereklidir ancak HPV ile enfekte hastaların çoğunda yüksek dereceli servikal lezyonlar veya kanser gelişmediğinden, HPV tek başına bu bozukluklara neden olmak için yeterli değildir (25).

Serviks kanseri ve preinvaziv lezyonların risk faktörleri aşağıda verilmiştir:

• Sigara (Aktif sigara içiciliği skuamoz hücreli kanser riskini arttırmakta; ama adenokanserler için risk oluşturmamaktadır.)

• Erken yaşta cinsel ilişki (<16)

• Multiple cinsel partner

• Yüksek riskli cinsel partner

• Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Chlamydia trachomatis, Herpes Simpleks Virüs)

• Erkek cinsel partnerin sünnetli olmaması

• İmmün yetmezlik (HIV enfeksiyonu,organ nakli)

• Multiparite

• İlk doğumda erken yaş

• Düşük sosyo-ekonomik durum

• Vulvar vajinal skuamöz intraepitelyal neoplazi veya kanser öyküsü

• OKS kullanımı (5 yıl ve daha fazla OKS kullanımı serviks kanseri riskini arttırır, bırakıldıktan sonra ise riks azalır ve 10 yıl sonra hiç kullanmayanlarla aynı seviyeye gelir.)

• Düşük sıklıkta bariyer yöntem (kondom) kullanımı

• Genetik sebepler

• Hispanik olmayan siyah ırk (Yapılan çalışmalarda adenokanserler sıklıkla beyaz ırkta, evlilerde ve genç yaşlarda görülmüştür.)

• Obezite (Obezitenin adenokanserlerle olan ilişkisi skuamöz hücreli kansere göre daha belirgin olup adenokanserlerin vücut kitle indeksi (BMI) > 30 olanlarda BMI< 25 olanlara göre daha fazla bulunmuştur.)

• Yetersiz beslenme: Diyetin rahim ağzı kanserini önleyebileceğini kanıtlayacak hiçbir spesfik ve yeterli kanıt yoktur. Ancak, beslenme durumu servikal intraepitelyal neoplazi için hem HPV enfeksiyonlarını hem HPV kalıcılığını ve ilerlemesini etkileyebilecek önemli bir kofaktördür (26). Vitamin C, beta karoten ve folat eksikliğinin serviks kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır. Vitamin C epiteliyal dokuları karsinojenlere karşı korur. Folik asit eksikliğinin, HPV etkisiyle servikal kanser gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, A ve C vitamini, beta-alfa karoten, likopen, lutein zeaksantin ve kiyopitoksantin plazma düzeylerinin artması, kalıcı HPV enfeksiyon oluşumunu önleyerek, servikal lezyonların gelişimine engel olduğu gösterilmiştir (27).

Tüm bu risk faktörleri ya direkt olarak HPV' ye maruziyeti arttırarak ya da HPV'nin konak hücredeki kalıcılığını kolaylaştırarak serviks kanseri sıklığını etkilemektedir (6,28).

2.2.3. İnsan Papillomavirüsü (HPV)

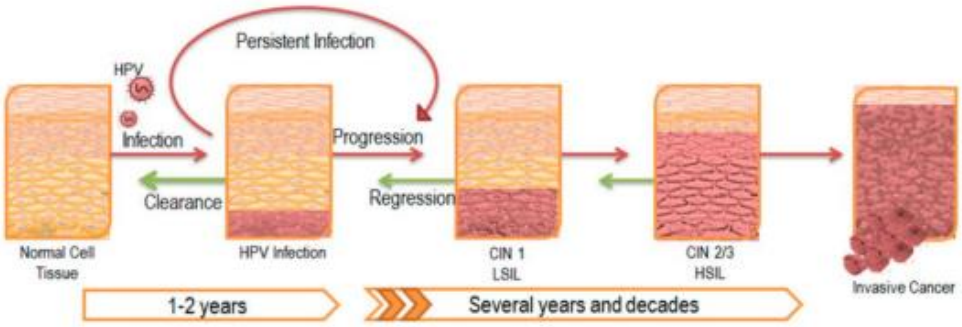
Papillomavirüsler, Papillomaviridae ailesinin Papillomavirüs cinsini oluşturan çift sarmallı DNA virüsleridir. HPV' ler, L1 ve L2 adında iki kapsülleyici yapısal protein içeren sekiz geni kodlayan, sekiz kilobazlık dairesel genomlu, küçük, zarfsız, kapsid içeren virüslerdir. Virüsün genomda patojenitede rol oynayan erken proteinleri kodlayan E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 erken genleri ile

kapsid proteinlerini kodlayan L1 ve L2 gen bölgeleri bulunmaktadır. Aynı zamanda fonksiyonel olarak aktif olmayan uzun kontrol bölgesi vardır (29). Viral integrasyon tipik olarak E1 ve E2 bölgelerinde olurken E6 proteini hücresel p53 proteinine, E7 proteininin ise retinoblastom proteinine bağlanır ve viral onkonogenez mekanizmasında görev alır. Yeni tip bir HPV için tüm genomun kodlanması ve E6, E7 ve L1 bölgelerindeki nükleotid zincirinin önceki tiplerinkiyle %10' dan fazla farklı özellik göstermesi gerekir. %2- %10 arası benzerlik olması farklılığı, %2' den az benzerlik olması ise varyantı tanımlar. Sınıflandırma DNA içeriğine göre yapılır. 100' den fazla HPV türü bulunur fakat yaklaşık 40 tip anogenital epitel için spesifiktir ve malign değişime sebep olabilecek değişen özelliklere sahiptir (30). HPV tipi, enfeksiyonun klinik belirtilerini ve virüsün onkojenik özelliğini belirler (Tablo1) (31). HPV 6 ve 11, düşük dereceli lezyonların yaklaşık %10' unu, kondilomatöz genital siğillerin %90' ını oluşturur. 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tiplerinin yüksek dereceli lezyonlar (CIN 2, 3) ile güçlü bir ilişkisi mevcuttur ve bunlar invaziv kansere progrese olabilir; fakat düşük dereceli lezyonlar ile ilişkili de olabilirler. HPV 16 ve 18, CIN 3 ve üzeri lezyonları geliştirme riski en yüksek olan tiplerdir, düşük dereceli lezyonların %25' ini, yüksek dereceli lezyonların ise %50- 60' ını ve tüm serviks kanserlerinin %70' ini oluştururlar. İki yıllık kümülatif CIN 3 ve üzeri lezyon gelişme riski, HPV 16 enfeksiyonu olan hastalarda diğer yüksek riskli HPV tiplerine sahip olanlardan daha fazladır (%8- 10'a karşı %30- 40). HPV 18' in ise orantısız olarak yüksek kanser riski mevcuttur (32, 33). Serviks kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktör HPV' nin alt tipi ile kalıcılığıdır. Ancak çevresel faktörler ve immünolojik etkilerin de rolü bulunmaktadır. Sinirler her iki taraftan üst servikse girer ve Frankenhauser pleksus oluşturur. Endoservikste yoğun duyu uçları bulunurken, ektoservikste çok bulunmaz. Bu yüzden servikal biyopsi ve krioterapi uygulamalarında anestezi ihtiyacı olmaz (13).

Tablo 2:HPV' nin serviks kanserine neden olan yüksek ve düşük riskli türleri (31)

Yüksek riskli (onkojenik veya kanserle ilişkili) türler
Yaygın tipler: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Düşük riskli (onkojenik olmayan) tipler
Yaygın tipler: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Genital HPV enfeksiyonlarının çoğu cinsel yol ile bulaşır. Cinsel olarak aktif hastaların en az %75- 80' i 50 yaşına kadar bir genital HPV enfeksiyonu ile karşılaşır (33). Risk, yaşam boyu cinsel partner sayısı ile ilişkilidir, fakat tek partneri olanlarda bile nispeten yüksektir (%4- 20). Yakın dönemde cinsel olarak inaktif kadınlarda da yüksek riskli HPV bulaşı olabileceğini gösteren araştırmalar mevcuttur. Özellikle vaginal tampon, parmakla penetrasyon gibi nedenlerle genital bölgede, genellikle düşük riskli HPV tipleri saptanabilir. Vertikal geçiş ile de bulaş olabilir. HPV pozitif anne intrauterin veya perinatal dönemde bebeğe enfeksiyonu bulaştırabilir. Cinsel ilişki yaşamamışlarda otoinokülasyon, heteroinokülasyon ve fomitler aracılığıyla horizontal geçiş olur. Otoinokülasyon ve heteroinokülasyonda HPV öpücük veya parmak teması ile bulaşabilir. Ayrıca enfekte anne, baba ve bakıcılar alt bakımı sırasında bu enfeksiyonu çocuklarına bulaştırabilmektedir. Fomitler aracılığı ile olan enfeksiyonlarda ise etken yüzme havuzlarından, batı tipi tuvaletlerden, banyo yüzey ve oturaklarından, iyi dezenfekte edilmeyen transvaginal ultrasonografi probundan veya kolposkopi cihazlarından alınabilir (34). Çoğu HPV enfeksiyonu geçicidir ve gençlerde görülür. Yeni HPV enfeksiyonlarının yüzde 50' den fazlası 6-18 ayda, yüzde 80- 90' ı 2- 5 yıl içinde temizlenir. HPV' nin kalıcılığı ileri yaş, enfeksiyon süresi, yüksek onkojenik HPV alt tipi ile ilişkilidir (35).



Şekil 7: HPV enfeksiyonunun gelişimi (36)

Epitel enfekte olduğunda epiteliyotropik olan HPV virüsü sitoplazmada kalabilir ya da konak genomuna entegre olabilir. Epizomal entegrasyon olmazsa düşük dereceli lezyon görülür, genoma entegre olursa yüksek dereceli lezyonlar ve kanser gelişebilir (37). HPV sadece insanları enfekte eder. Özellikle enfekte etmek için bazal hücreye veya benzeri immatür skuamöz hücrelere ihtiyaç duyar. Hücreye girdikten sonra latent enfeksiyon dönemine girer ve hücre nükleusunda, epizom adı verilen az sayıda, serbest, sirküler formda HPV genomu kalır. Bu dönemde histolojik olarak bulgu olmaz. Ardından prodüktif subklinik enfeksiyon dönemine geçerek host kromozomundan bağımsız bazal hücreden yüzeye doğru hücre çoğalması başlar. Bu süreçte alınan sitolojik örneklerdeki değişiklikler genellikle matür 22 intermediyer ve süperfisiyal hücrelerde olur. Bu LSIL'de görülen hücresel değişiklikler binükleasyon, geniş ve hiperkromatik nükleus, koilositik değişikliklerdir. Sonra host kromozomuna entegre olan, sıkı kovalent bağlarla bağlanan HPV, E6 ve E7 proteinleri sayesinde p53 ve Rb üzerinden hücreyi malign transformasyona uğrama konusunda savunmasız bırakmaktadır. Nükleus büyük ve hiperkromatik, sitoplazma küçülmüş ve nükleus/sitoplazma oranı belirgin azalmıştır. HPV ile ilişkili lezyonların malign transformasyona uğramalarındaki en önemlisi E6 ve E7 proteinleridir. Çünkü bunlar hücre proliferasyonunu ve diferensiyasyonunu değiştirebilme yeteneğine sahiptir (38). HPV enfeksiyonu sonrası genellikle HPV dokudan klirens olur (Transient enfeksiyon). Latent dönem ve subklinik dönemde bu rezolüsyon daha fazla olur ancak yüksek dereceli enfeksiyonlar da gerileyebilir.

2.2.4. Serviks Kanserinin Önlenmesi

Serviks kanseri teorik olarak önlenebilir, elimine edilebilir bir hastalıktır. Primer korunma için aşı, sekonder korunma için tarama programları mevcuttur ve tersiyer korunma için de preinvaziv lezyonların tedavisi yapılır (39).

2.2.4.1. Primer Korunma: HPV Aşısı

Servikal neoplazilerin gelişmesinde HPV gereklidir bu yüzden primer korumadaki en önemli adımlardan birincisi buna karşı profilaktik aşı geliştirmekti. HPV aşıları, virüs benzeri partiküller içeren (DNA içermeyen boş kapsit), HPV' ye karşı antikor oluşmasını ve uzun süreli HPV bağışıklığı sağlamaktadır. Aşılar HPV' nin L1- L2 kapsid proteinlerine karşı üretilmiştir. Bu aşılar etkisini HPV' nin bazal hücrelere bağlanmasına engel olarak gösterir.

