



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POSTPARTUM DÖNEMDE BAŞVURAN HASTALARA
UYGULANAN SERVİKAL SİTOLOJİ (PAP SMEAR) VE/VEYA
HPV TEST SONUÇLARININ ANALİZİ**

Dr. Dilara ALPAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POSTPARTUM DÖNEMDE BAŞVURAN HASTALARA
UYGULANAN SERVİKAL SİTOLOJİ (PAP SMEAR) VE/VEYA
HPV TEST SONUÇLARININ ANALİZİ**

Dr. Dilara ALPAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Nejat ÖZGÜL**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Nejat Özgül'e;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilgi, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelebilmemizde ve uzman hekim olma yetkinliği kazanmamızda büyük emekleri olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. G. Serdar Günalp olmak üzere tüm hocalarımıza;

Asistanlık süresi boyunca doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji, jinekolojik onkoloji ve tüp bebek birimlerinde birlikte çalıştığımız tüm asistan, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve mesleğimi seçmemde, hayatımı yönlendirmemde katkılarını esirgemeyen aileme ve sevgili kardeşim Damla'ya;

Tezimin konusunu belirlerken yardımları olan, asistanlık süreci boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Esra Kaya'ya;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara ALPAN

ÖZET

Alpan D., Postpartum Dönemde Başvuran Hastalara Uygulanan Servikal Sitoloji (pap smear) ve/veya HPV Test Sonuçlarının Analizi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara 2022

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen 4. Sıklıktaki kanserdir. Kadın kanseri ölümlerinde 2. sırada yer alır. Servikal kanser, 10.000 doğumda 0.8-1.5 vaka insidansı ile gebelikte teşhis edilen en sık malignitedir. Servikal kanser ve premalign lezyon tarama programları; hem ülkemizin sağlık politikalarının, hem de dünyadaki koruyucu sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez parçası olan servikal sitoloji (PAP-smear) ve/veya HPV testleri ile uygulanmaktadır. Genel olarak, hamile olmayan bir popülasyonda pozitif sitoloji (PAP smear) oranı yaklaşık %3'tür ancak %1 ile %9.7 arasında değişebilir. Literatürde gebe kadın popülasyonunda ise servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) prevalansı yaklaşık %1'dir ve bu sonuçlar gebe olmayan popülasyonla benzerdir. Hamilelik sırasında değişen hormonal ortam (steroid artışı) ve bağışıklık tepkisi, HPV enfeksiyonunun varlığını veya kalıcılığını destekleyebilir. Literatürün sistematik bir incelemesi, hamile kadınlarda HPV prevelansında %5,5'ten %65'e kadar geniş bir varyasyon olduğunu göstermiştir. Luo ve ark. yaptıkları yakın tarihli bir çalışmada gebe ve aynı yaşta gebe olmayan kadınları içeren çalışmada, gebe olmayan kadınlarda %14,8 HPV prevelansına karşılık, gebe kadınlarda %24,2 ile daha yüksek HPV prevelansı tespit etmişlerdir. Çeşitli popülasyonlarda, çeşitli HPV'lerin erken membran rüptürü (PROM), preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması (FGR), erken doğum ve plasental anormallikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Biriken kanıtlar, HPV enfeksiyonunun hamilelik sırasında devam etme ve doğumdan sonra gerileme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bizim merkezimizde antepartum rutin olarak servikal kanser taraması yapılmamaktadır. Smear veya HPV testi alınması gereken taraması eksik olan kadınlara, postpartum 6. haftada doğum sonrası kontrollere geldiklerinde servikal kanser tarama programı uygulanmaktadır. O nedenle çalışmamızda, doğum sonrası kontrole gelen hastalardaki smear ve HPV test sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda HPV testi yapılan hasta grup (n=73), smear yapılan gruba (n:1012) göre sayıca azdır. Bu durumun ASCCP /ACS /ASCP /DSÖ /T.C. Sağlık Bakanlığı'nın servikal kanser tarama programı önerilerinde, HPV

testini 30 yaş ve üstünde uygulanmasını önermelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızdaki ortalama yaş 29,5 olup bu çıkarımı desteklemektedir. Smear alınan postpartum dönemdeki 1012 hastanın smear sonuçları incelendiğinde %98,1'inin negatif, %0,6'sının (n=6) ASCUS, %0,4'ünün (n=4) LSIL olduğu; HPV sonuçları incelendiğinde %6,4'ünün negatif, %0,8'inin (n=8) pozitif olduğu tespit edilmiştir. HPV testi pozitif çıkan 8 hastanın HPV tipleri ise şu şekildedir; 2 hasta HPV tip 16, 3 hasta HPV tip 53, 1'er hasta HPV tip 54, 59 ve 66. Smear alınan 1003 hastanın %'99'u negatif iken %1'i pozitifdir. HPV alınan 73 hastanın %89'u negatif iken %11'i pozitifdir. Çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde postpartum dönemde HSIL sitoloji veya servikal kanseri olan hasta ile karşılaşılmamıştır. Literatürde kötü obstetrik sonuçların, HPV ve/veya smear testi pozitifliği olanlarda daha fazla olduğuyla ilgili yayınlar mevcuttur ancak çalışmamızda bebeklerin doğum ağırlıkları, canlı ya da ölü doğmaları, doğum sırasında ileri yaşam desteği gereksinimi, preterm eylem, IUGR ve makrozomik fetüs oranlarının annelerin smear veya HPV sonuçlarıyla ilişkisi saptanmamıştır. APGAR skorları da smear sonucuna göre değişmezken, HPV negatif hastalarda pozitiflere göre APGAR3 skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İlaç kullanım özellikleri ile HPV ve/veya smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmayan çalışmamızla, literatürdeki immunsupresyonu olan ve/veya immunsuprasif ilaç kullanan hastalarda HR-HPV ile kalıcı enfeksiyon riskinin arttığını gösteren çalışmalar çelişmektedir. Annenin dahili hastalıkları ve immunsupresyon durumu ile smear sonuçları arasında ilişki saptanmamıştır. HPV sonuçları incelendiğinde nörolojik hastalıklar HPV pozitif hastalarda anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Diğer hastalıklar ve immunsupresyon durumu için HPV sonuçlarına göre farklılık yoktur. Çalışmamızdaki parametreler dahilinde hastaya hem antepartum, hem de postpartum dönemde yapılan HPV ve/veya smear testlerini karşılaştıran çalışmaların yapılması bizim çalışmamızı bir kademe öteye taşıyacak basamak olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Servikal Kanser, Servikal Kanser Tarama, Pap-Smear, HPV, Kolposkopi, Gebelik, Postpartum Dönem

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ABSTRACT

Alpan D., The Analysis of the Results of Cervical Cytology (Pap Smear) Tests and/or HPV Test Applied to the Patients Admitted in the Postpartum Period, Hacettepe University Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Dissertation Thesis, Ankara 2022

Cervical cancer is the fourth most prevalent type of cancer among females. It ranks second in female cancer mortalities. Cervical cancer is the most diagnosed malignity in pregnancy, with an incidence of 0.8-1.5 cases per 10,000 deliveries. Cervical cancer and premalignant lesion screening programs are applied with cervical cytology (PAP smear) and/or HPV tests, which are an essential part of both our country's health policies and preventive health services in the world. The positive cytology (PAP Smear) ratio in a non-pregnant population is approximately 3% in general, but it can range between 1% and 9.7%. According to the literature, the prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnant women is approximately 1%, and these results are similar to those of the non-pregnant population. The hormonal environment, which changes during pregnancy, (steroid increase) and immune response during pregnancy can support the presence or persistence of HPV infection. A systematic review of the literature revealed that the prevalence of HPV in pregnant women ranges from 5.5% to 65%. In a recent study on pregnant and non-pregnant women of the same age, Luo et al. discovered that while the HPV prevalence in non-pregnant women was 14.8%, it was higher in pregnant women at 24.2%. Premature ruptures of the membrane (PROM) of several HPVs were found to be associated with preeclampsia, fetal growth restriction, preterm delivery, and placental abnormalities in several populations. The cumulative evidence suggests that the possibility of HPV infection continuing during pregnancy and postnatal regression is high. Cervical cancer screening as an antepartum routine is not performed at our center. Cervical cancer screening is used for women who should have a smear or an HPV test when they come for a check-up in the postpartum sixth week. Therefore, the smear and HPV results of patients who came in for a postpartum check-up were examined retrospectively in our study. The number of patients who underwent the HPV test (n = 73) was lower than the number of patients who underwent the smear test. This situation is believed to be the result of the ASCCP/ ACS/ ASCP/ WHO/

Republic of Türkiye Ministry of Health's recommendations for the HPV test to be administered to individuals aged 30 or above. The mean age in our study was 29.5, supporting this argument. Examining the test results of the 1012 patients in the postpartum period who had smear tests, 98.1% of were negative, 0.6% were (n=6) ASCUS, and 0.4% were LSIL (n=4). When the HPV results were examined, it was found that 6.4% were negative and 0.8% (n=8) were positive. The following HPV types were found in the patients who tested positive for HPV: HPV type 16 in two patients, HPV type 53 in three patients, HPV type 54 in one patient, HPV type 59 in one patient, and HPV type 66 in one patient. Out of 1003 patients, %99 tested negative for smear, while 1% tested positive. Out of 73 patients, %89 tested negative for HPV, while 11% tested positive. When the results of our study were reviewed, no patients with HSIL cytology or cervical cancer were found. There are studies in the literature indicating that people with positive HPV tests and/or smear test results are more likely to experience adverse obstetric outcomes. However, in the present study, no relationship was found between infants' birth weight, live birth or stillbirth, the need for advanced life support during delivery, preterm labor, IUGR and macrosomic fetus rates, and the mothers' smear or HPV results. While the APGAR scores did not change according to the smear results, the APGAR3 score was found to be significantly higher in the HPV-negative patients compared to those who are HPV positive. This study, which identified no significant association between drug utilization features and HPV and/or smear results, and studies indicating that the incidence of permanent hrHPV infection increases in individuals with immunosuppression and/or using immunosuppressive drugs are inconsistent. No relationship was detected between the mother's internal diseases, immunosuppression status, and smear results. When HPV results were examined, neurologic diseases were found to be more common in HPV-positive patients. There is no difference in other diseases or immunosuppressive status based on HPV results. Studies comparing HPV and/or smear tests performed during both the antepartum and postpartum periods within the parameters of this study will advance the research.