Günümüzde 3 çeşit HPV aşısı vardır:

- Bivalan(İkili) aşı Cervarix (GlaxoSmithKline, Middlesex, UK): HPV 16 ve 18 için VLP' ler (virüs like protein) içerir. İngiltere'de onaylanmıştır.
- Kuadrivalan(Dörtlü) aşı Gardasil (Merck, NJ, USA): HPV 6, 11, 16, 18 için VLP' ler içerir. 2006 yılında FDA onayı almıştır.
- Nonavalan(Dokuzlu) aşı Gardasil-9 (Merck, NJ, USA): HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 için VLP' ler içerir. 2016 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Türkiye' de 2007 Ocak ayında dörtlü aşı, 2007 Aralık ayında bivalan aşı ruhsatlandırılmıştır (40). Klinik çalışmalara göre hem bivalan hemde quadrivalan aşılar 15- 26 yaş arasındaki kadınlara CIN 2, CIN 3 veya HPV 16- 18 in neden olduğu insitu adenokarsinomlara karşı korumada çok etkilidir. Aşılama zamanında, HPV 16 ve 18 için DNA negatif olan ve üç dozuda yaptıran popülasyonda aşının etkinliği %100 saptanmıştır (41). Bu korumanın aşılama sonrası 6,4 yıla kadar sürdüğü bulunmuştur. HPV 16-18 için seropozitif ancak DNA negatif olan küçük bir grupta etkinliği yine %100 saptanmıştır (42). FDA Gardasil-9 için 9- 45 yaş arasındaki kadın ve erkekleri de içerecek şekilde önerilen endikasyonu genişletti. 2007' de Amerika Kanser Topluluğu' nun çıkardığı klinik kılavuzlara göre; 9- 18 yaş arasında ideal olarak da 11- 12 yaşındaki kız

çocuklarına rutin HPV aşılaması tavsiye edilmektedir. 19- 26 yaş arasında yeterli bilgi yoktur. 26 yaşından sonra büyük olasılıkla etkenle karşılaşılmış olacağından birçok kaynak tarafından önerilmez ancak aşılama kararı bireysel olmalıdır (43). Amerika Birleşik Devletleri'nde, HPV aşısı 45 yaşına kadar onaylanmıştır. Aşı uygulaması 15 yaşından önce başlananlarda 0 ve 6. Aylarda 2 doz şeklinde, 15 yaş ve üstü başlananlarda 0, 2 ve 6. Aylarda 3 doz şeklinde yapılır. Öncesi ve sonrasında serolojik veya HPV DNA testleri, gebelik testi önerilmez. Aşıdan sonra da servikal taramaya devam edilmelidir (44).

2.2.4.2. Sekonder Korunma

Servikal lezyon için tarama ilk kez 1927' de Babas tarafından ortaya atılmış ve etkili bir kitle tarama testi olan Pap testi 1940' larda George Papanicolaou tarafından bulunmuştur. 1950' li yıllarda kullanılmaya başlanılan konvansiyonel yöntemler yerini son 10 yıldır likid (sıvı) aracılıklı sistemlere bıraktı. Sitoloji örnekleri serviksten spatula ve endoservikal fırça ile transformasyon zonunu da içine alacak şekilde ektoserviksten ve endoservikal kanalın dış yüzeyinden alınmalıdır. Sitoloji örnekleri geleneksel yöntemde (konvansiyonel test) hızlıca bir lam üzerine yayılıp sabitlendikten sonra incelenir. Sıvı bazlı sitolojide ise numune hazır sıvı bazlı kitlerin içerisine alınır. Laboratuvarda santrifüj edildikten sonra lama alınarak gözlemlenir.

Smear ile tarama başlangıcından itibaren %70 gibi bir tarama oranına ulaştıktan sonra tüm dünyada invaziv kanserin azaldığını gösteren birçok araştırma vardır. Ayrıca %97 gibi yüksek bir spesifite ve düşük yalancı pozitifliğe sahiptir ve tek uygulamanın maliyeti etkindir (45).

Smearlerin %10- 20 kadarında numunede endoservikal hücrelerin olmaması yetersiz numune olarak yorumlanır. Bu yetersiz sonuçlar labaratuvar hatası, numune alınımındaki yanlışlıklar ve laboratuar kaynaklı yetersizlikler sebebiyledir. Pap smear örneğinin yayılmasında geçen sürede hücreler %80 kaybedilir. Lamda anormal hücre varlığında ortamdaki inflamatuar debris, mukus, kan gibi kontaminasyonlar veya yaymanın kalın olması ile havada kurumasına

sekonder artefaktlar test sonuçlarının yanlış yorumlanmasına sebep olabilir (46).

Smear için alınan numune lama yayılmadan içinde tamponlanmış alkol olan kapta karıştırılır. Özel bir hücre filtre sistemi ile mukus, kan ve ölü hücreler filtrelenir. Filtrelenen hücreler lama yayılır. Bu yöntemle servikal hücrelerin daha kolay tespit edilip incelenmesi sağlanır. Thin Prep yöntemi ile elde edilen Pap smear testi sonuçlarında hatalı negatiflik oranı %4 saptanmıştır (47). Çalışmalarda sıvı bazlı sitoloji kullanılarak tanısal serviks hücrelerinin daha fazla elde edildiği ve bu hazırlanan örneklerde kan, mukus gibi artefaktlara daha az rastlandığı, yetersizlik oranının azaldığı, HSIL ve LSIL vakalarında yüksek duyarlılık olduğu düşünülmektedir (48).

Yanlış negatif oranını azaltmak için uygulamada dikkat edilmesi gerekenler:

- Hastanın vajinal kanaması olmamalı
- Menstrüel siklusun proliferatif fazında örnek alınmalı (son adet tarihinden 10- 18 gün sonra)
- Spekulum uygulamasında lubrikan kullanılmamalı
- Postmenopozal hastalarda endoservikal fırça (cyto-brush) kullanılmalı (TZ daha yukarı olduğundan)
- Smeari fikse etmek için %95‘ lik alkol tercih edilmeli
- Hızlı fiksasyon sağlanmalı
- Smear alınmadan 48 saat önce koit, vajinal duş yapılmamalı
- 7 gün önceden vajinal ovüller bırakılmalıdır (49).

Tarama için servikal sitoloji (PAP smear test), HPV testi veya her ikisi (ko-test) kullanılır. Pap smear testin spesifitesi HPV testten daha yüksektir (%92- 97) ancak sensitivitesi düşüktür (%53- 96). Ayrıca HPV testin pozitif prediktif değeri % 23, Pap smear testin pozitif prediktif değeri ise % 4’ dür (50). Yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve HPV enfeksiyonunun kalıcılığı serviks kanserinin temel sebebidir. Günümüzde sistematik servikal sitolojik tarama programı ile erken evre lezyonlarda artış görülmesine rağmen serviks kanserine bağlı ölümlerin %70

azalacağı düşünülmektedir (51). Taramada hasta seçimi, hangi testin kullanılacağı ve ne sıklıkta yapılacağı konusunda tartışmalar vardır.

Tarama türleri ve sıklık:

• **Tek başına Pap testi**; üç yılda bir

• **Tek başına HPV testi**; beş yılda bir

• **Birlikte test**; beş yılda bir tarama önerilir.

Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü' nün (USPSTF) dört randomize çalışmayı kapsayan bir araştırması, tek başına Pap testi ile birlikte test karşılaştırıldığında, çalışma metodolojisinde (kolposkopi) farklılıklar olmasına rağmen, benzer sayıda kanser vakası saptadı (52).

• **Refleks HPV testi(triyaj HPV testi):** Sitolojisi ASCUS pozitif gelirse

• **Tek yaşam boyu tarama:** Dünya Sağlık Örgütü yönergeleri, yaşamda bir kez bile taramanın yararlı olduğunu ve aralıkların mevcut kaynaklara ve altyapıya göre olabileceğini belirtir; hedef yaş ve tarama sıklığı hakkındaki kararlar, yerel hastalık yüküne, maliyetlere, altyapıya bağlıdır ve ülkedeki karar vericilere bırakılmıştır (53). Yaşam boyunca devam eden tarama, tek bir taramaya göre daha duyarlıdır ancak tarama için en kritik yaşlar 30- 45 yaş arasıdır.

Serviks kanser tarama protokolleri yaş aralığına göre belirlenmektedir:

• **<21 yaş:** Cinsel aktiviteye başlama yaşına bakılmaksızın serviks kanseri taraması önerilmez (54).

• **21-29 yaş:** Üç yılda bir servikal sitoloji ile (2018 USPSTF) (55).

• **25-29 yaş:** Beş yılda bir birincil HPV testi (2020 Amerikan Kanser Derneği [ACS]) (54).

• **30-65 yaş:** Aşağıdaki stratejilerden herhangi birisi;

- Beş yılda bir HPV testi
- Beş yılda bir co-test (Pap ve HPV testi)
- Üç yılda bir Pap testi

2018 USPSTF önerileri bir yöntemi diğerine tercih etmezken, 2020 ACS önerileri birincil HPV testini tercih ediyor (54,55).

• **>65yaş**: Taramayı bırakma kararı hastanın önceki sonuçlarına, yaşam beklentisine ve ortak bir karar vermeye göre değişir.

Son 25 yıldır CIN 2 ve üzeri lezyon öyküsü yoksa ve yeterli tarama yapılmış ise 65 yaşında taramayı sonlandırma önerilir.

Yeterli tarama kriterleri (54)

-Son 10 yıl içinde iki ardışık negatif birincil HPV testi, son test 5 yıl içinde olmalı

- Son 10 yıl içinde iki ardışık negatif birleşik test , son test 5 yıl içinde olmalı

-Son 10 yılda arka arkaya üç negatif smear testi, son test 3 yıl içinde olmalı

En az 10 yıllık yaşam beklentisi olanlar için 74 yaşına kadar taramaya devam eden ülkeler de var. Ayrıca, sınırlı yaşam beklentisi olan kadınlarda serviks kanseri taraması erken sonlandırılabilir. Benign nedenlerle histerektomi yapılan ve son 20 yılda yüksek gradeli lezyon öyküsü olmayan hastalar taramadan çıkarılabilir. İmmün sistemi baskılanan hastalara ise tarama hayat boyu önerilmektedir.

HPV ile taramada;

• HPV 16 veya HPV 18 (+); kolposkopiye yönlendirilir. Mevcut veya gelecekte olması muhtemel servikal intraepitelyal neoplazinin göstergesidir.

• HPV 16 ve 18 dışı yüksek riskli HPV (+); Sitolojide anormal sonuç varsa hasta kolposkopiye refere edilir, sitoloji normal ise test 1 yıl sonra tekrarlanır. Yetersiz numune olarak sonuçlanmış ise 3 ay sonra test tekrarlanır.

Tablo3: Servikal Kanser Tarama Önerileri (56)

	ACOG	ASCCP	USPSTF
Sitoloji	3 yılda bir	3 yılda bir	3 yılda bir
Birleşik test	30-65 yaş 5yılda bir	30-65 yaş 5yılda bir	30-65 yaş 5yılda bir
Hpv test	> 25 yaş 3 yılda bir	> 25 yaş 3 yılda bir	30-65 yaş 5 yılda bir

2.2.4.3. Kolposkopi

İlk olarak 1925' de Hans Hinselman tarafından bulunmuştur. Kolposkopinin kelime anlamı vajina içine bakmaktır (colpo ve scope). Kolposkopi malign ve premalign epitel aramak için serviks, vajina ve vulvanın aydınlatılmış, büyütülmüş bir görüntüsünü kolposkop yardımıyla elde ettiğimiz tanı prosedürüdür. Transformasyon zonu, kan damarları, varsa lezyonlar, morfolojik olarak farklı bölgeler, asetik asit pozitif alanlar, iyot tutulumu olan alanlar değerlendirilir. Kolposkopi anormal sitoloji veya HPV testi varlığında veya serviksin anormal muayene bulgularını incelemede takip testi olarak kullanılmaktadır. Tek başına serviks kanseri taramasında kullanılması etkin sonuç vermemiştir (57). 86 makalenin değerlendirildiği bir metaanalize göre sensitivitesi %87- 99 saptanırken; spesifitesi ise %23- 87 aralığında saptanmıştır.

Kolposkopi endikasyonları şunları içerir: (58)

- Servikal sitoloji veya HPV testinin(16,18 pozitif) anormal sonuçları
- Palpe edilebilir veya görsel olarak anormal lezyon varlığı
- Servikal neoplaziyi refere edecek anormal bir test sonucu varlığı
- Bilinen lezyonların takibinde tedavi sonrası gözetimde
- Fetal hayatta DES(dietilstilbestrol) maruziyeti
- Sitolojik imkanı olmayan merkezlerde tanı/tedavi amaçlı
- Postkoital kanama (59)

Kolposkopinin kontrendikasyonları azdır ancak antikoagülasyon tedavisi gören, bilinen bir kanama bozukluğu olan, gebelik durumunda, servisit varlığında

veya immünsupresyon varsa dikkatli olunmalı, gerekirse ertelenmelidir.

Kolposkopik muayene: Hasta litotomi pozisyonunda iken serviks ve vajina parlak bir ışıkla ve ardından kolposkop ile gerekirse salin kullanılarak değerlendirilir. Solüsyon uygulanmadan önce erozyon, ülserasyon düzensiz sınırlı alanlar, lökoplaki, pigmente lezyonlar, egzofitik büyüme alanları gözlenmeli, not alınmalı ve biyopsi yapılmalıdır. Servikse %3- 5 oranında asetik asit uygulanır ve 30-60 saniyelik bir beklemenin ardından serviks tekrar incelenir. Asetik asit ile özellikle metaplastik ,displastik, HPV ile enfekte hücreler görünür hale gelir ve aseto-white adı verilen beyaz bir renk alır. Bu görünüm 3 dakika içinde solmaya başlar (60). Sonrasında anormal damarları daha net görebilmek için yeşil ışık muayenesi yapılabilir. Ardından servikse lügol solüsyonu uygulanır. Lugol glikojenden zengin dokuları koyu boyar. Anormal hücrelerde gikojen az olduğu için açık renk olarak boyanır. Böylelikle biyopsi alınacak alanlar daha net görünür hale gelir.

Kolposkopi sırasında dikkat edilmesi gereken anormallikler:

• Lökoplaki (Hiperkeratoz):

• Aseto-white epitel : Keskin sınırları olan lezyonların yüksek dereceli, yaygın soluk sınırları olan lezyonların ise düşük dereceli olma olasılığı daha yüksektir.

• Anormal görünümlü vasküler alanlar:

-Mozaik görünüm

-Punktat görünüm

-Atipik damarlar: kaba şekilli, düzensiz ve ani yön değişiklikleri gösteren geniş aralıklara sahip aniden sona eren , tirbuşon benzeri damar görüntüleri izlenir. Bu damar yapıları izlenildiğinde mutlaka biyopsi yapılmalıdır (61).

Yeterli bir kolposkopik muayene için transformasyon zonunun tamamı görüntülenmeli, skuamöz epitel , kolumnar epitel ve SKB tam olarak görülmelidir. Anormal görünen bölgelere servikse ulaşabilen uzun aletler ile biyopsi yapılır. Kevorkian biyopsi aleti en çok kullanılandır. Lokal ve oral anestezik maddeler

etkisizdirler .ASCCP tüm aseto-white alanlardan en az iki -dört adet biyopsi alınmasını önermektedir (62, 63) Kolposkopik muayenenin dökümantasyonu, skuamokolumnar bileşke ve görülen herhangi bir anormalliğin boyutu, spesifik niteliklerinin bir tanımını içermelidir. Ayrıca tüm lezyonların sınırları tam olarak izlenmeli ve lezyon biyopsileri anormal sitolojiyi açıklamalıdır.

Kolposkopik incelemede tüm SKB görüntülenemediğinde, ablatif tedavi düşünülüyorsa, atipik glandüler hücreler, HSIL, ASC-H durumunda endoservikal küretaj veya örnekleme yapılır. Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazisi olan hastaların yaklaşık yüzde 5- 15' i, sadece ECC örneği ile tespit edilebilmektedir. ECC glandüler karsinomda sıkça gözlenilen atlamalı lezyonlardan hücre örnekleyebilmektedir (64)

Kolposkopinin serviks kanserini saptamadaki gücü kolposkopiyi yapanın deneyimi ve eğitimi ile ilişkilidir. Sitolojik, kolposkopik ve histolojik bulguların uzlaştırılması, her hasta için bir tanı ve tedavi planı oluşturulmasında ve bu hastaların yakından takip edilmesinde önemlidir.

2.2.5. Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi

Servikal intraepitalyal neoplazilerin yönetimi ile ilgili ASCCP' nin ilk kılavuzu 2001' de yayınlanmış olup 2019' da yeniden düzenlenerek sonuçlara dayalı algoritmalardan risk bazlı yönetime geçildi. 2019 kılavuzununa göre premalignite ve malignite gelişimi için persiste eden HPV enfeksiyonu gereklidir (65). CIN' e yönelik iki ana yönetim; HPV testi, servikal sitoloji veya kolposkopi ile gözlem veya servikal transformasyon bölgesinin eksizyon veya ablasyonu ile tedavidir.

25- 65 yaş aralığında ve gebeliği, immünsupresyon durumu olmayan kadınlarda servikal premalign lezyonların yönetimi ASCCP 2019 kılavuzuna göre aşağıdaki gibidir: (CIN3+ lezyonlar üzerinden 5 yıllık risk hesaplaması yapılmıştır.)

- Anlık CIN 3+ riski> %60: hastaya kolposkopi yapılmadan eksizyonel işlemlerin yapıldığı hızlandırılmış tedavi uygulanmalıdır. HPV 16 pozitif sitolojisi HSIL olan hastalara ve HPV pozitif sitolojisi HSIL olan son 5 yılda tarama yapılmamış hastalara da hızlandırılmış tedavi uygulanmalıdır.

- Anlık CIN 3+ riski %25- 59: hızlandırılmış tedavi ya da kolposkopi tercih edilebilir. Seçilecek hasta profiline örnek olarak HSIL ve HPV pozitif olan hastalar, atipik skuamöz hücrelerin izlendiği HSIL' in dışlanamadığı ASC-H varlığında ve HPV negatif HSIL varlığında hızlandırılmış tedavi veya kolposkopi yapılabilir.

- Anlık CIN 3+ riski %4- 24: kolposkopi tercih edilmelidir. Bu sayede kolposkopide CIN 2 saptanan kadınlarda eksizyonel yaklaşımlara gerek kalmayabilir. Bu gruba ASCUS olup HPV pozitif hastalar, sitolojisi LSIL olup HPV pozitif hastalar ve HPV negatif ASC-H olguları dahil edilebilir. HPV 16 ve 18 pozitif hastalarda CIN 3 riski dışlanamadığından sitoloji normal olsa bile kolposkopi uygulanmalıdır.

- Anlık CIN 3+ riski <%4: takip önerilmektedir (63).

Atipik glandüler hücreler (AGC) veya AIS sitoloji sonuçları ile başvuran kadınlarda HPV sonucundan bağımsız olarak kolposkopi, 35 yaşından büyükse ek olarak endoservikal ve endometriyal örnekleme yapılmalıdır (65).

Bir hastanın kansere ilerleme riski, yaşları ve CIN derecesi ile ilişkilidir:

≥25 yaş:

*Yeni başlangıçlı CIN 1, ASC-US, LSIL veya atipik skuamöz hücrelere (ASC-H hariç) gözlem önerilir. Bu lezyonların yaklaşık yüzde 90' ı ya negatif olur ya da CIN 1 olarak kalır. Bir yıl içinde HPV testi ile takip yapılır. Uzun süreli takibin zor olabileceği hastalar, çocuk doğurmayı tamamlamış ve gelecekteki obstetrik komplikasyonlardan endişe duymayan bazı hastalarda ise tedavi uygulanabilir. Kalıcı CIN 1 (≥2 yıldır), takibe devam önerilir ancak tedavi de edilebilir.

*CIN 1 ve önceki HSIL, CIN 2 lezyonunda çoğunda önerilen tedavidir ancak takip de yapılabilir. Gelecekte çocuk sahibi olmayı isteyen ve eksizyonel bir prosedürden sonra olası erken doğum gibi olumsuz obstetrik sonuçlarla serviks kanserine ilerleme riskinden daha çok endişe duyan hastalar için takip yapılabilir.

*CIN 3 lezyonda ise eksizyon veya ablasyon ile tedavi gereklidir (63, 65).

<25 yaş:

*CIN 1 ve önceki lezyonları ASC-US, LSIL, ASC-H veya HSIL olan lezyonlar için tedaviden çok gözlem önerilir . Genç hastalarda geçici HPV enfeksiyonu yaygındır ve kansere ilerleme riski düşüktür; ayrıca tedavi olası olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Bu hastaların takibi önceki sitolojiye bağlıdır. ASC-US ve LSIL için bir yılda tekrar sitolojisi yapılır; ASC-H için tekrar sitolojisi bir ve iki yılda gerçekleştirilir; HSIL için ise bir ve iki yılda kolposkopi ve sitoloji yapılır (63).

*CIN 2' de tedavi veya gözlem önerilir. Çoğu hasta için tedaviden ziyade gözlem önerilir. Genç hastalarda, bu lezyonların yaklaşık yüzde 60' ı 24 aya kadar gerileyecektir ve serviks kanserine ilerleme riski, gelecekteki olası olumsuz obstetrik sonuçların riskinden daha düşüktür. Takip başlangıçta 6 ve 12 ayda sitoloji ve kolposkopiden oluşur.

*CIN 3 lezyonda ise eksizyon veya ablasyon ile tedavi önerilir. Serviks kanserinin doğrudan habercisi olduğu için gözlem kabul edilemez (66).

CIN 1 olan gebeler doğum sonrası kolposkopi ile yeniden değerlendirilir. İnvaziv serviks kanserinden şüphelenilmeyen CIN 2 ve 3 olan gebeler gebelikte 12-24 haftada bir kolposkopi ve sitoloji ile izlenebilir veya değerlendirme postpartuma ertelenebilir. Lezyonun görünümü kötüleşirse ya da sitoloji invaziv hastalığı düşündürürse biyopsi tekrarı önerilir. Küret ile endoservikal ve endometriyal örnekleme yapılmaz . Tedavi sadece invaziv hastalıktan şüpheleniliyorsa önerilir (63).

HPV aşısı adayı olanlarda servikal displazi ya da genital siğil öyküsü aşılama için kontrendikasyon değildir. Aşılamanın önceden var olan HPV enfeksiyonu ya da servikal neoplazide terapötik bir etkisi olmamasına rağmen, HPV aşılaması daha düşük bir CIN nüksü oranı ile ilişkilidir (67).

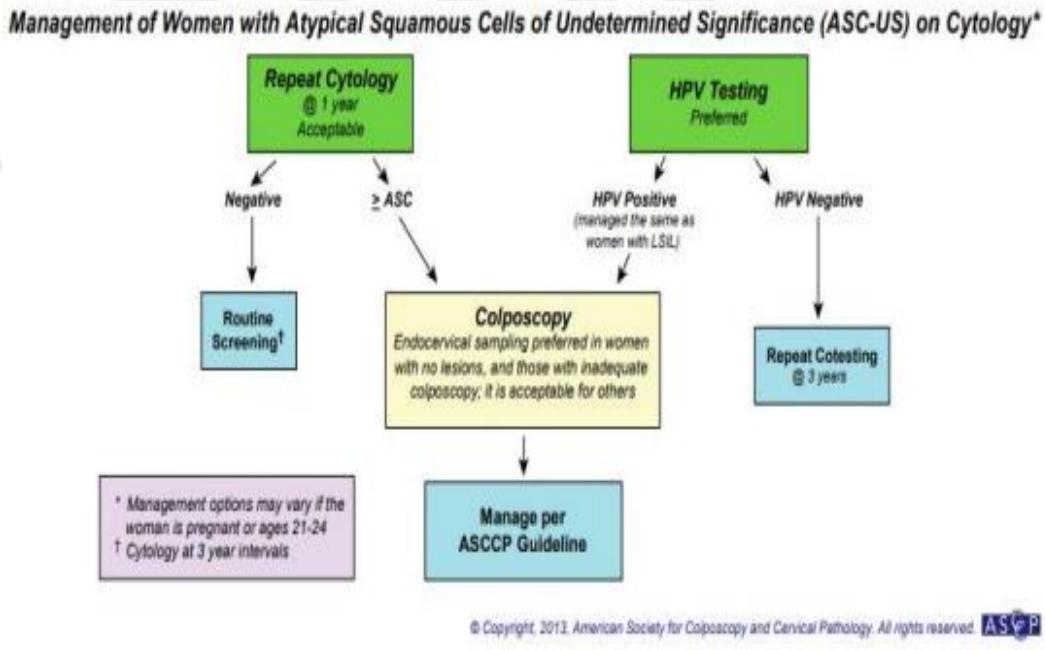
Atipik Squamöz Hücreler (ASC); önemi belirlenmeyen anormal hücrelerin saptandığı test sonuçlarını; ASC-US ve ASH-H' yi içerir.

ASC-US: SIL' ı düşündüren fakat kriterleri tam karşılamayan hücrelerdir. %5- 10 oranında CIN 2-3, % 0,2 invaziv kanser saptanır.

Yönetimi; - refleks HPV DNA testi

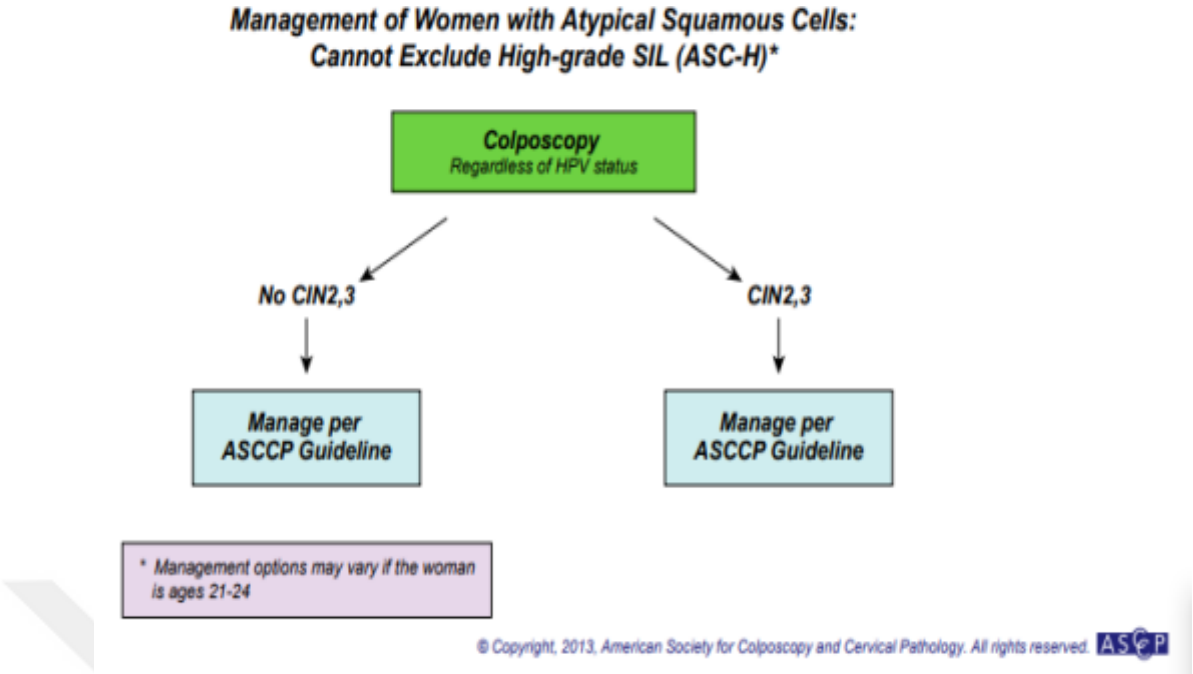
- 6- 12 ay arayla sitoloji tekrarı

bunlardan biri anormalse kolposkopiye yönlendirilir (68).