Keywords: Cervical Cancer, Cervical Cancer Screening, Colposcopy, HPV, Pap Smear, Postpartum Period, Pregnancy

Funding Institutions: Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serviks Genel Bakış	3
2.2. Serviks Histolojisi.....	3
2.2.1. Skuamöz Epitel	3
2.2.2. Kolumnar Epitel.....	4
2.2.3. Skuamokolumnar Bileşke (SCJ).....	5
2.2.4. Transformasyon Zonu (TZ)	5
2.3. Ektropion veya Ektopi	7
2.4. Skuamöz Metaplazi.....	7
2.5. HPV	7
2.5.1. HPV Genom Organizasyonu.....	10
2.5.2. HPV Yaşam Döngüsü	11
2.5.3. Enfeksiyondan Tümör Başlangıcına	12
2.5.4. Rb'nin Bozulması ve E2F'ye Bağlı Promotörlerin Aktivasyonu....	12
2.5.5. Siklinlerin ve CDK İnhibitörlerinin Modülasyonu	12
2.5.6. p53'ün Bozulması Yoluyla Büyüme İnhibisyonunun Kaldırılması.....	13
2.5.7. Telomeraz Aktivasyonu Yoluyla Ölümsüzleştirme	13
2.5.8. Genomik Kararsızlık	13
2.5.9. Sentrozom anormallikleri.....	13
2.5.10. Apoptoz	13
2.5.11. Büyüme Baskılayıcı Sitokinlere Direnç.....	13
2.5.12. İnterferon Antiviral Tepkisinin Yıkılması	14

2.6. Servikal Kanser İçin Risk Faktörleri	14
2.7. Servikal Kanser Taraması	14
2.7.1. Smear ile Tarama	15
2.7.2. HPV ile Tarama:	16
2.8. Servikal Preinvaziv Lezyonların Sınıflandırılması	18
2.8.1. Bethesda Sistemi	19
2.8.2. CIN Sınıflaması.....	21
2.8.3. LAST Sistemi (Lower Anogenital Squamous Terminology)	21
2.9. Servikal Kanser Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	22
2.9.1. Glandüler Hücre Anormallikleri	22
2.9.2. Atipik Skuamöz Hücrelerin Değerlendirilmesi.....	22
2.9.3. Low Grade ve High Grade intraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi.....	23
2.9.4. Gebelerde Yönetim	23
2.10. Kolposkopi.....	24
2.11. HPV Enfeksiyonunun Önlenmesi	25
2.12. HPV Aşıları.....	25
2.13. Gebelikte HPV Enfeksiyonu.....	25
2.13.1. Erken Doğum (Preterm Eylem)	28
2.13.2. Abortus.....	29
2.13.3. Preeklampsi.....	30
2.13.4. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUGR)	30
2.13.5. Prematür Erken Membran Ruptürü (PPROM).....	32
2.13.6. Fetal Ölüm.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu	34
3.2. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	34
3.3. Verilerin Toplanması	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ	74
7. KAYNAKÇA.....	76

8. EKLER	82
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	82
EK-2: Veri Toplama Formu.....	83

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
ACS	Amerikan Kanser Cemiyeti
AGC	Atipik Glandüler Hücre
AIS	Adenokarsinoma in Situ
ASA	Aspirin
ASC	Atipik Skuamöz Hücre
ASC-US	Atipik Skuamöz Hücre – Önemi Belirsiz
ASC-H	Atipik Skuamöz Hücre – HSIL ekarte edilemeyen
ASCCP	Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
ASCP	Amerikan Klinik Patoloji Cemiyeti
ASM	Aile Sağlığı Merkezleri
CA	Kanser
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
CMV	Sitomegalovirüs
CS	Sezeryan
CVID	Common Variable Immunodeficiency Disease
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
E	Early
ECC	Endoservikal Küretaj
EGFR	Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
EMR	Erken Membran Rüptürü
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi

FGR	Fetal Growth Restriction
FIRS	Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu
FSGS	Fokal Segmental Glomerulosklerosis
GDMA	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖRH	Gastroözefagial Reflü
HBV	Hepatit B Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virüs
HR-HPV	Yüksek Onkojenik Riskli HPV
HSIL	Yüksek Dereceli Skuamöz İnterapitelyal Lezyon
HSV	Herpes Simpleks Virüs
HT	Hipertansiyon
HUN	Hidroüreteronefroz
IFCPC	Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu
IFN	İnterferon
Ig-A	İmmunglobulin A
IL	İnterlökin
IUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
IVIG	İntravenöz İmmunglobulin
İTP	İmmun Trombositopenik Purpura
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L	Late
LAST	Lower Anogenital Squamous Terminology
LCR	Long Control Region (Uzun Kontrol Bölgesi)

LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LSIL	Düşük Dereceli Skuamöz İntreapitelyal Lezyon
MHC I	Major Histocompatibility Complex Class 1
MS	Multipl Skleroz
NILM	İntreapitelyal Lezyon ya da Malignite Negatif
NK	Natural Killer
NOS	Endoservikal, Endometriyal ya da Orijini Belirlenememiş
NVD	Normal Vajinal Doğum
OKS	Oral Kontraseptif
PAS	Periyodik Asit Schiff
PPROM	Preterm Prematür Membran Rüptürü
PROM	Erken Membran Rüptürü, EMR
PTE	Pulmoner Tromboemboli
RA	Romatoid Artrit
Rb	Retinoblastom
SCC	Skuamöz Hücreli Karsinom
SCJ	Skuamokolumnar Bileşke
SIL	Skuamöz İntreapitelyal Lezyon
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
Th	T helper
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TNFR1	TNF Reseptörü 1
TRAIL	TNF ile İlişkili Apoptozu İndükleyen Ligand
TSM	Toplum Sağlığı Merkezleri
TTX	Tıbbi Terminasyon
TZ	Transformasyon Zonu

USPSTF	Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VWF	Von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Serviks, SCJ, TZ Şematik Gösterimi.....	6
Şekil 2.2.	T.C. Sağlık Bakanlığı Servikal Kanser Tarama Programı	17
Şekil 2.3.	Servikal Displazi	22
Şekil 4.1.	Hastaların takip durumu	39
Şekil 4.2.	Smear testi	40
Şekil 4.3.	HPV Testi	40
Şekil 4.4.	Smear ve HPV alınan hastaların sonuçları	41

TABLOLAR

Tablo 2.1.	Servikal kanser taraması program önerileri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir.....	18
Tablo 2.2.	Servikal Preinvaziv Lezyonların Sınıflandırılması.....	19
Tablo 2.3.	Servikal Intraepitelyal Neoplazilerin Seyri.....	25
Tablo 4.1.	Genel demografik ve klinik özellikler	37
Tablo 4.2.	Başvuru zamanı.....	37
Tablo 4.3.	Hastaların takip durumları ve hastalara yapılan testler.....	38
Tablo 4.4.	Doğum ile ilgili özellikler.....	41
Tablo 4.5.	CS endikasyonları	42
Tablo 4.6.	Dahili hastalık	43
Tablo 4.7.	Romatolojik hastalıklar	43
Tablo 4.8.	Trombofil hastalıkları	44
Tablo 4.9.	GDMA	44
Tablo 4.10.	Hipotiroidi.....	45
Tablo 4.11.	Otoimmün hastalıklar.....	45
Tablo 4.12.	Nörolojik hastalıklar	46
Tablo 4.13.	Kardiyovasküler hastalıklar	46
Tablo 4.14.	GIS hastalıkları	47
Tablo 4.15.	Göğüs hastalıkları	47
Tablo 4.16.	Renal hastalıklar.....	48
Tablo 4.18.	Geçirilmiş tromboz hikayesi	49
Tablo 4.19.	Hematolojik hastalıklar.....	50
Tablo 4.20.	Psikiyatrik hastalıklar.....	50
Tablo 4.21.	MSS hastalıkları.....	51
Tablo 4.22.	Diğer hastalıklar.....	51
Tablo 4.23.	İlaç kullanımı	52
Tablo 4.24.	Malignite varlığı ve maligniteler	54
Tablo 4.25.	İmmüsupresyon varlığı	54
Tablo 4.26.	Pandemi dönemine göre hastaların takip durumları ve sonuçları.....	55
Tablo 4.27.	Pandemi dönemine göre hastaların sonuçları	56

Tablo 4.28. Smear sonucuna göre annenin genel demografik ve klinik özellikleri	57
Tablo 4.29. Smear sonucuna göre annenin ek hastalıkları	58
Tablo 4.30. Smear sonucuna göre annenin ilaç kullanım özellikleri	59
Tablo 4.31. Smear sonucuna göre bebeğin klinik özellikleri	60
Tablo 4.32. HPV sonucuna göre annenin genel demografik ve klinik özellikleri	61
Tablo 4.33. HPV sonucuna göre annenin ek hastalıkları	62
Tablo 4.34. HPV sonucuna göre annenin ilaç kullanım özellikleri	63
Tablo 4.35. HPV sonucuna göre bebeğin klinik özellikleri	64
Tablo 4.36. Smear ve HPV alınıp pozitif çıkan olguların demografik ve klinik özellikleri	65
Tablo 4.37. Smear ve HPV alınıp pozitif çıkan olguların klinik özellikleri	66
Tablo 4.38. Smear ve HPV alınıp pozitif çıkan olguların bebeklerinin klinik özellikleri	66

1. GİRİŞ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen 4. Sıklıktaki kanserdir. Kadın kanseri ölümlerinde 2. Sırada yer alır [1]. Servikal kanser, 10.000 doğumda 0.8-1.5 vaka insidansı ile gebelikte teşhis edilen en sık malignitedir [2]. Servikal kanser ve premalign lezyon tarama programları; hem ülkemizin sağlık politikalarının, hem de dünyadaki koruyucu sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez parçası olan servikal sitoloji (PAP-smear) ve/veya HPV testleri ile uygulanmaktadır. Serviks kanserinin son 50 yılda insidans ve mortalitesi etkili tarama programları ve premalign lezyonların tespit ve tedavisiyle önemli oranda azaltılmıştır [1].

Servikal sitolojik anormallik ve invaziv tümör gelişiminde HPV enfeksiyonu prekürsördür [1]. Genel olarak, hamile olmayan bir popülasyonda pozitif sitoloji (PAP smear) oranı yaklaşık %3'tür ancak %1 ile %9.7 arasında değişebilir [3].

Literatürde sistematik bir çalışma, hamile kadınlarda HPV prevalansında %5.5'ten %65'e kadar geniş bir varyasyon olduğunu göstermiştir [4]. Hamilelik sırasında meydana gelen hormonal ve immünolojik değişikliklerle hamile kadınların bakteri ve virüs enfeksiyonlarına daha duyarlı olmaları beklenebilir. Bu durum, HPV enfeksiyonunun kalıcılığını destekleyebilir ve nesiller arası geçişe yardımcı olabilir ve böylece kanser riskini artırabilir. Beklenen immünolojik değişiklikler şu şekilde özetlenebilir:

- Th1 hücreleri çoğunlukla IFN γ üretimi ve hücre içi patojenlere ve viral enfeksiyonlara yanıtlarla ilişkilidir, oysa Th2 hücreleri spesifik olarak IL-4, IL-13 ve IL-5 üretir ve helmintlere karşı ana yanıtı oluşturur.
- Östrojen Th1 aracılı hücresel yanıtı baskımlarken, Th2 aracılı humoral yanıtı artırır. Progesteron, desidual NK aktivitesini bloke eder.
- İmplantasyon ve desidualizasyon (çoğunlukla Th1 sitokin paternleri ile karakterize edilen) sırasında inflamatuvar yanıtlar gerekli olmakla birlikte, gestasyonun çoğu, azalmış bir inflamasyon (Th2 paternlerine doğru kayma) ile karakterize edilir [5].