Şekil 8: ASC-US Yönetimi (63)

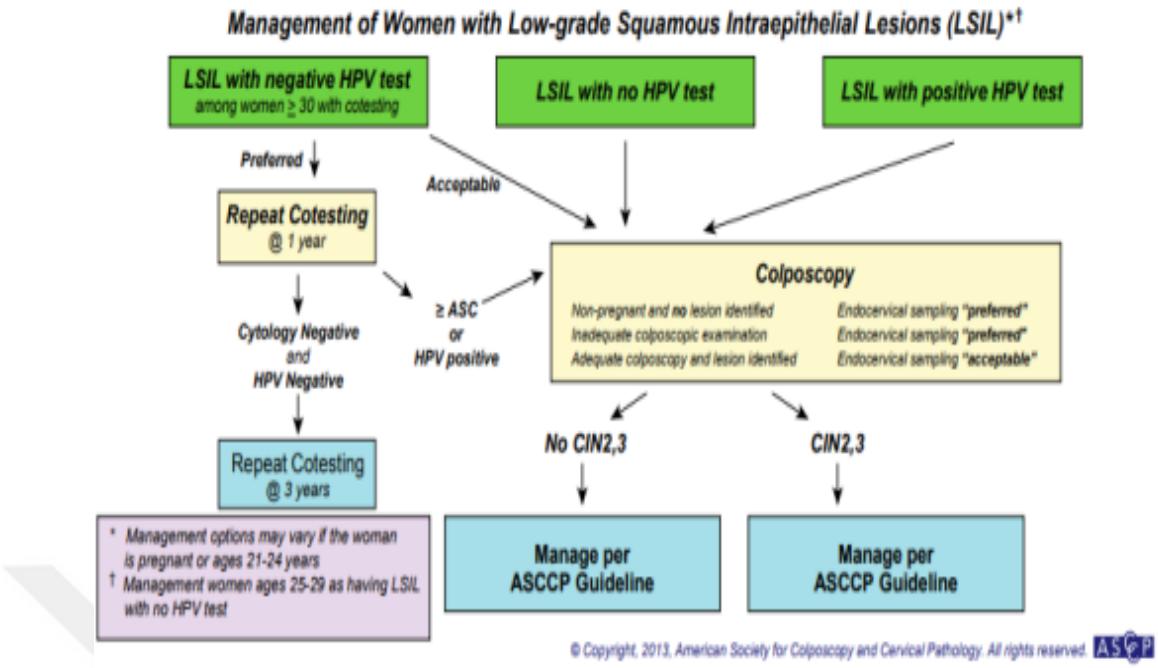
ASC-H (ASC' nin %5- 10'u): HSIL sitolojisi için kriterleri tam olarak karşılamayan, high grade lezyonların da dışlanamadığı hücresel değişikliklerdir. % 25' inden fazlasında histolojik HSIL saptanır bu yüzden kolposkopi önerilir(68).



Şekil 9: ASC-H Yönetimi (63)

LSIL: Low grade SIL, HPV enfeksiyonunun ve CIN 1' in sitolojik özelliklerini gösterir. % 15- 30 CIN 2-3 riski taşıdığı için çoğunda kolposkopi endikasyonu vardır (69). Postmenapozal kadınlarda LSIL' ın alternatif yönetimi refleks HPV DNA testini veya 6- 12 ay sonra sitoloji tekrarını içerir (68).

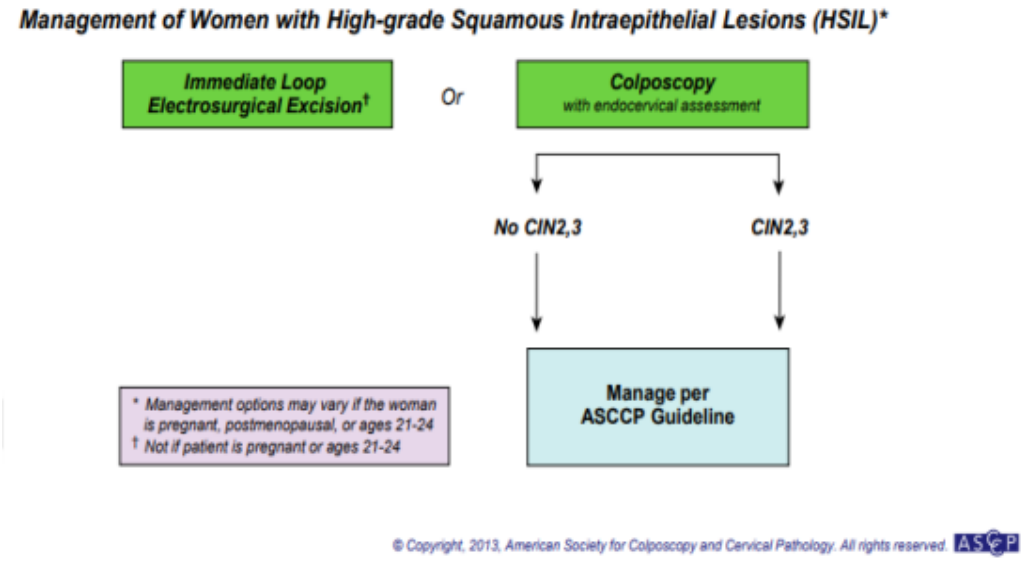
En az 2 yıl ardışık kontrollerinde histolojik LSIL (CIN 1) saptanan hastalarda gözlem tercih edilir ancak tedavi de yapılabilir (63).



Şekil 10: LSIL Yönetimi (63)

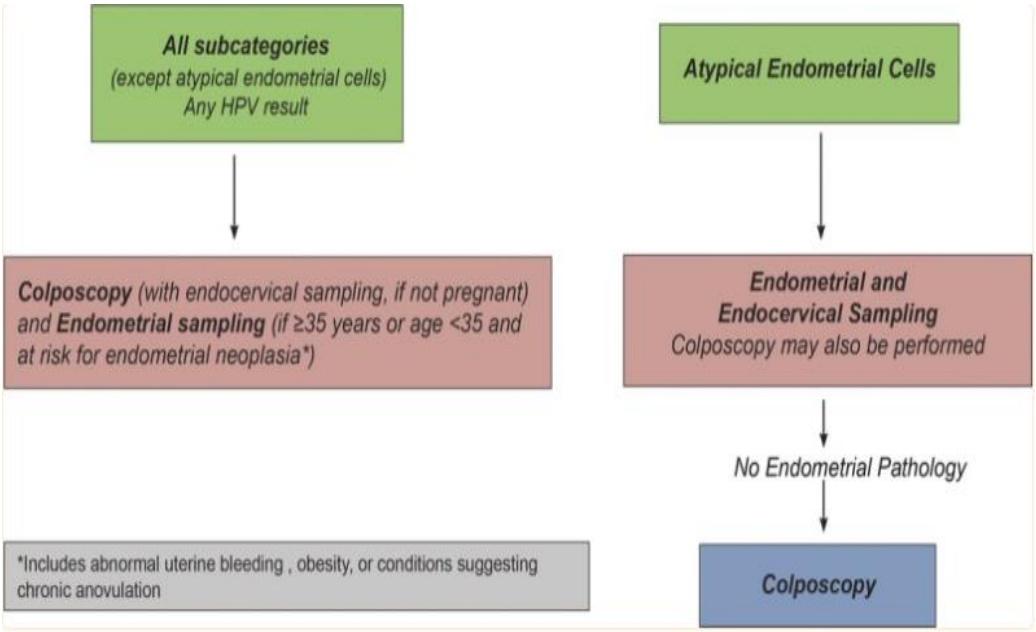
HSIL: High grade SIL, glandüler hücre anormalliklerinin tümü ve karsinom kuşkusu durumlarında direk kolposkopi yapılmalıdır. CIN 2- 3 (en az % 70 olguda) ve invaziv kanser (%1- 2) için yüksek risk taşır (70).

Patoloji raporunda CIN 2 veya CIN 3 olduğu belirtilmişse, CIN 2 için anlamlı regresyon oranları nedeniyle fertilite beklentisi olanlarda gözlem kabul edilebilir. CIN 3 için ise her zaman tedavi önerilir, gebelik haricinde gözlem kabul edilemez (63).



Şekil 11: HSIL Yönetimi (63)

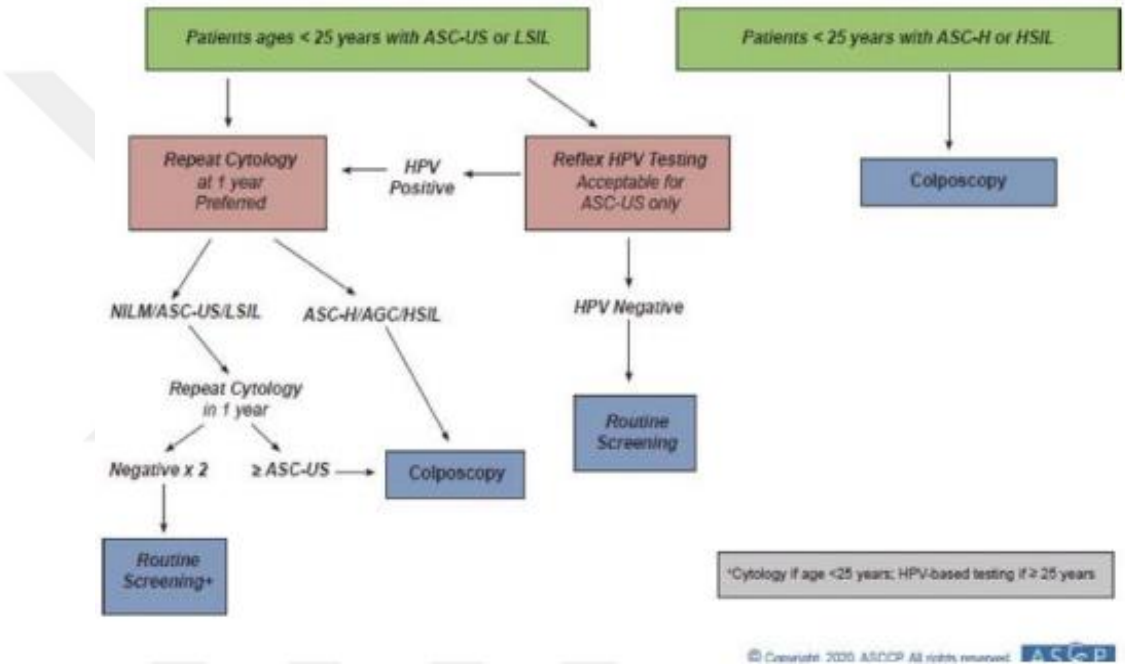
Atipik Glandüler Hücreler: Yüksek neoplazi riski vardır (71). Endometrial ve diğer üreme sistemi kanserleri için de risk artmıştır. Bu nedenle yönetimi kolposkopi ve endoservikal küretajı mutlaka içermelidir. Ayrıca risk faktörü varsa endometrial örnekleme de mutlaka yapılmalıdır. AGC sonrası tanı konan patolojilerin yaklaşık yarısında endometrial hastalık vardır.



Şekil 12: AGC Yönetimi (63)

25 yaş altı hastalarda yönetim:

ASC-US, LSIL sitolojileri, HPV pozitiflik oranı yüksektir ancak regresyon oranını da yüksektir. Serviks kanseri nadirdir bu yüzden normal popülasyondan farklı değerlendirilir (63). Refleks HPV DNA testinin önerilmez. 1 yıl arayla 2 kez ardışık sitoloji alınması gereklidir. Kolposkopi ise yalnızca HSIL varlığında veya tespit edilen sitolojik anormalliğin 2 yıl devam etmesi durumunda yapılmalıdır. Pap testi sonucu 2 kez negatif gelirse taramaya 25 yaşından sonra devam edilebilir (68).



Şekil 13: 25 yaş altı hastalarda yönetim (63)

2.3. B12 Vitamini ve Folat

B12 vitamini (kobalamin) ve folat (B9 vitamini), hematopoetik hücrelerin oluşumu için gerekli suda çözünen B vitaminleridir. B12 vitamini hayvansal ürünlerden elde edilen gıdalarda, folat ise bitki bazlı gıdalarda ve güçlendirilmiş tahıllarda bulunur.

2.3.1. B12 Vitamini

B12 vitamini kaynağının çoğunluğunu hayvansal gıdalar oluşturuken, bağırsak bakterileri tarafından da üretilir. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve

kompleks yapıya sahip, en güçlü etkinliğe sahip vitamindir. Sinir, kas iskelet, kardiyovasküler, gastrointestinal, hematolojik ve immünolojik sistemlerde önemli görevleri vardır ve eksikliği sistemik hastalığa neden olabilir. Hayvansal gıdalarla alınan vitamin B12, mide pariyetal hücrelerinde sentezlenen intirinsik faktör ile bir kompleks oluşturarak terminal ileumdan emilmektedir (72). Memeli dokularında vitamin B12' nin kullanıldığı iki reaksiyon vardır. İlk reaksiyon metilkobalamine ihtiyaç gösteren homosisteinden metionin sentezidir. Bu reaksiyonun özelliği yalnızca metilkobalamine değil, bir folat koenzimine, N5 - Metiltetrahidrofolata da ihtiyaç duymasıdır (73). İkinci reaksiyon propiyonat katabolizmasında metilmalonil KoA' nın süksinil KoA' ya dönüşümüdür. Bu reaksiyonda 5-deoksiadenilaz kobalamine ihtiyaç duyar.