Gebelikte endoservikste bulunan kolumnar epitel, ektoservikse doğru genişler (ektopi) ve bu glandüler hücreler enfeksiyonlara karşı duyarlıdır. Servikal skuamöz ve glandüler hücrelerdeki değişiklikler ile bu hücrelerde reaktif atipi gelişebilir. Servikal

mukus miktarı artar. PAP smear testinin performansı bu değişikliklere rağmen gebe olan ve olmayan popülasyon arasında önemli ölçüde farklılık göstermez. Hastalarda bulunan HPV'ye bağlı siğiller gebelikte daha yaygın hale gelebilir [2].

Literatürde yakın tarihli yapılan bir çalışmada yüksek östradiol seviyelerinin olduğu kadınlarda (antepartum, postpartum, oks kullanan, multiparite) yüksek riskli HPV virüs oranlarında artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu artışın sebebi, östrojenlerin servikal epitel hücrelerinin proliferasyonunu, olgunlaşmasını ve/veya bu hücrelerde HPV virüs replikasyonunu yukarıda açıklanan mekanizmalarla etkilemesiyle ilişkili olabilir. Bu durum daha fazla sayıda viral DNA kopyası ile sonuçlanabilir ve böylece pozitif servikal sitoloji ve HPV testi sonucu olasılığı artabilir [6].

Çeşitli popülasyonlarda, çeşitli HPV'lerin erken membran rüptürü (PROM), preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması (FGR), erken doğum ve plasental anormallikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur [7] .

Biz çalışmamızda, yukarıda açıklanan sebeplerden ötürü postpartum dönemde bakılan servikal sitoloji (PAP smear) ve/veya HPV testlerinde genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda patolojik sonuç bulacağımızı öngördük. Aynı zamanda bu çalışma ile HPV'nin sebep olduğu ve servikal tarama testlerinde saptayabileceğimiz patolojilerin; genel popülasyona göre, artmış gebelik komplikasyonları (preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı fetus, fetal apgar skorlarında düşüklük) ile ilişkili olup olmayacağı konusunda fikir sahibi olabileceğimizi düşünüyoruz. Bu çalışmanın başka bir ek sonucu olarak, takibini ve doğumunu hastanemizde yapan hastaların, postpartum dönemde yapılan rutin kontrol muayenesine katılım oranları belirlenecek ve covid-19 pandemisinin postpartum dönemdeki hastaların rutin kontrol alışkanlıkları üzerine etkisi ile ilgili istatistik verisi elde edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Servikse Genel Bakış

Uterus; korpus ve serviks olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Rahim ağzı (serviks), rahim boşluğunu vajinaya bağlayan fibromusküler bir organdır. Rahim ağzı yaklaşık 4 cm uzunluğunda ve 3 cm çapındadır. Servikal boyut çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim gösterir. Bunlardan bazıları yaş, parite, menopozal durumdur. Doğum yapmış bir kadının serviksi, doğum yapmamış bir kadınınkinden önemli ölçüde daha büyüktür ve üreme çağındaki bir kadının serviksi, menopoz sonrası bir kadınınkinden önemli ölçüde daha büyüktür [8].

Serviks uteri, portio vaginalis ve portio supravaginalis olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Servikal kanal plika palmata adı verilen longitudinal mukazal katlantılar içeren, 2-4 mm genişliğinde, 2-4 cm uzunluğunda eliptik bir boşluktur. Endoservikal ve endometrial boşluklar arasındaki kısma istmus (veya alt uterin segment) denir [9].

2.2. Serviks Histolojisi

Stroma: Serviksin stroması, içinden servikse giden vasküler, lenfatik ve sinirlerin geçtiği ve karmaşık bir pleksus oluşturduğu yoğun, fibromusküler dokudan oluşur.

2.2.1. Skuamöz Epitel

Genellikle, ektoserviksin çoğu ve vajinanın tüm uzunluğu, tek tip, çok katlı ve keratinize olmayan skuamöz epitel ile kaplıdır. Olgun skuamöz epitel glikojen içerdiğinden, Lugol iyotunu kolayca alır (ve bu nedenle Schiller testi negatiftir). Epitel Lugol iyodunu almadığında Schiller testi pozitifdir. Servikal skuamöz epitel pürüzsüzdür ve kadın hamile olmadığında çıplak gözle hafif pembe görünür. Hamilelik sırasında giderek daha damarlı hale gelir ve mavimsi bir renk tonu geliştirir.

Skuamöz epitel 3 katmandan oluşur: bazal tabaka, intermediyer tabaka ve süperfisiyal tabaka. Skuamöz epiteldeki en alttaki hücre katmanı, bazal membrana bağlı büyük koyu lekeli çekirdekler ve küçük sitoplazmalı tek bir yuvarlak bazal hücre tabakasıdır. Bazal membran, epiteli alttaki stromadan ayırır.

Bazal hücreler bölünür ve nispeten büyük koyu renkli çekirdeklere ve yeşilimsi-mavi bazofilik sitoplazmaya sahip olan parabazal hücreler olarak adlandırılan sonraki birkaç hücre katmanını oluşturmak üzere olgunlaşır. Bu hücrelerin daha fazla farklılaşması ve olgunlaşması, bol sitoplazmalı ve küçük, yuvarlak çekirdekli poligonal hücrelerin ara katmanlarına yol açar. Bu hücreler bir sepet örgüsü deseni oluşturur. Daha fazla olgunlaşma ile, küçük, yoğun, piknotik çekirdekler ve şeffaf sitoplazma ile büyük ve belirgin şekilde düzleştirilmiş hücrelerin yüzeysel katmanları oluşur. Genel olarak, bazal katmandan süperfisiyal katmana, bu hücrelerin boyutunda bir artış ve nükleer boyutta bir azalma meydana gelir.

İntermediyer ve süperfisiyal katmanlardaki hücreler, sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerir; bu, histolojik bölümlerde Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyası ile Lugol iyot ve macenta uygulandıktan sonra maun kahverengi veya siyah boyanır. Ara ve yüzeysel tabakaların glikojenasyonu, skuamöz epitelin normal olgunlaşmasının ve gelişiminin bir işaretidir. Anormal veya değişmiş olgunlaşma, glikojen üretiminin eksikliği ile karakterize edilir. Serviksin skuamöz epitelinin olgunlaşması östrojene bağlıdır ve östrojen yoksa tam olgunlaşma ve glikojenizasyon gerçekleşmez. Bu nedenle, menopozdan sonra hücreler parabazal tabakanın ötesinde olgunlaşmazlar ve çok sayıda düz hücre tabakası olarak birikmezler. Sonuç olarak, epitel ince ve atrofik hale gelir. Görsel muayenede, kolayca travmaya yatkın olduğu için bazen subepitelyal peteşiyal hemorajik noktalarla birlikte soluk görünür [8].

2.2.2. Kolumnar Epitel

Endoservikal kanal kolumnar epitel (genellikle glandüler epitel olarak adlandırılır) ile kaplıdır. Tek hücre tabakasından dolayı yüksekliği, serviksin çok katlı yassı epitelinden çok daha kısadır. Görsel muayenede kırmızımsı görünür, çünkü ince tek hücreli tabaka stromal vaskülaritenin penetrasyonuna izin verir. Distal veya üst sınırında, uterus gövdesinin en alt kısmındaki endometriyal epitel ile birleşir. Proksimal veya alt sınırında SCJ'de skuamöz epitel ile buluşur. Kadının yaşı ve üreme, hormonal ve menopoz durumuna bağlı olarak ektoserviksin değişken bir kapsamını kapsar. Kolumnar epitelde glikojenasyon ve mitoz yoktur. Hücre içi sitoplazmik glikojen eksikliği nedeniyle, kolumnar epitel, Lugol iyotunun

uygulanmasından sonra renk değiştirmez veya ince bir iyot çözeltisi filmi ile hafifçe renksiz kalır.

2.2.3. Skuamokolumnar Bileşke (SCJ)

SCJ, skuamöz ve kolumnar epitelin yüksekliğindeki farklılık nedeniyle bazen basamaklı keskin bir çizgi olarak görünür. SCJ'nin dış os ile ilgili konumu bir kadının yaşamı boyunca değişkendir ve yaş, hormonal durum, doğum travması, oral kontraseptif kullanımı ve hamilelik gibi faktörlere bağlıdır. Çocuklukta, perimenarşta, puberteden sonra ve erken reproduktif yaşamda görülebilen SCJ, orijinal SCJ olarak adlandırılır, çünkü bu, intrauterin yaşamda embriyogenez sırasında ortaya çıkan kolumnar epitel ile orijinal skuamöz epitel arasındaki bağlantıyı temsil eder. Çocukluk döneminde ve menarş çevresinde, orijinal SCJ, dış osta veya çok yakınında bulunur. Ergenlikten sonra ve üreme döneminde kadın genital organları östrojen etkisi altında gelişir. Böylece serviks şişer ve genişler ve endoservikal kanal uzar. Bu endoservikal kanalın alt kısmındaki kolumnar epitelin ektoservikse doğru dışa kaymasına yol açar. Bu duruma, görsel incelemede çarpıcı biçimde kırmızımsı görünümlü bir ektoserviks olarak görülen ektropiyon veya ektopi denir. Bazen yanlış değerlendirme yapılarak erozyon veya ülser olarak adlandırılabilir. Kolumnar epitelin ektoservikse doğru dışa kaymasından sonraki skuamokolumnar bileşke, en sık olarak ergenlik ve erken gebelik sırasında ortaya çıkar. Kolumnar hücreleri kaplayan mukusun tampon etkisi, bir ektropiyonun dışa dönük kolumnar epiteli asidik vajinal ortama maruz kaldığında engellenir. Bu, kolumnar epitelin yeni oluşan metaplastik skuamöz epitel ile yıkımına ve nihayetinde yer değiştirmesine yol açar (metaplazi, bir epitel tipinin bir başkasıyla değiştirilmesini veya değiştirilmesini ifade eder) [8].

Metaplastik süreç orijinal SCJ'de başlar ve üreme dönemi boyunca ve son olarak menopoza kadar merkezci olarak dış os'a doğru ilerler. Ektoserviksin skuamöz epitelinden skuamöz epitelin içe doğru büyümesiyle de bir miktar metaplazinin oluşabileceği düşünölmektedir. Böylece, yeni oluşturulmuş metaplastik skuamöz epitel ile kolumnar epitel arasında yeni bir SCJ oluşur.

2.2.4. Transformasyon Zonu (TZ)

TZ, distalde orijinal skuamokolumnar bileşke, proksimalde yeni skuamokolumnar bileşke arasında kalan metaplazi alanıdır. Endoservikal epitelin

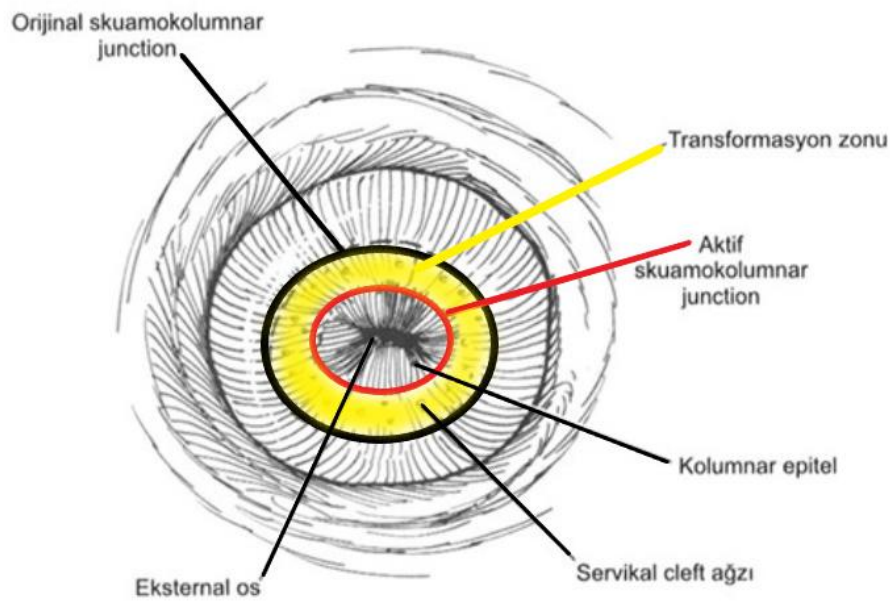
endoservikal kanalın içinden serviksin dışına, yani ektoservikse kayması, değişken zaman ve hızlarda gerçekleşir, ancak genel olarak konuşursak, ergenlik döneminde ve ilk hamilelik sırasında meydana gelir (Şekil 2.12). Sonuç olarak, ektoserviks üzerindeki kolumnar epitel nispeten asidik vajinal ortama maruz kalır ve skuamöz metaplaziye maruz kalır ve yukarıda tarif edildiği gibi fizyolojik TZ'yi üretir. Bu süreç sırasında immatür servikal depo hücreleri ve dinamik TZ, HPV enfeksiyonuna duyarlıdır, bu sayede TZ'deki epitelin bazal katmanlarını enfekte edebilir ve vakaların küçük bir kısmında CIN gelişir. Skuamöz metaplazinin en aktif olduğu dönem adölesan çağ ve gebelik dönemidir. Bu nedenle erken yaşta başlayan cinsel ilişki ve gebelikler servikal kanserler için risk faktörüdür. Bu süreç tamamlandığında, muhtemelen HPV enfeksiyonundan korunma ile sonuçlanır,

TZ, boyutuna ve serviks üzerindeki kesin konumuna göre değişir ve kısmen veya tamamen endoservikal kanalda olabilir. TZ'nin 3 tipi vardır ve mutlaka kolposkopi sırasında belirlenmelidir.

Tip1: Tamamen ektoservikaldir , tamamen görünür.

Tip2: Endoservikal komponenti var, tamamen görünür, ektoservikal komponent büyüklüğü değişebilir.

Tip3: Endoservikal komponent var, tamamen görünmez , endoservikal kısım büyüklüğü değişebilir [8].



Şekil 2.1. Serviks, SCJ, TZ Şematik Gösterimi

2.3. Ektropion veya Ektopi

Ektropion veya ektopi, ektoserviks üzerinde dışa dönük endoservikal kolumnar epitelin varlığı olarak tanımlanır. Dış osu çevreleyen ektoserviks üzerinde büyük kırmızımsı bir alan olarak görünür. Kriptler ve destekleyici stroma dahil olmak üzere tüm mukoza ektropionda yer değiştirir. Skuamöz metaplaziye fizyolojik dönüşümün gerçekleştiği bölgedir ve servikal skuamöz hastalığa duyarlı olan alandır [8].

2.4. Skuamöz Metaplazi

Ektoservikste bulunan dışa dönük kolumnar epitelin, skuamöz epitel ile fizyolojik olarak yer değiştirmesine skuamöz metaplazi denir. Vajinal ortam, üreme hayatı ve hamilelik sırasında nispeten asidiktir. Östrojen etkisiyle hücrelerde artan glikojen vajen florasında lactobasillus hakimiyetine sebep olur. Lactobasilluslar glikojeni kullanarak laktik asit açığa çıkarır ve vajen pH'ı asidikleşir (Ph:4) [8].

Vajen asiditesinin skuamöz metaplazide rol oynadığı düşünülmektedir. Bu düşük pH, servikal epitelin tabanındaki farklılaşmamış depo hücreleri uyarak skuamöz metaplaziyi başlatır. Bu süreçte o immatür olan ve glikojen içermeyen skuamöz metaplastik alanlar lügol tutmaz. Yeni gelişen immatür metaplastik epitel iki yol izleyebilir. İlk yolda bu hücreler çoğunlukla matürasyonu tamamlar ve ektoserviksteki çok katlı skuamöz epitele dönüşür. Metaplastik hücreler, metaplazi sırasında kolumnar epitelde bulunan kriptlerin ağızlarını tıkayarak retansiyon kisti olan nabothi kistlerinin oluşmasına sebep olur. Matür metaplastik skuamöz epitel lügol ile kahverengi, siyah boyanır. İkinci yolda ise az sayıda kadında immatür metaplazik alanlar karsinojenik etkenlerle (HPV, sigara) karşılaştığında displastik epitele dönüşür.

2.5. HPV

İnsan papilloma virüsleri (HPV), 40'ının genital enfeksiyonlara neden olduğu bilinen ve aynı zamanda onkojenik olan 200 genotipi bulunan küçük epiteliotropik, 55 nm çapında zarfsız ikosahedral, çift sarmallı dairesel DNA virüsleridir. HPV, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur. 45 yaşına kadar hem kadınlarda hem de erkeklerde yaşam boyu genital HPV edinme olasılığının %80'den fazla olduğu tahmin edilmektedir [10]. Özellikle kadınların yarısından fazlası cinsel ilişkiye girdikten hemen sonra servikal HPV enfeksiyonu gösterir ve bu enfeksiyonların yaklaşık %90'ı

3 yıl içinde temizlenir. Klinik özellikler asemptomatikten (rutin rahim ağzı kanseri taramasında tespit edilen) vulva, vajina, serviks ve bazı ekstragenital bölgelerdeki büyük lezyonlara kadar değişir. HPV, insandaki tüm kanserlerin yaklaşık %5'inden sorumludur [11]. Gebelikte prevalansı yaşa, coğrafyaya ve gebelik yaşına (gebelik yaşı ile birlikte artan) bağlı olarak %5.5 ile %65 arasında değişmektedir [4].

Şu anda, beş evrimsel HPV genotip grubu (α , β , γ , μ ve ν) tanımlanmıştır. Bunlardan en büyük grup α . Bu grup, esas olarak mukozal epiteli enfekte eden 64 HPV içerir. Bu HPV'lerin yaklaşık 40'ı anogenital yolu enfekte edebilir ve yaklaşık 15 sözde 'HR' tipini içerir (HPV'ler 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82) onkojenik olarak sınıflandırılmış ve anogenital kanserlere neden olduğu bulunmuştur[12].

Bir sonraki en büyük grup, esas olarak kutanöz epiteli enfekte eden β grubu HPV'lerdir (Tablo 1). 50'den fazla tip tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. β grubu, melanom dışı skuamöz hücreli karsinomlar ile ilişkilendirilebilir. Kalan üç grubun (γ , μ ve ν) HPV'leri normalde sadece iyi huylu hastalığa neden olur [12].

Hpv ler Kutanöz ve mukozal epiteli enfekte ederler. Kutanöz epiteli enfekte eden ve tipik olarak iyi huylu siğil veya verruka oluşumu ile genital siğillere yol açan düşük riskli mukozal HPV tipleri 6 ve 11'dir. Örneğin, HPV genotip 1 ve 2 (HPV1, HPV2) ayaklarda verrukalara (plantar lezyonlar), HPV2 ve 4 ise ellerde yaygın siğillere neden olur. HPV'nin sebep olduğu lezyonlar aşağıdaki gibidir:

- Condyloma acuminatum, HPV'nin genital bölgede en sık görülen belirtilerinden biridir. Papüller, nodüller veya yumuşak, ipliksi, pembemsi, sapsız veya saplı büyümeler olarak ortaya çıkarlar. Erkeklerde genital kondilomlar daha çok koronal sulkus, penis bezleri ve penil shaftı içerir. Kadınlarda lezyonlar genellikle dış genital organları ve serviksi etkiler. Hastalık genellikle cinsel yolla bulaşır ve en sık HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli HPV'lerden kaynaklanır, ancak HPV 2, 16, 18, 30-33, 35, 39, 41 dahil olmak üzere birçok başka genotip de bulunabilir [13].
- Fokal epitel hiperplazisi, çocuklarda ve kadınlarda daha sık görülen, oral mukozanın HPV ile ilişkili nadir bir hastalığıdır. Lezyonlar esas olarak alt dudakta bulunur, ancak daha az sıklıkla üst dudak, dil, oral mukoza, orofarenks, damak ve ağız tabanını etkileyebilir. HPV 13 ve 32 en yaygın nedenlerdir [13].

- *Rahim ağzı neoplazisi ve rahim ağzı kanseri.* Prekanseroz servikal lezyonlar CIN olarak sınıflandırılır. (CIN 1, 2 veya 3) Neoplazinin ciddiyeti, bazal benzeri hücrelerin (yani, yüksek nükleer/sitoplazmik orana sahip zayıf farklılaşmış hücreler) epitel yüzeyine doğru uzanma derecesini ve suprabazal hücre bölünmesinin derecesini yansıtır. Düşük dereceli lezyonlar tipik olarak, CIN1/LSIL'in önemli bir tezahürü olarak kabul edilen suprabazal hücre katmanlarında koilositlerin varlığı ile üretken viral enfeksiyon kanıtı gösterir. HPV, başlangıç aşamasındaki sitolojik anormallikler ve displaziden rahim ağzı kanserine kadar değişen servikal anormalliklerin %90-100'ünde saptanabilir. kanser gelişimi ile ilişkili yüksek riskli HPV'ler (HR-HPV'ler) olmuştur [13]. HPV enfeksiyonu ve kanser arasındaki bu bağlantı ilk olarak 35 yıl önce HPV16 DNA'sının rahim ağzı kanseri biyopsilerinin büyük bir bölümünde mevcut olduğu tespit edildiğinde kurulmuştur. Ancak, HR-HPV enfeksiyonlarının çoğunun kansere ilerlemeyeceğini düşünmek önemlidir; gerçekten de vakaların %85'i subklinik geçici enfeksiyonlardır [14]. Şu anda 15 tanınmış HR-HPV türü vardır: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 [12].