B12 vitamini eksikliğinde DNA ve miyelin sentezinde bozukluk olur. Tetrahidrofolatın (THF) eksikliği de DNA sentezini yavaşlatır. B12' nin THF' nin oluşumunda etkin olduğu kadar folatın hücre içi transportunda ve folatın poliglutamat koenzim formuna geçişinde de görevli olduğu düşünülüyor. Vitamin B12' nin eksikliği, metilmolanil KoA mutaz reaksiyonunda problemlere ve miyelin sentezinde bozukluğa sebep olur (74).

Vitamin B12'nin emiliminde aktif ve pasif mekanizmalar rol oynar. İnce bağırsaklara suprafizyolojik miktarlarda vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif absorbsiyon olur. Aktif mekanizma için gastrik intrensek faktör gereklidir ve gıdalardaki fizyolojik miktarda vitamin B12'nin absorbsiyonu bu yolla gerçekleşir. Kobalamin eksikliğinde vücudun ihtiyacı olan vitamin B12, 3- 6 yıl depolardan karşılanabilir (75). Dolaşımdaki vitamin B12' nin %90' ı taşıyıcı proteinlere bağlıdır.

B12 vitamin eksikliğinin nedenleri: Diyetle yetersiz alım, kobalaminemiliminde bozukluk, kobalaminin metabolik bozuklukları ve transport bozukluklarıdır. Serum vitamin B12 ölçümü tanı için standart testtir; 300 ng/L ve üzeri normal (%1- 5 oranla B12 eksikliği olma ihtimali vardır), 200- 300 ng/L değerleri arası sınırda, <200 ng/lt olması ise %95- 100 özgüllük oranı ile eksiklik

olarak kabul edilir (76). Megaloblastik anemili hastalarda serum folat seviyesinin normal veya artmış bulunması kobalamin yetersizliğini düşündüren güçlü bir bulgudur. Klinik bulgular vitamin eksikliğinin süresine ve şiddetine göre değişir. Halsizlik, anemi, periferik duyu bozukluğu gibi bazı nörolojik bulgular, kemik iliği baskılanmasına bağlı bulgular, kardiyomiyopati olabilir.

B12 vitamininin en önemli görevi, hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktır. B12 vitamini hematopoetik hücrelerin ve bağırsak epitel hücrelerinin normal şekilde çoğalması, gelişmesi ve bölünmesi için gereklidir. B12 vitamini DNA sentezi için gerekli THF üretimi için de gereklidir. Ayrıca B12 vitamini santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlar.

Folik asitin etkin formu olan THF hücre içinde sentez edilen THF türevleri DNA sentezi, pürin ve pirimidin sentezi için gerekli olan tek karbon taşıma fonksiyonunu gerçekleştirir. Bu türevlerin sentezi B12 vitamininin aktif koenzim şekli olan MeCbI aracılığı ile olur (77).

Dünya Sağlık Örgütü; normal yetişkinler için 1mcg/gün, emziren kadınlar için 1.3 mcg/gün, gebe kadınlar için 1.4 mcg/gün ve süt çocukları için 0.1 mcg/gün miktarında oral kobalamin alımını önerirken, birçok ülkede yetişkinlerde ortalama kobalamin alımının 1mcg/günden daha az olduğu tahmin edilmektedir Tedavide parenteral ya da oral yoldan siyanokobalamin veya hidroksikobalamin kullanılabilir. Parenteral tedavi 100- 1000 mcg/gün dozunda intramusküler olarak uygulanır. Tedaviye günlük dozlar şeklinde başlanıp, haftalık ve aylık uygulamalara geçilerek kan tablosu düzelinceye kadar devam edilir. Oral tedavi 250- 1000 mcg/gün dozunda verilir. 2 yaş altında 4 aylık tedavi yeterli iken, 2 yaş üstünde tedavinin 8 aya tamamlanması gerekir. Emilim bozukluğu olan hastalara hayat boyu tedavi uygulanmalıdır ve parenteral tedavi önerilir (76).

2.3.2.Folat

Folik asit, folatın gıda takviyeleri ve ilaçlarda kullanılan sentetik

formudur. Folat en önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. THF biyosentetik reaksiyonlarda serin, metionin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılan tek karbonlu üniteleri taşır. Tetrahidrofolat formu organizmanın en önemli tek karbon birimi aktarıcısıdır. Bu nedenle folat birçok önemli biyolojik süreçte kofaktör olarak anahtar rol alır (78). İki farklı yolla DNA sentezinde görev alır. DNA öncülerinden DNA sentezi, koenzim olarak folik asit gerektirir. Metionin sentezi için folat, S-adenozilmetionin sentezi için de metionin gereklidir. S-adenozilmetionin birçok biyokimyasal tepkimede metionin vericisidir. Bunlar arasında DNA ve RNA' nın değişik bölgelerinin metilasyonu da vardır. DNA metilasyonu kanserden korunma açısından önemlidir. Bazı aminoasitlerin sentezinde de folik asit gereklidir. Homosisteinden metionin sentezi sırasında vitamin B 12' ye bağımlı bir enzim yanında kofaktör olarak folik asit de kullanır. Bu nedenle 24 folik asit eksikliğinde metionin sentezi azalır ve homosistein birikir. Homosistein birikimi kalp hastalıkları açısından risk faktörüdür (79). Homosistein nöron hücrelerine toksiktir. Vücutta yeterli miktarda folik asit ve dolayısıyla THF türevi koenzimler bulunmadığında, bundan en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olandır. Bunlar arasında kemik iliğindeki normoblastlar, lökosit ve trombositlerin ana hücreleri ile sindirim kanalı epitel hücreleri sayılabilir. Folat, hücrenin normal fonksiyonu için önemli olan metilasyon döngüsünde ve DNA sentezinde önemli rol oynamaktadır.

Folat insan vücudunda üretilmez, ana kaynak diyetle alımdır; yeşil yapraklı sebzeler, brokoli, baklagiller, yer fıstığı, fındık, ceviz ve hayvansal besinlerde bulunur. Günlük ortalama folat ihtiyacı adölasan ve erişkinler için 400 mcg/gün, emziren kadınlar için 500 mcg/gün ve gebe kadınlar için 600 mcg/gün' dür. Folik asit eksikliğinin nedenleri; yetersiz alım, emilim bozukluğu, artmış gereksinim, folik asit metabolizmasına bağlı bozukluklar ve artmış atılımdır. Eksikliğin başlıca sebebi beslenme yetersizliğidir. Folat eksikliği birçok sistemik hastalığa neden olabilmektedir. Makrositik anemi, çocuklarda büyüme gelişme geriliği, halsizlik ve konfüzyon, unutkanlık, nefes darlığı, periferik nöropati, gebelik komplikasyonları (nöral tüp defektleri) ve depresyon görülebilir (80). İlişkisi net açıklanmasa da folat eksikliğinin uzun dönemde

hiperhomosisteinemiye bağlı kardiyovasküler hastalık ve tromboz riskinde artışa, bozulmuş metilasyon dengesine bağlı DNA sentez ve onarım kusuru sonucu kanser riskinde artışa ve hücresel immün sistem dengesinin bozulmasıyla sonuçlanan astım ve alerjik hastalık riskinde artışa neden olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (81). Normal serum folik asit seviyesi 5–20 ng/ml iken, eksiklik durumlarında 3 ng/ml'nin altına iner (82). Folat eksikliği tedavisinde 1- 5 mg/gün oral folik asit tedavisi 1- 4 ay süre ile önerilir. Tedaviye hematolojik düzelme sağlanana kadar devam edilir. Vitamin B12 eksikliği olan hastalara yalnızca folik asit tedavisi nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olacağı için tedavide vitamin B12 eksikliğinin eşlik edip etmemesine dikkat edilmelidir.

Bazı çalışmalarda, DNA sentezi ve onarımında önemli rol oynayan serum B12 vitamini ve folat eksikliğinin urasilin DNA' ya yanlış bağlanmasına neden olarak DNA kırılma onarım bozukluğuna yol açtığı saptanmıştır. Kansere ilerleme sürecinde hücre döngüsü bozuklukları olan hastalar risk altındadır. Folatın, HPV' nin servikal hücrelerin DNA' sına girmesini önlediği ve böylece genomik stabiliteyi koruduğu düşünülmektedir. B12 vitamini ayrıca DNA sentezi, onarımı ve metilasyonunda folat ile sinerjistik etkilere sahiptir. Diyet ve yaşam tarzı, çeşitli tümörlerin etiyolojisinde önemli rol oynar. Serviks kanseri gelişiminde HPV en önemli faktör olmakla beraber bu süreçte kofaktörler de rol oynamaktadır. Serum folat ve vitamin B12 konsantrasyonu, DNA metilasyonu ve nükleotid sentezinde görev aldıklarından karsinojenez ile ilişkili olabilir.

Vitamin C, beta karoten ve folat eksikliğinin serviks kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır (83). Garcia-Closas ve arkadaşları diyet ve beslenmenin serviks kanseri, kalıcı HPV enfeksiyonları riski üzerine rolünü araştırmışlardır. Buna göre servikal karsinogeneze karşı olası diyet koruyucu faktörler folat, retinol, Vitamin E, C ve B12 açısından zengin diyetler, alfa- beta-karoten, likopen, lutein/zeaksantin ve kriptoksantini içermekteydi. Ayrıca meyve, sebze, C ve E vitaminleri, alfa-beta karoten, lutein/zeaksantin, likopen ve kriptoksantin açısından zengin diyetlerin HPV enfeksiyonlarının kalıcılığına karşı olası bir koruyucu etkisi olabileceğini bulmuşlardır (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' ne 15 Kasım 2021– 15 Mart 2022 tarihleri arasında başvuran, serviks kanseri taraması için HPV DNA testi yapılmış, PAP smear testi uygulanan 30- 65 yaş ve yeterlilik kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Araştırmamız prospektif vaka- kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir.

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu' ndan 08.11.2021 tarih ve 350 sayılı karar (Sayı: E-48670771-514.99) ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler ayrıntılı bilgilendirildi ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" okutularak imzalatıldı.

Smear test sonucu normal olan ve ilk kez servikal premalign lezyon (ASCUS, LSIL, HSIL) saptanan, Vücut Kitle İndeksi (BMI)< 35 olan, kronik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilirken; vitamin takviyesi alanlar, gebeler, HPV aşısı olanlar, vejeteryanlar, B12 vitamini, folat emilimini etkileyen GIS hastalıkları olanlar, konizasyon, leep ve serviks kanseri öyküsü olanlar dahil edilmedi.

Hastalardan spekulum yardımı ile serviks görüntülenerek servikal os hizasında fırça 360 derece döndürülerek sürüntü alındı ve sıvı bazlı sitoloji solüsyonlarında patoloji laboratuarına gönderildi. Hastaların sitoloji sonuçları çalışmada benign, ASCUS, LSIL ve HSIL olmak üzere 4 grupta değerlendirildi. Hastaların smear, HPV taramaları varsa kolposkopi sonuçları ve yaş, parite, menopoz durumu, BMI, OKS, sigara, alkol kullanım durumu, evlilik durumu, ilk cinsel ilişkiye başlama yaşı, eğitim durumunu içeren demografik özellikleri başvurularında sorgulanarak kaydedildi. Gönüllülerin folat ve B12 vitamini ölçümü için periferik venöz damarlarından alınan kan numuneleri dış laboratuvar Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde çalışıldı. Kemilüminesans testini kullanarak yapılan ölçümler folat ng/ml, B12 vitamini pg/ml cinsinden hesaplanarak düzeyleri kaydedildi.

Patolojilerin hepsi hastanemiz bünyesindeki Patoloji birimi tarafından değerlendirilerek hastane Bilgi Yönetim Sistemlerine girişleri yapıldı. Smear sonuçları benign olan hastalar (n:100) kontrol grubunu oluşturuken; önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler saptananlar ASCUS (n:41), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon saptananlar LSIL (n:48), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon saptananlar HSIL (n:11) vaka gruplarına dahil edildi. Bu dört grup arasında ve ikişerli gruplar halinde kaydedilen parametreler uygun istatiksel analizlerle karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki HPV pozitif hastalara kolposkopi yapıldı ve sonuçları normal olarak izlendi. Ayrıca vaka grubuna yapılan kolposkopi sonuçları da değerlendirildi ve sonucu normal çıkan kadınlar vaka grubuna dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca , Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde t testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli verilerin ikiden fazla grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kruskal Wallis Varyans Analizi sonucunda fark bulunan değişkenlerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya HPV DNA testi yapılmış ve PAP smear testi uygulanan sonucu normal ve servikal premalign lezyon (ASCUS, LSIL, HSIL) saptanan 100' er hasta olmak üzere toplam 200 hasta katıldı. Folat ve B12 vitamini ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için serum konsantrasyonları analiz edildi. Biz de serviks kanserinin kofaktörleri olabileceği kabul edilen sosyodemografik ve davranışsal özellikleri değerlendirdik (Tablo 4, 5). Tablo 4' de hastaların yaş, BMI, ilk cinsel ilişki yaşı, parite, eğitim durumu, medeni durumu özellikleri verilmiştir. Değerlendirmeye alınan 200 hastanın yaşları 30- 65 yaş arasındaydı. Vaka grubu yaş ortalaması 43± 9 iken kontrol grubu yaş ortalaması 41± 7 idi. Katılımcıların BMI 21-24 arasında, ortalama 26, ilk cinsel ilişki yaşı ortalama vaka grubunda 19, kontrol grubunda 20, parite sayıları ise ortalama 2 idi. Hastaların çoğu evli (vaka n=91 %91, kontrol n=90 %90) ve ilkokul mezunuydu (vaka n=44 %44, kontrol n=41 %41). Vaka grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların yaşları, BMI değerleri, ilk cinsel ilişki yaşları, parite sayıları, eğitim düzeyleri analiz edildiğinde benzer oldukları görüldü (p>0.05).