HPV'nin ilişkili olduğu kanserler aşağıdaki gibidir:

- Rahim ağzı kanseri, dünya çapında kadınlarda dördüncü en yaygın malignite ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir [15]. HR-HPV'ler serviks kanseri vakalarının >%99,7'sinden sorumludur. Bunların %55'i HPV16 pozitif ve %15'i HPV18 pozitifdir [12].
- Ayrıca, HR-HPV enfeksiyonu çeşitli diğer anogenital bölgelerdeki (vulvar kanserlerin %25'i, vajinal kanserlerin %80'i) kanserlerle ilişkilidir [16].
- Penis kanserlerinin yaklaşık %50'sinden HPV sorumludur. İnvaziv penis kanserinde HPV 16 en yaygın tiptir (%40-70), bunu HPV 6 (%22), 52 (%15) ve 11 (%4) takip eder.
- HPV, anal kanserin %80-96'sında bulunur ve HPV 16 en yaygın tip 56'dır . Anal kanser, erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerde, anal siğil öyküsü olan kişilerde ve bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda daha sık görülür [13].

- Vulva, vajina dahil diğer anogenital kanserler: Çoğu vulvar kanser (%92) soliter, keratinize SCC'dir. HPV prevalansı vulvar intraepitelyal neoplazide ve bazaloid veya siğil kanserlerinde %90'dır, ancak keratinize SCC'nin sadece %6'sında bulunur [13].
- HPV, baş boyun kanserlerinin gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yakın tarihli bir meta-analiz, HNSCC'deki HPV prevalansının 2000'de %41'den 2004'te %72'ye önemli ölçüde arttığını göstermiştir HPV 16, baş boyun kanserlerinde bulunan en yaygın tiptir [13].

HPV enfeksiyonlarının neredeyse %80'i 1-2 yıl içinde kendiliğinden düzelmesine rağmen biriken kanıtlar, HPV enfeksiyonunun hamilelik sırasında devam etme ve doğumdan sonra gerileme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, gebelik sırasında steroid hormonlarının artması, annenin bağışıklık sistemini değiştirebilir ve fetüsün "toleransına" katkıda bulunabilir, ancak HPV dahil olmak üzere enfeksiyonları temizleme yeteneğini azaltabilir [17].

2.5.1. HPV Genom Organizasyonu

Tüm HPV'ler, boyut olarak yaklaşık 8 kb'lik bir epizomal DNA genomuna sahiptir. HPV genomu üç fonksiyonel bölüme ayrılmıştır: erken (E) bölge, geç (L) bölge ve yukarı akış düzenleyici bölge (URR) (LCR (uzun kontrol bölgesi) olarak da adlandırılır.)

(E) bölgesi, enfekte epitel hücresinde düzenleyici fonksiyonlara sahip en az yedi viral proteini kodlar (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8)

(L) viral kapsidi oluşturan iki viral yapısal protein L1 ve L2'yi kodlayan bölge

HPV viral proteinler, lokal immün yanıtı aktive etmekten kaçınmak için enfekte bazal hücrelerde muhtemelen düşük seviyelerde eksprese edilir. Bu şekilde HPV, epitel hücrelerinin enfeksiyonunu önemli bir süre boyunca koruyabilir. Enfekte bir bazal epitel hücresinin bölünmesi, farklılaşma ve üst epitel katmanlarına doğru hareket etme yeteneğine sahip bir geçiş çoğaltıcı hücre üretebilir. Bu hücreler üst epitel tabakalarından geçerken viral genomları da beraberlerinde taşırlar [12].

2.5.2. HPV Yaşam Döngüsü

HPV'nin yaşam döngüsü, özünde epitelyal farklılaşma programıyla (keratiosit matürasyonu) bağlantılıdır. HPV ile ilişkili patolojilerin ana itici güçleri onkoproteinler E5, E6 ve E7'dir. Birlikte, viral replikasyona uygun bir ortam sağlamak için konak keratinositlerin proliferasyonunu uzatır ve farklılaşmayı geciktirirler [18].

Bir enfeksiyonun oluşması için, viryonların mikrolezyonlar yoluyla veya skuamo-kolumnar bileşkedeki hücrelere girerek çok katlı epitelin bazal laminasına erişmesi gerekir. Bazal hücreler, normal servikal epitelde çoğalabilen tek gruptur. Virionlar, L1 ve L2 kapsid proteinleriyle servikal epiteldeki bazal membran veya bazal keratinositlere bağlanarak , endositoz mekanizmasıyla hücrelere girer [19]. Virüs, çekirdeğe doğru taşınır ve burada nükleer gözenekler yoluyla veya mitoz sırasında nükleer membranın parçalanmasıyla çekirdek içine girer. Bu nükleer yerleşim, viral transkripsiyonu başlatmak için DNA virüsleri tarafından kullanılır. HPV genomları küçüktür (yaklaşık 8 kb boyutunda) ve viral replikasyon için gerekli polimerazları veya diğer enzimleri kodlamaz. HPV'ler viral DNA sentezine aracılık etmek için konakçı hücre replikasyon proteinlerini kullanır. E2 yoluyla virüs genomlarının konak hücre kromozomlarına bağlanması ve replikasyonu yoluyla eşit olarak yavru hücrelere bölünür [12]. HPV enfeksiyonlarında, suprabazal hücreler, farklılaşmaya uğrarken hücre döngüsünde aktif kalır ve bir hücre alt kümesi, amplifikasyon adı verilen bir süreçte HPV genomlarını kopyalamak için üst epitel katmanlarında S fazına yeniden girer. Bunu kapsid protein sentezi, virion oluşumu ve salınımı takip eder [20]. Servikal epitelyal farklılaşma sırasında viral gen ekspresyonu programı yürütülür.

Bu HPV ile enfekte olmuş hücrelerin çoğalma kapasitesi, farklılaşmadan bağımsızdır ve en belirginleri, p105 (RB), p107 ve p130'dan oluşan retinoblastoma (Rb) ailesinin üyeleri olan çeşitli hücresel faktörler tarafından kontrol edilir. HPV E7 proteini, Rb ailesi üyelerine bağlanarak hücre büyümesinin inhibisyonuna ve p53 yolağıyla oluşacak apoptoza yol açabilir. E6 proteinleri, hem farklılaşmamış hem de farklılaşmış hücrelerde hücre büyümesinin inhibisyonunu önleyerek, tümör baskılayıcı p53'ü hedefler. Yüksek riskli E6 ve E7 proteinleri birçok hücre döngüsü kontrol noktasının iptali ile sonuçlanır. Normalde hücre döngüsünden çıkacak hücrelerde viral genom amplifikasyonu oluşur. HPV ile kalıcı olarak enfekte olan

hücrelerde bu, zamanla hücrel mutasyonların birikmesine ve bunun sonucunda kansere ilerlemeye yol açar [20].

2.5.3. Enfeksiyondan Tümör Başlangıcına

Bağışıklık sisteminin kalıcı HPV enfeksiyonlarını temizleyememesi, birkaç on yıl sonra rahim ağzı kanserinin gelişmesine yol açabilir. Prekanseroz lezyonlarda, çoğu HPV genomu epizomal durumda kalırken, birçok yüksek dereceli lezyonda genomlar konak kromozomuna entegre olarak bulunur. E1 ve E2 viral replikasyon proteinlerinin epizomlardan ekspresyonu, entegre viral orijinlerden DNA replikasyonunu başlatabilir, bu da onların amplifikasyonuna ve kromozomal anormalliklerin indüklenmesine neden olur. Entegre kökenlerin replikasyonu ayrıca, hücrel mutasyonlar, artan genomik kararsızlık ve nihayetinde malign ilerleme olasılığını artıran DNA onarım ve rekombinasyon sistemlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Genital HPV'lerle enfekte olmuş çoğu insan genital kanser geliştirmediklerinden, E6 ve E7'nin ekspresyonu gereklidir, ancak malign ilerleme için yeterli değildir. HPV, birden fazla yolu hedefleyerek, aktive edilmiş hücrel savunmalar karşısında hücre çoğalmasını destekler [20].

2.5.4.Rb'nin Bozulması ve E2F'ye Bağlı Promotörlerin Aktivasyonu

Rb ailesi, E2F transkripsiyon faktörleri ailesinin aktivitesini düzenleyerek G1-S faz geçişini kontrol eder. Normal hücrelerde, RB, E2F'ye bağlı promotörlerin transkripsiyonunu baskılar. Yüksek riskli E7'nin RB'ye bağlanması, RB-E2F komplekslerini bozar ve erken S fazı girişini ve DNA sentezini destekler. HPV E6'nın E7 ile birlikte ekspresyonu, E7'nin aktivitelerine yanıt olarak p53'e bağlı apoptozu iptal ederek, DNA hasarı ve artan kromozomal kararsızlığın varlığında replikasyona izin verir. E7, interferon (IFN) yanıtının bileşenleri ile etkileşime girer, bağışıklık sürveyansından kaçmaya ve kalıcı bir enfeksiyonun oluşumuna katkıda bulunur [20].

2.5.5.Siklinlerin ve CDK İnhibitörlerinin Modülasyonu

CDK inhibitörleri p21 ve p27, epitel farklılaşması sırasında büyümenin durdurulmasının önemli düzenleyicileridir. Yüksek riskli E7 proteinlerinin karboksi terminalleri, p21 ve p27'yi bağlar [20].

2.5.6. p53'ün Bozulması Yoluyla Büyüme İnhibisyonunun Kaldırılması

Yüksek riskli E6 proteinleri, çeşitli mekanizmalar yoluyla anormal proliferasyona yanıt olarak p53'e bağlı büyüme durmasını ve apoptozu inhibe ederek, genomik kararsızlığın indüklenmesine ve hücrel mutasyonların birikmesine neden olur. HPV enfeksiyonları uzun süre devam ettiğinden, p53 fonksiyonunun ortadan kalkması, normalde onarılması gereken genetik mutasyonların birikmesine izin verir.

2.5.7. Telomeraz Aktivasyonu Yoluyla Ölümsüzleştirme

Yüksek riskli E6 proteinleri, E7 tarafından RB inaktivasyonu ile birlikte ölümsüzleştirmede önemli bir adım olan telomeraz ters transkriptazın (TERT) transkripsiyonunu aktive eder [20].