Tablo 4: Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sosyodemografik ve davranışsal özellikleri

	VAKA (n=100)		KONTROL (n=100)		
	Mean ± SD Median (Min-Max)		Mean ± SD Median (Min-Max)		p value
Yaş	43 ± 9 42 (30-65)		41 ± 7 40 (30-65)		0.217
BMI	26 ± 3 26 (21-34)		26 ± 3 26 (21-34)		0.347
İlişki yaşı	20 ± 4 19 (15-35)		20 ± 3 20 (15-34)		0.248
Parite	2 (0-9)		2 (0.8)		0.967
	n	%	n	%	
Eğitim durumu					
Eğitimsiz	9	9	9	9	0.975
İlkokul	44	44	41	41	
Ortaokul	17	17	20	20	
Lise	26	26	25	25	
Üniversite	4	4	5	5	
Medeni durum					
Evli	91	91	90	90	0.809
Dul	9	9	10	10	

*Mann Whitney U Test
**Ki-Kare Test

Tablo 5’ de hastaların menopoz durumu, OKS, sigara ve alkol kullanımı özellikleri verilmiştir. Vaka grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların menopoz durumları arasında fark saptandı (p<0.05). Vaka grubundaki hastalarda menopoza girme oranı daha fazla idi (vaka n=23 %23, kontrol n=11,%11). Ayrıca katılımcıların çoğu OKS, sigara ve alkol kullanmayan hastalardı. Vaka grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların OKS, sigara ve alkol kullanımı oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 5: Hastaların menopoz, OKS, sigara, alkol kullanım dağılımları

	VAKA (n=100)		KONTROL (n=100)		P
	N	**%**	**n**	**%**	
Menopoz					
Yok	77	77	89	89	0.024
Var	23	23	11	11	
OKS					
Yok	99	99	95	95	0.212
Var	1	1	5	5	
Sigara					
Yok	75	75	82	82	0.228
Var	25	25	18	18	
Alkol					
Yok	96	96	96	96	1.000
Var	4	4	4	4	

**Ki-Kare/Fisher’s Exact Test

Tablo 6’ da gösterildiği gibi çalışmaya PAPS testi sonuçlarına göre 41 ASCUS, 48 LSIL, 11 HSIL olan hasta vaka grubu olarak katıldı. Tablo 7’ de vaka ile kontrol grubundaki hastaların HPV-DNA dağılımları verilmiştir. Buna göre iki grup arasındaki HPV DNA pozitifliği oranlarında fark saptandı (p<0.001). Anormal sitolojisi olan hastalarda viral enfeksiyon anlamlı derecede yüksekti. HPV-DNA pozitif olan vaka ve kontrol grubundaki hastaların HPV-DNA pozitifliğinin 16/18 ile diğer pozitiflik olma oranları arasında ise fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6: Vaka grubundaki hastaların PAPS dağılımları

	VAKA (n=100)	
	n	**%**
PAPS		
ASCUS	41	41
LSIL	48	48
HSIL	11	11

Tablo 7: Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların HPV-DNA dağılımları

	VAKA (n=100)		KONTROL (n=100)		P
	N	**%**	**n**	**%**	
HPV-DNA					
Pozitif	57	57	11	11	<0.001
Negatif	43	43	89	89	
HPV-DNA tipi (n=68)					
16/18 pozitifliği	27	47.4	4	36.4	0.502
Diğer pozitiflikler	30	52.6	7	63.6	

**Ki-Kare Test

Tablo 8' de vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların B12 ve folat değerleri karşılaştırıldı. Vaka grubundaki hastalarda B12 vitamin düzeyi ortalama 292 pg/ml idi (min-max 118-882). Kontrol grubundaki katılımcıların serum B12 vitamin konsantrasyonları ise ortalama 279 pg/ml idi (min-max 77- 925). Vaka grubundaki hastalarda folat düzeyi ortalama 7 ng/ml idi (min-max 2- 20). Kontrol grubundaki katılımcıların serum folat konsantrasyonları ise ortalama 7 ng/ml idi (min-max 2-15). Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların B12 ve folat değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 8: Hastaların B12 ve folat değerlerinin karşılaştırılması

	VAKA (n=100)	KONTROL (n=100)	
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)	p value
B12(pg/ml)	321 ± 140 292 (118-882)	320 ± 140 279 (77-925)	0.830
Folat(ng/ml)	8 ± 3 7 (2-20)	7 ± 2 7 (2-15)	0.782

*Mann Whitney U Test

Tablo 9' da PAPS sonucu ASCUS, HSIL, LSIL ve normal olan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında ASCUS, HSIL, LSIL ve normal olan hastaların yaşları, BMI, ilk cinsel ilişki yaşı, parite sayıları benzer bulundu (p>0.05). Eğitim düzeylerinde ise sayılar çok az olduğu için karşılaştırma yapılamadı. Sadece medeni durumları arasında fark saptandı (p<0.05). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde;

ASCUS – HSIL p=0.178 p>0.05 fark yok

ASCUS – LSIL p=0.010 p<0.05 fark var

ASCUS – Normal p=0.124 p>0.05 fark yok

HSIL – LSIL p=1.000 p>0.05 fark yok

HSIL – Normal p=0.594 p>0.05 fark yok

LSIL – Normal p=0.104 p>0.05 fark yok

ASCUS ile LSIL grubundaki hastaların medeni durumlarının evli/dul olma oranları arasında fark saptandı. LSIL grubundaki hastalarda evli olma oranı daha fazla idi. Diğer gruplar arasında medeni durumlar bakımından fark bulunmadı.

Tablo 9: PAPS sonucu ASCUS, HSIL, LSIL ve normal olan hastaların özellikleri

	Ort±SS ; Ortanca (Min-Max)								
	ASCUS (n=41)		HSIL (n=11)		LSIL (n=48)		Normal (n=100)		
Yaş	42 ± 9 41 (30-65)		47 ±12 44 (34-65)		43 ± 8 43 (30-65)		41 ± 7 40 (30-65)		0.456
BMI	27 ± 4 26 (21-34)		25 ± 2 25 (23-32)		26 ± 2 26 (22-34)		26 ± 3 26 (21-34)		0.537
İlişki yaşı	20 ± 4 20 (15-35)		22 ± 6 20 (17-35)		19 ± 3 19 (15-34)		26 ± 3 26 (15-34)		0.173
Parite	2 (0-9)		2 (0-4)		3 (0-8)		2 (0-8)		0.060
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**N**	**%**	
Eğitim									
Eğitimsiz	5	12.2	0	0	4	8.3	9	9	
İlkokul	14	34.1	6	54.5	24	50	41	41	-
Ortaokul	2	4.9	2	18.2	13	27.1	20	20	
Lise	16	39	3	27.3	7	14.6	25	25	
Üniversite	4	9.8	0	0	0	0	5	5	
Medeni hali									
Evli	33	80.5	11	100	47	97.9	90	90	0.036
Dul	8	19.5	0	0	1	2.1	10	10	

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

**Fisher's Exact Test

Tablo 10’ de PAPS sonucu ASCUS, HSIL, LSIL ve normal olan hastaların menopoz, sigara içme, alkol kullanma dağılımları verildi. Bu oranlar arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 10: Sitolojilerine göre hastaların menopoz, OKS, sigara, alkol dağılımları

	ASCUS (n=41)		HSIL (n=11)		LSIL (n=48)		Normal (n=100)		
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**N**	**%**	
Menopoz									
Yok	31	75.6	8	72.7	38	79.2	89	89	0.141
Var	10	24.4	3	27.3	10	20.8	11	11	
OKS									
Yok	40	97.6	11	100	48	100	95	95	-
Var	1	2.4	0	0	0	0	5	5	
Sigara									
Yok	28	68.3	11	100	36	75	82	82	0.085
Var	13	31.7	0	0	12	25	18	18	
Alkol									
Yok	38	92.7	11	100	47	97.9	96	96	0.683
Var	3	7.3	0	0	1	2.1	4	4	

Tablo 11’ de PAPS sonucu ASCUS, HSIL, LSIL ve Normal olan hastaların HPV-DNA dağılımları gösterildi. Pozitiflik oranları arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde;

ASCUS – HSIL p=0.000 p<0.001 fark var

ASCUS – LSIL p=0.000 p<0.001 fark var

ASCUS – Normal p=0.043 p<0.05 fark var

HSIL – LSIL p=0.098 p>0.05 fark yok

HSIL – Normal p=0.000 p<0.001 fark var

LSIL – Normal p=0.000 p<0.001 fark var

ASCUS, HSIL, LSIL grubundaki hastalarda HPV-DNA pozitifliği normal gruptaki hastalara göre daha fazla idi. Ayrıca HSIL, LSIL grubundaki hastalarda HPV-DNA pozitifliği ASCUS grubundakilere göre daha fazla idi. HSIL, LSIL grubundaki hastaların HPV-DNA pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı.

HPV-DNA pozitif olan hastalarda PAPS sonucu ASCUS, HSIL, LSIL ve

normal olan hastaların HPV-DNA pozitifliğinin 16/18 ile diğer pozitiflik olma oranları arasında fark saptandı (p<0.001).

ASCUS – HSIL p=0.000 p<0.001 fark var

ASCUS – LSIL p=0.008 p<0.01 fark var

ASCUS – Normal p=0.090 p>0.05 fark yok

HSIL – LSIL p=0.014 p<0.05 fark var

HSIL – Normal p=0.024 p<0.05 fark var

LSIL – Normal p=0.731 p>0.05 fark yok

HSIL grubundaki hastalarda HPV-DNA pozitifliğinin 16/18 olma oranı ASCUS, LSIL ve normal grubundaki hastalara göre daha fazla, LSIL grubundaki hastalarda da 16/18 olma oranı ASCUS grubundaki hastalara göre daha fazla idi.

Tablo 11: Sitolojilerine göre hastaların HPV-DNA dağılımları

	ASCUS (n=41)		HSIL (n=11)		LSIL (n=48)		Normal (n=100)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HPV-DNA									
Pozitif	10	24.4	11	100	36	75	11	11	<0.001
Negatif	31	75.6	0	0	12	25	89	89	
HPV-DNA tipi (n=68)									
16/18 poz.	0	0	10	90.9	17	47.2	4	36.4	<0.001
Diğer poz.	10	100	1	9.1	19	52.8	7	63.6	

Tablo 12' de PAPS sonucu ASCUS, HSIL, LSIL ve normal olan hastaların B12 ve folat değerleri karşılaştırıldı. B12 değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). Folat değerleri arasında fark saptandı (p<0.05). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

ASCUS – HSIL p=0.204 p>0.05 fark yok

ASCUS – LSIL p=0.523 p>0.05 fark yok

ASCUS – Normal p=1.000 p>0.05 fark yok

HSIL – LSIL p=0.007 p<0.01 fark var

HSIL – Normal p=0.086 p>0.05 fark yok

LSIL – Normal p=0.485 p>0.05 fark yok

PAPS sonucu HSIL ve LSIL olanların folat değerleri arasında fark saptandı (p<0.01). HSIL olanlarda folat değerleri LSIL olanlara göre daha yüksek

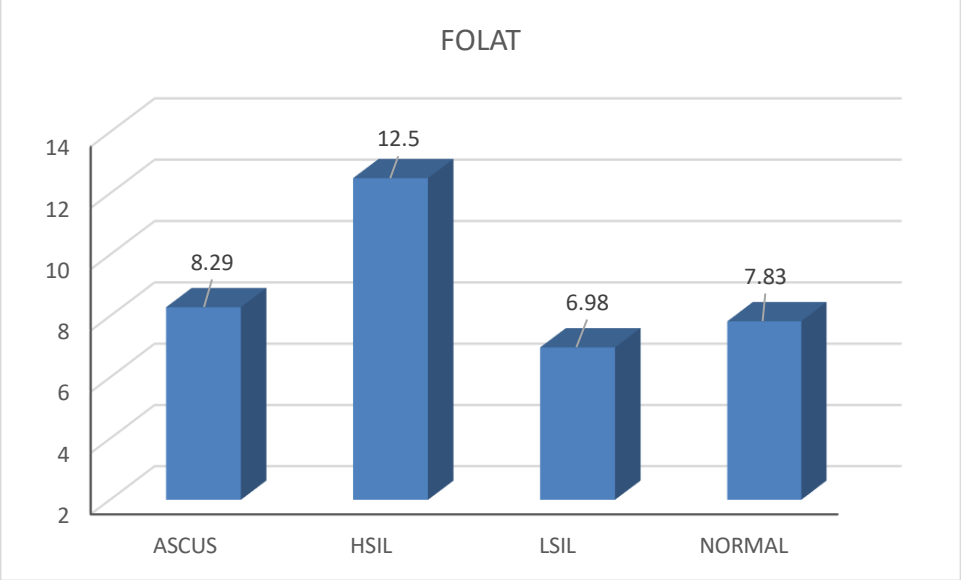
idi. Diğer gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 12: Sitolojilerine göre hastaların vitamin B12 ve folat değerleri