2.5.8. Genomik Kararsızlık

HPV ile ilişkili malignitelerin çoğunda, tüm kromozomların kazanımları veya kayıpları (anöploidi) ve kromozomal yeniden düzenlemeler dahil olmak üzere çok sayıda kromozomal dengesizlik vardır. Yüksek riskli E6 ve E7 e genomik kararsızlığı bağımsız olarak indükler.

2.5.9. Sentrozom anormallikleri

Anormal multipolar mitozlar, çoğu yüksek riskli HPV lezyonunun özelliğidir ve anormal sentrozom sayılarıyla ilişkilidir.

2.5.10. Apoptoz

HPV proteinleri ayrıca apoptozu bloke ederek enfekte olmuş hücrelerin çoğalma kapasitesini genişletebilir. Yüksek riskli E7 proteinleri tarafından Rb fonksiyonlarının ortadan kaldırılması, hücreleri p53'e bağlı apoptozu duyarlı hale getirir ancak bu da E6 tarafından bloke edilir.

2.5.11. Büyüme Baskılayıcı Sitokinlere Direnç

Viral girişe yanıt olarak, hücreler, keratinosit proliferasyonunun güçlü bir inhibitörü olan tümör nekroz faktörü- α (TNF α) gibi inflamatuvar araçlar üretirler. İnflamatuvar sitokinler, TNF reseptörü 1 (TNFR1), FAS (ayrıca CD95 olarak da bilinir) ve TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) reseptörleri gibi

TNF reseptör ailesinin transmembran hücre yüzeyi ölüm reseptörleri yoluyla dış apoptotik yolu aktive edebilir. Yüksek riskli E6 proteinleri, TNFa tarafından indüklenen ve apoptoza neden olan bu sinyal kompleksinin oluşumunu bloke eder.

2.5.12. İnterferon Antiviral Tepkisinin Yıkılması

STAT1, IFN yanıtını düzenleyen anahtar bir transkripsiyon faktörüdür ve bunun E6 ve E7 tarafından bastırılması, bu aktivitenin inhibisyonu için çok önemli olabilir.

E1 ve E2 ekspresyonu, genoma entegre HPV dizilerinin anormal replikasyonu yoluyla viral epizomları bulunan hücrelerde genomik kararsızlığı destekler. E5 ekspresyonu, E6 ve E7'nin aktivitelerini arttırarak anormal proliferasyona neden olur. E5'in major histocompatibility complex class I (MHC I) seviyelerini azalttığı ve bağışıklık tepkisi ile enfekte olmuş hücrelerin temizlenmesini önlediği bildirilmiştir [20].

2.6. Servikal Kanser İçin Risk Faktörleri

- Erken yaşta cinsel ilişki
- Fazla sayıda cinsel partner
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü (klamidyia trachomatis, genital herpes)
- İmmüsupresyon (HIV enfeksiyonu)
- Yetersiz beslenme (vitamin A, C, E ve folat eksikliği)
- Sigara kullanımı
- Obezite (VKI>30)
- Artmış parite, ilk doğumda genç yaşta olmak (<20 yaş)
- Düşük sosyoekonomik seviye
- OKS kullanımı
- Siyah ırk

Bu risk faktörleri mevcut olan hastalarda HPV enfeksiyonunun persistans riski artmış görünmektedir [21].

2.7. Servikal Kanser Taraması

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen 4. Sıklıktaki kanserdir. Kadın kanseri ölümlerinde 2. sırada yer alır. Servikal kanser, 10.000 doğumda 0,8-1,5 vaka

insidansı ile gebelikte teşhis edilen en sık malignitedir. Servikal kanser ve premalign lezyon tarama programları; hem ülkemizin sağlık politikalarının, hem de dünyadaki koruyucu sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez parçası olan servikal sitoloji (PAP-smear) ve/veya HPV testleri ile uygulanmaktadır. Serviks kanserinin son 50 yılda insidans ve mortalitesi etkili tarama programları ve premalign lezyonların tespit ve tedavisiyle önemli oranda azaltılmıştır [1]. Genel olarak, hamile olmayan bir popülasyonda pozitif sitoloji (PAP smear) oranı yaklaşık %3'tür ancak %1 ile %9,7 arasında değişebilir [3]. Literatürde sistematik bir çalışma, hamile kadınlarda HPV prevalansında %5,5'ten %65'e kadar geniş bir varyasyon olduğunu göstermiştir. Hamilelik sırasında meydana gelen hormonal ve immünolojik değişikliklerle hamile kadınların bakteri ve virüs enfeksiyonlarına daha duyarlı olmaları beklenebilir. Bu durum, HPV enfeksiyonunun kalıcılığını destekleyebilir ve nesiller arası geçişe yardımcı olabilir ve böylece kanser riskini artırabilir.

Artık 30-65 yaş arası bireylerde serviks kanseri taraması için önerilen üç seçenek bulunmaktadır: Her 5 yılda bir birincil hrHPV testi, her 3 yılda bir tek başına servikal sitoloji veya her 5 yılda bir sitoloji ve hrHPV testinin bir kombinasyonu olan ko-test. Her üç tarama stratejisi de etkilidir [22].

2.7.1. Smear ile Tarama

İlk defa 1928 yılında Papanicolaou tarafından servikal bölgeden dökülen hücrelerin sitolojik incelenmesiyle tanımlanmıştır. Ucuz olması, kolay uygulama, popülasyon temelli kabul edilebilirliği açısından ideal bir tarama testidir. Servikal sitoloji taramasında konvansiyonel sitoloji ve sıvı bazlı sitoloji olmak üzere 2 yöntem bulunmaktadır. Konvansiyonel testin sensitivitesi %50-60, spesifitesi %97'dir. %5-10 arasında yalancı negatiflik oranı mevcuttur [23]. Bu durumu azaltmak için sıvı bazlı sitoloji geliştirilmiştir. Sıvı bazlı yöntem hücrelerde HPV testinin yapılmasına da olanak vermektedir. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 1996 yılında ThinPrep'in, 2003 yılında ise SurePath'in kullanımına izin verilmiştir.

ACOG ilişki yaşına bakılmaksızın taramaya 21 yaşında başlanıp, 21-29 yaş aralığında 3 yılda bir likid bazlı veya konvansiyonel smear taraması önermiştir [22].

Pap smear testi menstruasyon dönemi dışında ve siklusun luteal fazında alınmalıdır. Testten önceki 48 saat içerisinde vajinal duş alınmamış, vaginal tampon

ve ilaç kullanılmamış ve cinsel ilişkide bulunulmamış olunması gerekir. Smear testinde örnekleri almak için öncelikle hastaya spekulum (hasta rahatsızlığını önlemek için az miktarda sıvı bazlı lubrikan sürülerek) takılır. Serviks ve vajen görülür. Sürüntü fırçasının merkezdeki kılları endoserviksten içeride olacak şekilde, dış kılları da ektoserviks ile temas halinde olacak şekilde yerleştirilir. Fırça aynı yönde 5 tur döndürülür. Ardından fırça solüsyon içerisine (likid bazlı yöntemde) konur ve solüsyon içinde 10 kez döndürülür. Sıvı bazlı teknik daha kolay yorumlanması, daha az yetersiz sonuç vermesi ve gonore ve klamidyal enfeksiyonların tek bir numunede tespit edilmesi açısından konvansiyonel yöntemle göre avantajlıdır. Konvansiyonel sistem kullanılıyorsa, smear örneği lama fırça ile yayıldıktan sonra hemen fikse edilmelidir. (fiksasyon için sprej kullanılıyorsa sprej camdan 15-25 cm uzaklıkta kullanılmalıdır.)

2.7.2. HPV ile Tarama:

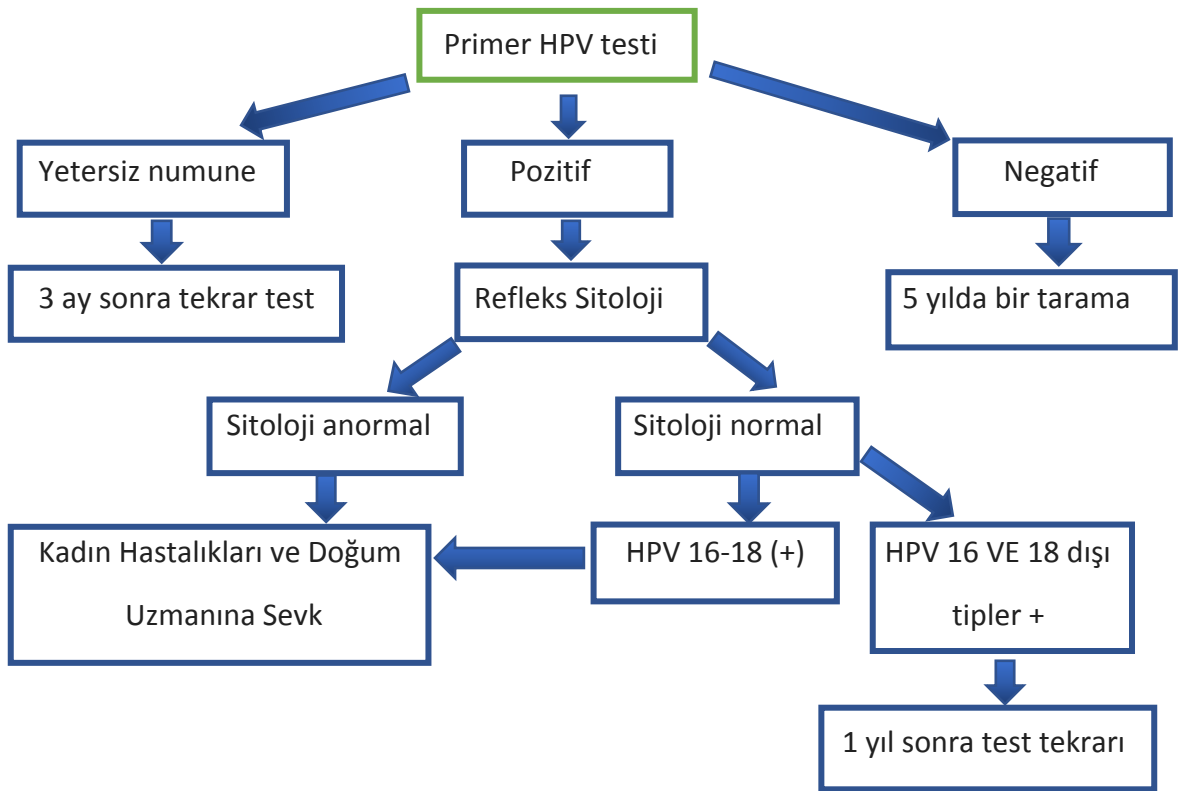
HPV ile tarama, Smear ile taramaya kıyasla ilk taramada %60 daha fazla CIN-3 ve kanser saptamaktadır. Negatif HPV sonucu, negatif smear sonucuna göre daha güvenilirdir. Sitolojiden bağımsız olarak HPV negatif olan bir kadında sadece smear ile taranmış ve smear negatif (normal) olan bir kadına göre 5 yılda CIN-3 ve kanser gelişme riski çok daha düşüktür. Bu durum taramayı daha seyrek yapma ve tarama etkinliğini artırma imkanı verir.

FDA 30 yaş üstü kadınlarda HPV DNA testi ile sitolojinin kombine edilmesini tarama programlarında onaylamıştır.

Klinik deney, kohort ve modelleme çalışmalarından elde edilen veriler, 25-65 yaşları arasındaki ortalama riskli hastalar arasında, birincil hrHPV testinin ve ko-testin, tek başına sitolojiden daha fazla yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi vakası saptadığını, ancak hrHPV tabanlı testlerin artmış kolposkopi riski ve yanlış pozitif sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. 21-29 yaş arasındaki bireyler için sitoloji tek başına önerilen tarama yöntemi olmasına rağmen, ACOG, ASCCP ve SGO, FDA onaylı 25-29 yaşındaki ,yaşına göre ortalama riskli hastalar için her 5 yılda bir birincil hrHPV testinin düşünülebileceğini tavsiye etmektedir [22].

2003 yılında Hybrid Capture 2 ve 2011 yılında cobas HPV kitleri FDA onayı almıştır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı adına Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi koordinatörlüğünde bir tarama programı yürütülmektedir. Bu tarama programında 30-65 yaş arası kadınlar, Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından 5 yılda bir davet edilerek HPV testi ve Pap-Smear testi ile taranır. Alınan örnekler tüm merkezlerden toplanarak Ankara ve İstanbul'da yerleşik 2 ulusal HPV laboratuvarına analiz için gönderilmektedir. Sonuçlar ASM ve TSM birimlerine bildirilir ve bireyler sonuç ve sonrasındaki süreç hakkında bilgilendirilir. HPV testi negatif ve Pap-Smear sonucunun normal gelmesi durumunda birey 5 yıl sonra tekrar test yaptırması konusunda bilgilendirilirken; HPV pozitifliği olan hastalardan refleks sitoloji bakılır. Sitoloji normale ve HPV tip 16 ve 18 dışındaki bir tipi pozitifse 1 yıl sonra test tekrarı yapılır. Sitolojinin normal olmasına rağmen HPV tip 16 ve 18 pozitifse kadın hastalıkları ve doğum uzmanına yönlendirilerek ileri değerlendirme (kolposkopi) yapılır. Hpv pozitifken sitolojide de bozukluk mevcutsa ileri değerlendirme için kadın hastalıkları ve doğum uzmanına yönlendirilir [24].



Şekil 2.2. T.C. Sağlık Bakanlığı Servikal Kanser Tarama Programı

Tablo 2.1. Servikal kanser taraması program önerileri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir [25].

KURULUŞ	TARAMA ARALIĞI	ÖNERİ	
DSÖ	30-49 yaş	3 yılda bir sitoloji veya	
		5 yılda bir hpv veya ko-test (ko-test: sitoloji+HPV)	
ASCCP/ACS/ASCP (2012)	21-65 yaş	21-30 Yaş	30-65 yaş
		3 yılda bir sitoloji	5 yılda bir ko-test veya
			3 yılda bir sitoloji
ACS (2020)	25-65 yaş	5 yılda bir primer hpv veya	
		5 yılda bir ko-test veya	
		3 yılda bir sitoloji	
USPSTF (2018)	21-65 yaş	21-30 yaş	30-65 yaş
		3 yılda bir sitoloji	5 yılda bir hpv/ ko- test veya
			3 yılda bir sitoloji
T.C. Sağlık Bakanlığı	30-65 yaş	Primer HPV ile tarama (pozitiflik varsa genotiplendirme ve refleks sitoloji)	

2.8. Servikal Preinvaziv Lezyonların Sınıflandırılması

İlk sitolojik terminolojiyi oluşturan sınıflama Pap klasifikasyonu olarak bilinmektedir. 1950'lerde normal servikal epitelle in situ karsinom arasında kalan epitel değişiklikleri displazi olarak tanımlandı. Atipik hücrelerin normal hücrelere oranına göre hafif, orta, ağır displazi ve karsinoma in situ terimleri kullanıldı. Karsinoma in situ terimi servikal kansere benzeyen ancak bazal membranı aşmamış hücrelerin bulunduğu lezyondur. 1960'larda ise in situ karsinom ve displazinin aynı spektrum içinde yer aldığı, ağır displazi ve in situ karsinomun aynı histopatolojik

bozukluğa karşılık geldiği kabul edildi. Ardından 1973'te skuamöz hücreli karsinom öncülü olan lezyonlar servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak adlandırıldı. Bu lezyonların tanısı biyopsi ile alınan dokunun histopatolojik incelenmesiyle konur. Servikal skuamöz epitelde tanımlanan bu neoplastik süreç, kolumnar epitelde gösterilemediği için kolumnar epiteldeki değişiklikler adenokarsinoma in situ ya da adenokarsinoma olarak adlandırılır [9].

1988'de tanımlanan Bethesda sistemi, 1991,2001 ve 2014'te revize edilmiştir. Burda sitolojik (Pap test) ve histolojik (biyopsi) bulgular ayrı ayrı incelenir. Sitolojik bulgular skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL), histolojik değişiklikler servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) terimi ile sınıflandırılır. 2012'de Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) HPV ile oluşan skuamöz lezyonları sınıflamak için alt anogenital skuamöz terminolojisini (LAST) yayınladı [25]. Tüm sınıflandırmaların birlikte gösterildiği ve karşılaştırıldığı tablo aşağıdadır:

Tablo 2.2. Servikal Preinvaziv Lezyonların Sınıflandırılması

LAST Sistemi	Sitoloji	LSIL	HSIL		
	Histoloji	LSIL	P16 ile boyanma*	HSIL	
Bethesda Sınıflaması	Sitoloji	LSIL	HSIL		
	Histoloji	CIN1	CIN2	CIN3	
Displazi Terminolojisi		Hafif displazi	Orta düzey displazi	Ciddi displazi	Karsinoma İn-situ

*p16 ile immün boyama negatifse LSIL, pozitifse HSIL olarak sınıflandırılır.

2.8.1. Bethesda Sistemi

2014'te revize edilen sistem ile Pap-smear raporlamasının standardizasyonu amaçlanmıştır. 3 basamak halinde rapor edilmesini önermektedir [26]:

- Örneklemenin Tipi (Konvansiyonel / Likit Bazlı /Diğer)
- Örneklemenin Yeterliliği (Yeterli / Yetersiz)

- Yeterlilik TZ içerip içermemesi, kan ve inflamasyon içerme ve hücre sayısına göre karar verilir.
- Sonuç (Normal ya da Değil)
 - Normal = NILM (İntraepitelyal Lezyon ya da Malignite açısından Negatif)
 - Skuamöz ya da Glandüler orijin belirtilerek Epitelyal Anomaliler
- Sonuçların Yorumlanması (Opsiyonel)
 - İntraepitelyel lezyon veya malignite açısından negatif
 - Epitelyal hücre anormallikleri
 - Skuamöz hücre
 - Glandüler hücre
 - Non-neoplastik Bulgular
 - Atrofi
 - Metaplazi
 - Keratozis
 - Reaktif hücre değişiklikleri (inflamasyon, radyasyon etkisi vb.)
 - Histerektomi sonrası glandüler hücreler
 - Organizmalar (Trichomonas, Candida Spp, Bakteriyel Vajinozis, Aktinomiçes vb.)
 - CMV ve HSV etkisinde olan hücre değişiklikleri
 - 40 yaş ve üstü kadınlarda endometrial hücre

2014 Bethesda Sistemi Epitelyal Hücre Anomalileri Sınıflaması

Skuamöz Hücre

- ASC (Atipik Skuamöz Hücre)
 - ASC-US (Atipik Skuamöz Hücre – Önemi Belirsiz)
 - ASC-H (Atipik Skuamöz Hücre – HSIL ekarte edilemeyen)
- LSIL (Düşük dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon) • HSIL (Yüksek dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)
- Skuamöz Hücreli Karsinom

Glandüler Hücre

- AGC (Atipik Glandüler Hücre)
 - Endoservikal, endometriyal ya da orijini belirlenememiş (NOS)
- AGC (Atipik Glandüler Hücre), neoplazi lehine
 - Endoservikal ya da NOS
- AIS (Endoservikal Adenokarsinoma in Situ)
- Adenokarsinom

2.8.2. CIN Sınıflaması

CIN sınıflamasında tam kat epitelin tutulma oranına göre derecelendirme yapılır:

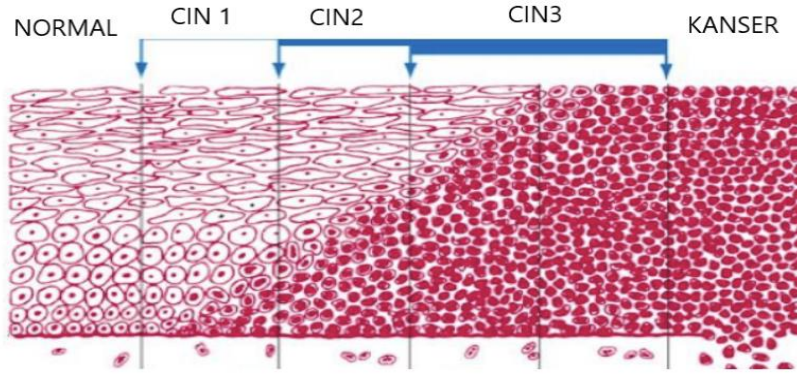
- CIN-1: epitelin alt 1/3'ü tutulmuştur. Hafif derecede displazi
- CIN-2: Epitelin en altından itibaren 2/3'ü tutulmuştur. Orta derecede displazi
- CIN-3: Epitelin tamamı tutulmuştur. Ağır displazi ve karsinoma in situ lezyon

Servikal skuamöz epitelde tanımlanan bu neoplastik süreç, kolumnar epitelde gösterilemediği için kolumnar epiteldeki değişiklikler adenokarsinoma in situ ya da adenokarsinoma olarak adlandırılır.

CIN-1 lezyonlarda kansere dönüşüm oranı %1 iken, CIN2'de %5, CIN3'te % 12'dir [27].

2.8.3. LAST Sistemi (Lower Anogenital Squamous Terminology)

- Bu sınıflamada CIN1 önceki terminolojik sistemde olduğu gibi SIL içinde kaldı.
- CIN2, p16 immün boyamanın tabakalanmasına göre prekanseröz açıdan değerlendirildi. CIN2 lezyonlar heterojen bir dağılımda olduğundan p16 ile boyama negatifse LSIL, pozitifse HSIL olarak adlandırıldı.
- CIN3 lezyonlar HSIL olarak adlandırıldı [28].