	Ort±SS ; Ortanca (Min-Max)				
	ASCUS (n=41)	HSIL (n=11)	LSIL (n=48)	Normal (n=100)	
B12	340 ± 146 310 (118-695)	375 ± 167 292 (160-650)	293 ± 123 279 (134-882)	320 ± 147 279 (77-925)	0.325
Folat	8 ± 3 7 (2.8-20)	12 ± 5 12 (5.7-20)	6.98±2.36 6 (3-13.1)	7 ± 2 7 (2.6-15.8)	0.011

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 13: ASCUS, HSIL, LSIL ve kontrol grubu hastaların folat değerleri



HPV-DNA pozitif ve negatif olan hastaların B12 ve folat değerlerinin karşılaştırıldığı Tablo 14' de değerler arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 14: HPV-DNA pozitif ve negatif olan hastaların B12 ve folat değerleri

	HPV Pozitif (n=68)	HPV Negatif (n=132)	
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)	p value
B12	322.19±158.07 292 (134-925)	320.71±135.70 283.5 (77-810)	0.735
Folat	8.09±3.57 7.4 (3-20)	7.92±3.12 7.3 (2.6-20)	0.967

*Mann Whitney U Test

Tablo 15' de HPV-DNA pozitifliği 16/18 ile diğer pozitiflik olanlarda B12 ve folat değerlerinin karşılaştırıldı ve değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 15: HPV-DNA 16/18 ile diğer tip pozitif olanlarda B12 ve folat değerleri

	HPV 16/18 Pozitif (n=31)	HPV Diğer pozitif (n=37)	
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)	p value
B12	329 ± 163 294 (150-925)	316 ± 155 287 (134-882)	0.730
Folat	9 ± 4 7 (3.5-20)	7 ± 2 6 (3-12)	0.146

*Mann Whitney U Test

Tablo 16' da vaka ve kontrol gruplarında yaş, paritenin B12 ve folat ile ilişkisi gösterildi. Vaka grubundaki hastalarda yaş ile B12 değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı *(r*=-0.209 *p*<0.05). Vaka grubundaki hastalarda yaş arttıkça B12 değerleri azalmakta idi.

Vaka grubundaki hastalarda yaş ile folat değerleri arasında ilişki bulunmadı (*p*>0.05). Vaka grubundaki hastalarda parite ile B12 değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı *(r*=-0.229 *p*<0.05). Vaka grubundaki hastalarda parite arttıkça B12 değerleri azalmakta. Vaka grubundaki hastalarda parite ile folat değerleri arasında ilişki bulunmadı (*p*>0.05).

Kontrol grubundaki hastalarda ise yaş ile B12 ve folat değerleri arasında

ilişki bulunmadı *(p*>0.05). Kontrol grubundaki hastalarda parite ile B12 değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı *(r*=-0.219 *p*<0.05). Kontrol grubundaki hastalarda parite arttıkça B12 değerleri azalmakta idi.

Kontrol grubundaki hastalarda parite ile folat değerleri benzer bulundu *(p*>0.05).

Tablo 16: Vaka ve kontrol gruplarında yaş, parite B12 ve folat ilişkisi

	Değişken	B12		FOLAT	
		r*	p	r*	p
VAKA	Yaş	**-0.209**	**0.037**	0.026	0.800
	Parite	**-0.229**	**0.002**	0.089	0.379
KONTROL	Yaş	-0.096	0.340	-0.067	0.507
	Parite	**-0.219**	**0.028**	0.047	0.676

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Serviks kanserinde neoplaziler en sık 20' li yaşların sonlarında izlenirken karsinoma in situ 35 yaşlarında, invaziv kanser ise 55- 60 yaşlarında saptanmaktadır (85). Genç yaş kadınlarda HPV enfeksiyonu spontan olarak gerileyebilmektedir. Genel olarak servikal displaziye yüksek riskli HPV tiplerinin, uzun süreli kalıcı enfeksiyonlarının neden olduğu düşünülmektedir. Ancak invaziv kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları saptamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır. Birçok kuruluş, HPV taramasının 30- 35 yaş aralığında başlamasını önermektedir. Bizim çalışmamız da polikliniğimize başvuran 30- 65 yaş arası hastalardan oluşmaktaydı. Normal sitolojiye sahip hastaların yaş ortalaması 40, ASCUS, LSIL ve HSIL sitolojilerin sırasıyla yaş ortalaması 41, 43 ve 44 olarak saptandı.

Serviks kanseri gelişiminde HPV en önemli faktör olmakla beraber bu süreçte kofaktörler de rol oynar. DNA hipometilasyonunun neden olduğu genomik instabilite HPV yaşam döngüsünü ve genetik materyalinin konakçı DNA' ya entegrasyonunu etkilediği düşünülmektedir. Serum folat ve vitamin B12 konsantrasyonu, DNA metilasyonu ve nükleotid sentezinde rol oynadıklarından karsinojenez ile ilişkili olabilir. Bu konuda yapılan iyi tasarlanmış sınırlı sayıda prospektif çalışma ve değişken sonuçlarının olduğu görülmüştür.

B12 vitamininin çoğunluğunu hayvansal gıdalar oluşturur, folat ise zenginleştirilmiş tahıllarda, portakal suyunda, yeşil yapraklı sebzelerde, baklagillerde, pancarda, brokolide, kuşkonmazda yaygın olarak bulunan suda çözünür, B-kompleks bir vitamindir (86). Gıda takviyesi B12 ve folatın nispeten yüksek korelasyonundan sorumlu olabilir. Düşük folat seviyeleri hücre replikasyonu, DNA eksizyonu, onarımı ve DNA metilasyonunun azalmasına neden olur (87). Fowler ve arkadaşlarının 1998' de yaptığı bir çalışmada servikal doku DNA metilasyon seviyesi, servikal doku ve serum folat seviyeleri ile korele idi ve bu HPV aracılı karsinogenezi baskılamak için bir mekanizma olduğunu düşündürdü (88).

Butterworth ve arkadaşlarının 294 displazi vakası ile 170 kontrolü bulunan çalışmasında ise eritrosit folatı displazi riski ile ilgisizdi (89). Aynı şekilde Potischman ve ark. 330 invaziv servikal karsinom vaka ve 565 kontrol grubu olan bir çalışmada serum folatı ile invaziv servikal karsinom riski arasında bir ilişki bulamadı (90). Bizde çalışmamızda folat ve B12 vitamini konsantrasyonları ile preinvaziv servikal lezyon riski arasında kontrolle benzer ilişki saptadık. Buna karşılık Van Eenwyk ve ark. 68 displazi vakasında, eritrosit folat konsantrasyonlarının kontrollere göre daha düşük olduğunu buldu (91). Marc ve ark. yaptığı çalışmada ise kontrol ve vaka gruplarında B12 vitamini, folat düzeyleri benzerdi (92).

2011' de 10.073 kadınla yapılan bir metaanalizde servikal premalign lezyonlarda B12 vitamininin koruyucu olduğu gösterilmiştir (93). Nefise ve ark. 2020' de yaptıkları 100 ASCUS(+) vaka, 100 kontrol grubu olan çalışmada ise serum B12 ve folat değerlerinin ASCUS(+) hastalarda ASCUS(-) hastalara göre daha düşük olduğunu buldular (94). Nayara ve ark. 120 kontrol, 57 vaka grubu ile yaptığı araştırmada düşük B12 vitamini konsantrasyonu, yüksek dereceli servikal lezyon riskinin artmasıyla ilişkilendirildi. Ayrıca gruplar arasında serum folat açısından bir farklılık gözlemlemedi (95).

Bizim çalışmamızda ise 100 kontrol grubu ile 100 servikal premalign lezyonu olan vaka grubu karşılaştırıldı ve ortalama serum folat ve B12 vitamin konsantrasyonları benzerdi. Bu folatın servikal hastalık progresyonundaki erken olaylarla ilgisi olmadığını düşündürdü. Brezilya' da 2013' de 453 kontrol, 140 CIN1, 126 CIN2 ve 231 CIN3 ile yapılan çalışmada da B12 vitamini ve serviks kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (96). Chandrika J ve arkadaşları ise 2006' da düşük eritrosit folatı olan HPV-16 pozitif kadınların, daha yüksek eritrosit folatı olan HPV-16 negatif kadınlara göre CIN 2-3 tanısı alma olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştu (97). Rebecca L ve arkadaşları 2003' de yaptığı çalışmada folat, B12 vitamini, homosistein ile HPV kalıcılık riski arasında bir ilişki gözlemedi. Ayrıca, ortalama değerleri sitolojik dereceler arasında da istatistiksel olarak farklı değildi (98).

Butterworth ve ark. HPV-16 enfeksiyonunun, düşük eritrosit folatı olan kadınlarda displazi riskini artırdığını, ancak yüksek folat düzeyleri olan kadınlarda artırmadığını bildirdi (89). Nefise ve ark. serum B12 vitamini ve folat değerini ASCUS(+) HPV(+) hastalarda ASCUS(+) HPV(-) hastalara göre önemli ölçüde düşük buldular. B12 vitamin değeri HPV 16,18(+) hastalarda HPV diğer(+) hastalara göre daha yüksekti (94). Bizim çalışmamız ise bunu doğrulamadı, HPV-DNA pozitif ile negatif olan hastaların B12 ve folat değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. HPV-DNA pozitifliği 16/18 ile diğer pozitif olanlarda B12 ve folat değerleri değerleri benzerdi ancak az sayıda HPV pozitif kontrolü (100 kadından 11 'i), HPV ile B12 vitamini ve folat arasındaki ilişkiyi displazi riski üzerinden test etme yeteneğimizi sınırladı.

Bizim çalışmamızda sitoloji sonucu HSIL olanların folat değerleri LSIL olanlara göre yüksek saptandı. Diğer gruplar arasında ise fark bulunmadı. Bu farklılık her grubun küçük örneklem büyüklüğünden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca grupların sosyodemografik ve davranışsal özellikleri değerlendirildiğinde vaka grubunda vitamin B12 konsantrasyonlarında sadece yaş ile pariteye göre anlamlı farklılık vardı. Yaş ve parite arttıkça B12 vitamini değerleri azalmakta idi.

Çalışmamızın sınırlamalarının en önemlilerinden biri örnek boyutumuzun küçük olmasıydı. Daha büyük hasta popülasyonlarıyla daha kesin verilere ulaşılabilir. Ayrıca benzer özellikte popülasyon olması, hastaların kolposkopi ile patoloji sonucuna göre değil sitoloji sonuçlarına göre gruplandırılmış olması, HPV DNA sonuçlarının aynı merkezden elde edilmemiş olması ve diğer tiplerin ayrı ayrı değerlendirilememiş olması çalışmamızı sınırlandıran diğer özelliklerdi. Bizim HPV tiplerimiz 16, 18 ve diğer pozitifler olarak gruplandırılmıştı, diğer tipler ayrı ayrı belirtilebilir. Ayrıca hastalardan beslenme alışkanlıkları, alınan mikrobesin miktarı ve diğer beslenme faktörlerinin durumu hakkında daha detaylı anamnez alınabilir. Birçok çalışma serum folat ve vitamin B12 seviyeleri ile servikal karsinogenez arasındaki ilişkileri değerlendirmiştir ve bazı sonuçlar tartışmalıydı. Muhtemelen bu değişkenlikler diyet ve yerel kültür, zorunlu folik

asit gıda takviyesi gibi farklılıklara göre değişen yaşam tarzı nedeniyle meydana geldi. Ayrıca serum mikrobesin seviyeleri diyet dışında genetik ve epigenetik özelliklere de bağlı olduğu için farklılık yaratmış olabilir.

6. SONUÇ

Serviks kanseri gelişiminde onkojenik HPV tipleri ile HPV enfeksiyonun persistansı en önemli faktör olmakla beraber kofaktörler de rol oynar. Bunlardan folat ve vitamin B12 konsantrasyonu, DNA metilasyonu ve nükleotid sentezinde rol oynadıklarından karsinojenez ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ancak değerleri beslenme, genetik epigenetik gibi birçok faktörden de etkilenebildiği için bu konudaki sorular kesin açıklığa kavuşmamıştır.

Servikal premalign lezyona sahip hastalarla sitolojisi normal olan hastaların folat ve B12 vitamini düzeyini karşılatırdığımız bu çalışmada, folat ve B12 vitamininin yaş ile pariteden etkilendiği saptandı. Sonuç olarak verilerimiz servikal premalign lezyonlar ile serum folat, B12 vitamini seviyeleri arasında bir ilişki saptamadı. Ayrıca iki gruptaki HPV DNA pozitif ve negatif hastaların B12 vitamini ve folat değerleri de benzer bulundu. Sadece HSIL olanların folat değerleri LSIL olanlara göre daha yüksek idi ($p<0.01$).

Yaptığımız çalışmanın sonuçları servikal premalign lezyonlarla serum folat ve B12 vitamin düzeylerinin ilişkisi olmadığını desteklemektedir. Çalışma sonuçlarımızdan yola çıkarak klinik araştırmacılara; farklı sosyo-demografik özellikler taşıyan kadınların bulunduğu, daha geniş çaplı, çok merkezli, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar yapılması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J at al. editörler. İnsan papilloma virüsü ve ilgili hastalıklar. http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/BRA.pdf. Erişim tarihi: 20 Aralık 2018.

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71:209.

3. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer. 2018;142(9):1952-8.

4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin Mar 2015;65(2):87e108. https://doi.org/ 10.3322/caac.21262 (in eng).

5. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. J Nutr Feb 2000;130(2):129e32 (in eng).

6. İnvaziv serviks kanseri: Epidemiyoloji, risk faktörleri, klinik bulgular ve tanı Yazar: Michael Frumovitz, MD, MPH

7. http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/serviks.pdf

8. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, vd. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. Gynecol Oncol. Eylül 2006;102(3):552–62.

9. Mason JB, Levesque T. Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention. Oncology (Basel). 1996;10:1727–42

10. “Benign servikal lezyonlar ve serviksin konjenital anomalileri - UpToDate,” Ocak 01, 2022. https://www.uptodate.com/contents/benign-cervical-lesions-and-congenital-anomalies-of-thecervix#H18 (accessed Jan. 01, 2022).

11. Michael S. Baggish, Pelvik Anatomi ve Jinekolojik Cerrahi Atlası , Serviksin Anatomisi, Bölüm 42, 507-511

12. S. L. B. Leveno Kenneth J, F. Gary Cunningham, williams obstetrik. 2015

13. “Inferior Hypogastric Plexus - genel bakış | ScienceDirect Konuları.” https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/inferiorhypogastric-plexus (accessed Dec. 03, 2020)

14.. Dashe JS, Spong CY. William’s Obstetric: Mc Graw Hill Education; 2018

15. J. P. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000;5:8-12.

16. J. W. Sellors and R. Sankaranarayanan, “Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners’ Manual.” Accessed: Dec. 12, 2020. [Online]. Available: http://www.iarc.fr/

17. Barbara L. Hoffman M, John O. Schorge M, Karen D. Bradshaw M, Lisa M. Halvorson M, Joseph l. Schaffer M, Marlene M. Corton M. Williams Gynecology, Third Edition. 3 ed: McGraw-Hill; 2016.

18. Servikal/vajinal sitolojik tanıları bildirmek için 1988 Bethesda Sistemi. Ulusal Kanser Enstitüsü Çalıştayı. JAMA 1989; 262:931.

19. .Nayar R, Wilbur DC. Pap Testi ve Bethesda 2014: "100. (Mark Twain'den bir alıntıdan sonra)". J Düşük Genit Yolu Dis 2015; 19:175.

20. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, ve diğerleri. HPV ilişkili lezyonlar için Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji Standardizasyonu projesi: Amerikan Patologlar Koleji ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nden arka plan ve konsensüs önerileri. Int J Gynecol Pathol 2013; 32:76.

21. “Rahim Ağzı Kanseri-Kanser Durumu Gerçekleri.” https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html (accessed Jan. 04, 2021)

22. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Kanser İstatistikleri, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71:7.

23. Registry AC, Registry BC, Registry C, Registry EC, Cancer E, Registry IC, vd. 84 339 067. 2021;264:2020–1.

24. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Rahim ağzı kanseri taramasında tanılar ve sonuçlar: popülasyona dayalı bir çalışma. Ben J Obstet Gynecol 2004; 191:105.

25. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Genç kadınlarda olay insan papilloma virüsü enfeksiyonu ve düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon gelişimi için riskler. JAMA 2001; 285:2995.

26. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005;14(5):1149-56.

27. Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. J Virol. 2003;77(19):10186-201.

28. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. Int J Cancer. 2005 20;117(4):629-37.

29. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C, vd. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. 2018; Available at: https://doi.org/10.1155/2018/5315816

30. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Papillomavirüslerin sınıflandırılması. Viroloji 2004; 324:17.

31. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, et al. Genital insan papilloma virüsü enfeksiyonu olan genç kadınlarda klinik bulgular. J Obstet Gynecol 2003; 188:677.

32. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers 107 worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer. 2011 15;128(4):927-35.

33. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24(2):144-147.

34. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. J Obstet Gynaecol Res [Internet]. 01 Mart 2017 [kaynak 12 Ocak

2021];43(3):429– 35. Available at: http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13248

35. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 23;70(4):1-187.

36. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Genç kadınlarda servikovajinal papilloma virüsü enfeksiyonunun doğal öyküsü. N Engl J Med 1998; 338:423.

37. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? J Pathol. Ağustos 2007;212(4):356–67.

38. Münger K, Phelps WC, Bubb V, et al. İnsan papilloma virüsü tip 16'nın E6 ve E7 genleri birlikte birincil insan keratinositlerinin transformasyonu için gerekli ve yeterlidir. J Virol 1989; 63:4417.

39. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol 2016; 128:e111. Reaffirmed 2020

40. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet (London, England). 2009;374(9686):301-14

41. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04- adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. Vaccine. 2010;28(38):6247-55.

42. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.

43. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind 70 placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. The Lancet Oncology. 2005;6(5):271-8.

44. 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). Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. 2014;63(5):1-30.

45. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:CD008587.

46. Jhon ARHWJ. Te Linde's Operative Gynecology 2003.

47. Singh U, Anjum, Qureshi S, Negi N, Singh N, Goel M, et al. Comparative study between liquid-based cytology & conventional Pap smear for cytological follow up of treated patients of cancer cervix. Indian J Med Res. 2018;147(3):263-7. 71

48. Arvas MGA. Genital HPV. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2007;1.

49. "Rahim Ağzı Kanseri Taraması | ACOG." https://www.acog.org/womens-health/faqs/cervicalcancer-screening (accessed Dec. 20, 2020).

50. Baseman JG, Kulasingam SL, Harris TG, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, et al. Evaluation of primary cervical cancer screening with an oncogenic human papillomavirus DNA test and cervical cytologic findings among women who attended family planning clinics in the United States. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(1):26. e1-. e8.

51. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. Journal of infectious Diseases. 1994;169(2):235-40

52. Moyer VA, ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü. Rahim ağzı kanseri taraması: ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü tavsiye beyanı. Ann Intern Med 2012; 156:880.

53. Benedet JL, Anderson GH, Matisic JP. Rahim ağzı kanseri tespiti ve yönetimi için kapsamlı bir program. Ben J Obstet Gynecol 1992; 166:1254.

54. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Ortalama risk altındaki bireyler için serviks kanseri taraması: Amerikan Kanser Derneği'nden 2020 kılavuz güncellemesi. CA Kanser J Clin 2020; 70:321.

55. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü, Curry SJ, Krist AH, et al. Rahim Ağzı Kanseri Taraması: ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü Tavsiye Beyanı. JAMA 2018; 320:674.

56. SALINA ZHANG, B. S.; BATUR, Pelin; NCMP, CCD. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. Cleveland Clinic journal of

medicine, 2019, 86.3: 173. .

57. Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, et al. Tarama ayarı ile karşılaştırıldığında tanı ortamında kolposkopinin doğruluğu. Obstet Gynecol 2008; 111:7.

58. www.ASCCP.org (Erişim tarihi: 13 Ağustos 2012).

59. Stephen A Metz MP. Medscape. [Online].; 2018 [cited 2019 11 23.

60. Hilal Z, Tempfer CB, Burgard L, et al. How long is too long? Application of acetic acid during colposcopy: a prospective study. Am J Obstet Gynecol 2020; 223:101.e1

61. Burke, L., D.A. Antonioli, and B.S. Ducatman, Colposcopy: text and atlas. 1991: Norwalk, Conn.: Appleton & Lange.

62. Church L, Oliver L, Dobie S, et al. Analgesia for colposcopy: double-masked, randomized comparison of ibuprofen and benzocaine gel. Obstet Gynecol 2001; 97:5.

63. 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

64. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, et al. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. Am J Obstet Gynecol 2010; 203:481.e1.

65. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, vd. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. Nisan 2020;24(2):132–43.

66. 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.

67. Aşılanmamış Kadınlarda Tekrarlayan Servikal Displaziyi Azaltmak için Lichter K, Krause D, Xu J, vd. Adjuvan İnsan Papillomavirüs Aşısı: Sistematik Bir gözden geçirme ve meta-analiz. Obstet Gynecol 2020; 135:1070.

68. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus

guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):346-55.

69. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). Archives of pathology & laboratory medicine. 2003;127(8):946-9

70. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. Obstetrics & Gynecology. 1998;91(6):973-6

71. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. Gynecologic oncology. 2009;114(3):383-9

72. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. Bmj. 2014;349.

73. Wintrobe M. Clinical Hematology: origin and development of blood cells. 8th ed. Philadelphiya:Lea & Febiger,1981;137-141,587-590.

74. Perry, J. How Vitamin B12 Acts. British. J. Haematol 1981,487-491 Coşkun T. B12 Vitamini. Katkı Pediatri Dergisi 2003;25:2,419-433

75. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. Section 2. Disorders of hematopoiesis 15th ed. New York:McGraw- Hill Companies 2003;674-680.

76. Ünal Ş. Vitamin B12 ve Folat Metabolizması, Edinilsel ve Kalıtsal Eksiklikler ve Tedavisi. Türk Hematoloji Derneği. 2017:190-200.

77. Murray RK, Granner DK, Mayes PA. Harper's Biochemistry, 24th ed. Appletion & Lange,2003;253:313-318.

78. Han Y-Y, Celedón JC. Maternal folate intake during pregnancy and childhood asthma. American Thoracic Society; 2017.

79. Coşkun T. Folik Asit. Katkı Dergisi. Ankara:Hacettepe Üniversitesi, 2003:489-98.

80. Liew S-C. Folic acid and diseases-supplement it or not? Revista da Associação Médica Brasileira. 2016;62(1):90-100.

81. Blatter J, Brehm JM, Sordillo J, Forno E, Boutaoui N, Acosta-Perez E, et al. Folate deficiency, atopy, and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(2):223-30.

82. Wisniewska K, Wysocki J. The importance of folic acid in the primary prevention of congenital malformations. Arch Perinatal Med, 2008;14:32-40

83. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier P-P, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, vd. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. Cancer Epidemiol Prev Biomark. 2005;14(5):1149–1156

84. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. Int J Cancer. 2005;117(4):629–37

85. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical cancer prevention: Toward cost-effective screening. Medscape General Medicine

86. Steinmetz KA, Potter JD. Sebzeler, meyveler ve kanser. İ.Epidemiyoloji.Kanser Nedeni Kontrolü1991;5:325–57

87. Everson RB, Wehn CM, Erexson GI, MacGregor JT. dernekartan insan ile marjinal folat tükenmesiin vivo kromozomal hasar: analizi ile gösterimikronükleer eritrositler.J Natl Kanser Enstitüsü1988;80:525–9

88. Fowler BM, Giuliano AR, Piyathilake C, Nour M, Hatch K.Servikal dokuda hipometilasyon: bir korelasyon var mı?folat durumu ile?Kanser Epidemiol Biomark Önceki1998;7:901– 6

89. Butterworth CE Jr., Hatch KD, Macaluso M, Cole P, Sauber-lich HE, Soong SJ, et al. Folat eksikliği ve servikaldisplazi.J Am Med Doç.1992;267:528 –33.23.

90. Potischman N, Brinton LA, Laiming VA, Reeves WC, BrenesMM, Herrero R, et al. Serum folatın vaka kontrol çalışmasıdüzeyleri ve invaziv serviks kanseri.Kanser Res1991;51:4785–9

91. Van Eenwyk J, Davis FG, Colman N. Folat, C vitamini veservikal intraepitelyal neoplazi.Kanser Epidemiol Bi-omark Önceki1992;1:119 –24.24.

92. Marc TG,Katharine MD,Brenda H, et al. Servikal displazi belirteçleri olarak plazma folat,

homosistein, vitamin B 12 ve sistein vaka-kontrol çalışması. Kanser 2000;89:376-85

93. Myung SK, Ju W, Kim SC, Kim H, K. M.-a. K. S. Group. Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm: a meta-analysis. BJOG Oct 2011;118(11):1285e91. https://doi.org/10.1111/j.1471- 0528.2011.03032.x (in eng).

94. Nefise NY , Fatma YY, Isıl A(2020): Can Serum Vitamin B12 and Folate Levels Predict HPV Penetration in Patients with ASCUS?, Nutrition and Cancer, DOI: 10.1080/01635581.2020.1807030

95. Nayara N, Ana C, et al. Serum folatı ve B12 vitamininin preneoplastik servikal lezyonlarla ilişkisi. Klinik Beslenme ESPEN.2020;38:223-228

96.Tomita LY, D'Almeida V, Villa LL, Franco EL, Cardoso MA, Group BS. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism modify the association of dietary and circulating folate and vitamin B-6 with cervical neoplasia. J Nutr Dec 2013;143(12):2007e14. https://doi.org/10.3945/jn.113.182212 (in eng)

97. Piyathilake CJ, Macaluso M, Brill I, Heimburger DC, Partridge EE. Lower red blood cell folate enhances the HPV-16-associated risk of cervical intraepithelial neoplasia. Nutrition Mar 2007;23(3):203e10. https://doi.org/ 10.1016/j.nut.2006.12.002 (in eng).

98. Sedjo RL, Fowler BM, Schneider A, Henning SM, Hatch K, Giuliano AR. Folate, vitamin B12, and homocysteine status. findings of no relation between human papillomavirus persistence and cervical dysplasiaeng, editor. Nutrition Jun 2003;19(6):497e502 (in eng)