Şekil 2.3. Servikal Displazi

2.9. Servikal Kanser Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji (ACOG), ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) rahim ağzı kanseri tarama tavsiyelerini onaylamak için ASCCP ve Jinekolojik Onkoloji Derneği'ne (SGO) katılıyor. Anormal serviks kanseri tarama sonuçlarının yönetimi, mevcut ASCCP kılavuzlarını takip etmelidir [25].

2.9.1. Glandüler Hücre Anormallikleri

Atipik glandüler hücre veya adenokarsinoma in situ mevcutsa:

Gebe olmayanlarda endoservikal örnekleme ve kolposkopi (ASCCP Grade A2), Endometrial neoplaziyi düşündüren klinik bulgular varsa veya 35 yaş üstü ise ek olarak endometrial biyopsi yapılır. (ASCCP Grade B2)

Gebelerde endoservikal küretaj ve endometrial biyopsi yapılmaz.(ASCCP Grade E3) Sitolojik, histolojik veya kolposkopik şüphelenilen CIN2 ve üzeri lezyon yoksa takip edilir ve postpartum değerlendirme yapılır [25]. (ASCCP Grade B3)

2.9.2. Atipik Skuamöz Hücrelerin Değerlendirilmesi

- **ASC-US:** %5 oranında saptanarak En sık raporlanan anormal sitoloji sonucudur. Bu tanıyı alan bir olguda CIN2 ve üzeri lezyon saptanma olasılığı %5-10'dur. Karsinom saptanma oranı %0,1-2'dir. Bu olgulara;

- Refleks HPV DNA testi (HR-HPV saptanırsa kolposkopi endikasyonu)
 - Kolposkopi
 - 6-12 ay sonra sitoloji tekrarı uygulanabilir.
- **ASC-H:** %0,3 oranında raporlanır. Bu olguların %25'ten fazlasında HSIL saptanır. Bu olguların kolposkopik değerlendirme endikasyonu vardır.

2.9.3. Low Grade ve High Grade intraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi

- **LSIL:** %50-80 spontan remisyon oranı vardır. HPV testi pozitifse veya yapılamıyorsa kolposkopi endikasyonu vardır. HPV testi negatifse 1 yıl sonra ko-test tekrarı önerilir.
- **HSIL:** Bu kadınlarda histolojik olarak en az %70 CIN 2-3, %1-2 de invaziv kanser saptanma oranı vardır. Yüksek progresyon riski mevcut olup hemen tedavi endikasyonu vardır. Kolposkopi+ ECC veya direk LEEP prosedürü uygulanabilir. Ekspektan yaklaşım sadece gebelerde mevcuttur. CIN2 lezyonların tedavi edilmediğinde %40-58'inin regrese olduğu, %22'sinin CIN3'e, %5'inin invaziv kansere ilerlediği görülmüştür. CIN3 lezyonların spontan regresyon oranları %32-47, tedavi edilmediğinde kansere ilerleme oranı %12-40'tır [29].

2.9.4. Gebelerde Yönetim

- Histolojik olarak CIN 1 tanısı alan gebelerin anormal sitoloji süresine ve önceki tarama testinin yüksek dereceli (ASC-H, HSIL) olup olmamasına bakılmaksızın tedavisiz takip edilmesi önerilir (BII). Hamile kadınların CIN 1 tedavisi kabul edilemez.
- İnvaziv hastalık veya ileri gebelik yokluğunda, histolojik tanısı CIN 2, CIN 3 veya CIN 2,3 olan hamile kadınlarda 12 haftadan daha sık olmayan aralıklarla ek kolposkopik ve sitolojik incelemeler kabul edilebilir (BII).
- Tekrar biyopsi, yalnızca lezyonun görünümü kötüleşirse veya sitoloji invaziv kanser (BII) sonucu verirse önerilir.
- Yeniden değerlendirmeyi doğumdan sonra en az 6 haftaya kadar ertelemek kabul edilebilir (BII).

- Yalnızca invazyondan şüpheleniliyorsa tanısal eksizyonel prosedür önerilir (BII).
- İnvaziv kanser tanımlanmadıkça tedavi kabul edilemez (EII).
- Doğum sonrası 6. haftada sitoloji ve kolposkopi ile yeniden değerlendirme yapılması önerilir (CIII). Gebelik sırasında saptanan yüksek dereceli lezyonların, postpartum dönemde yüksek regresyon hızları vardır [30].

2.10. Kolposkopi

Kolposkop vajen ve vulvanın 40 kata kadar büyük büyütmeyle incelenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Gerekli olduğu durumlarda kolposkopi eşliğinde şüpheli alanlardan biyopsi alınır.

- **Endikasyonlar**

- Smear anormalliği ve/veya HPV 16-18 pozitifliği
- İnspeksiyon, palpasyonda servikal lezyon saptanması
- CIN tanısı konan ve tedavi yapılan hastaların takibi
- Postkoital kanama
- Sitolojik değerlendirme yapılamayan merkezlerde tanı tedavi amaçlı
- Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi

- **Teknik**

Kolposkopik muayenede öncelikle vulva, perine, perianal bölge çıplak gözle değerlendirilir. Ardından spekulum takılır. Serviks ve vajen kolposkopi ile beyaz ışık altında değerlendirilir. Akıntı, mukus mevcutsa serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuklu çubukla temizlenir. Transformasyon zonu detaylı incelenir. Ardından yeşil filtre ile serviksin damar yapıları incelenir. Tekrar beyaz ışığa dönülüp servikse %3 asetik asit solüsyonu uygulanarak işleme devam edilir. Oluşan patolojik bulgular not edilir. Bu işlemde lezyon görülemediyse servikse lügol iyot solüsyonu uygulanır. Patolojik bulgular not edilir. Patolojik boyanan bölgelerden biyopsi alınır. Gerekli durumlarda endoservikal küretaj da uygulanır.

Tablo 2.3. Servikal Intraepitelyal Neoplazilerin Seyri [31]

	CIN-1	CIN-2	CIN-3
Regresyon (%)	57	44	32
Persistans (%)	32	35	<56
Karsinoma insituya (CIN3) Progresyon (%)	11	22	-
İnvaziv kansere progresyon	1	5	>12

2.11. HPV Enfeksiyonunun Önlenmesi

- Davranışsal önlemler (erken yaşta cinsel ilişkiden kaçınma, partner sayısının kısıtlamak)
- Kondom: düzenli kondom kullanımı HPV enfeksiyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir.
- Aşı

2.12. HPV Aşıları

- Dört değerlikli HPV aşısı (Gardasil): tip 6,11,16,18
- 9 valent aşı (Gardasi-9): dört değerlikli aşıya ek tip 31,33,45,52,58'i içerir.
- Çift değerli aşı (Cervarix): tip 16,18'i kapsar.

Gebelikte HPV aşılması güvenlikle ilgili sınırlı bilgi sebebiyle önerilmemektedir.

2.13. Gebelikte HPV Enfeksiyonu

Gebe kadın popülasyonunda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) prevalansı yaklaşık %1'dir. Son literatür, rutin doğum öncesi bakımın bir parçası olarak servikal sitoloji temelli bir taramayı önermektedir, çünkü servikal kanserin öncü lezyonlarının çoğu, çocuk doğurma çağındaki genç kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, CIN gelişimi ile ilişkili olan kalıcı HPV enfeksiyonu insidansı 20-25 yaş arası kadınlarda en yüksektir [30].

Hamilelik sırasında intraepitelyal neoplazileri yönetme eğilimi, yıllar içinde agresif bir cerrahi tedaviden daha konservatif bir yaklaşıma dönüşmüştür. Çalışmalar

gebelikte serviksteeki displastik hastalıkların kalıcılığı veya invaziv karsinoma ilerlemesi %0,4 oranında olup oldukça nadirdir. Bu hastalıkların kalıcılığının doğum şekliyle olan ilişkisi (c/s, nvd) tartışmalıdır. İki yayın sezaryenle doğumla serviks kanseri riskinde azalma olduğunu bildirirken, diğer çalışmalar vajinal doğumla daha yüksek gerileme oranı bulmuştur veya doğum şekline göre hiç farklılık göstermemiştir [32]. İnvaziv hastalık ekarte edildikten sonra, PAP smear, kolposkopi ve kolposkopi kılavuzluğunda biyopsi dahil olmak üzere düzenli jinekolojik muayenelerle gözlemsel yönetimin güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve uzman gruplar tarafından tavsiye edilmektedir. Ancak yayınlanmış literatür, gebe kadınlarda sırasıyla CIN I'in %32 ile %69 arasında ve CIN II-III'ü %16,7 ile yaklaşık % 70 arasında olan regresyon oranları hakkında heterojen veriler ortaya koymaktadır [33]. Ek olarak, %38,4 ile %70 arasında değişen kalıcılık oranları bildirilmiştir, bu da doğum sonrası yakın takip tavsiyesine yol açmıştır [30].

Gebelikte normal fizyolojik değişime bağlı olarak oluşan servikal vaskülaritenin artması, endoservikal glandlardaki hipertrofi ve hiperplazi Pap- smear testinin tanısal doğruluğunu karmaşık hale getirir. Trofoblastik hücreler ve endometriumdan dökülen dejenere desidua hücreleri gibi gebeliğe spesifik birçok hücre geniş nükleus içermesi ile HSIL ile karışarak yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilir. Gebelik boyunca transformasyon zonu everte olur. Kolposkopide daha önce görülemeyen transformasyon zonu gebelikte tekrar bakıldığında görülebilir hale gelir [32].

Birçok çalışmada gebe kadınlarda HPV enfeksiyonu incelenmiş ve gebe kadınlarda, gebe olmayanlara göre HPV enfeksiyon riskinin yüksek olduğuna yönelik sonuçlara ulaşılmıştır. Gebelikte HPV enfeksiyonu ve kalıcılığı, anne vücudunda fetüse karşı oluşan immün toleransın devamını sağlayan immünolojik adaptasyon mekanizmalarınca desteklenir. Beklenen immünolojik değişiklikler şu şekilde özetlenebilir:

- Th1 hücreleri çoğunlukla IFN γ üretimi ve hücre içi patojenlere ve viral enfeksiyonlara yanıtlarla ilişkilidir, oysa Th2 hücreleri spesifik olarak IL-4, IL-13 ve IL-5 üretir ve helmintlere karşı ana yanıtı oluşturur.
- Gebelikte salınan sitokinler, NK aktivitesini bloke eder, sitotoksik T lenfositlerin çoğalmasını engeller.

- Gestasyonel dokulardan salınan prostoglandin E2, hem T lenfositlerden üretilen IL-2'nin üretimini inhibe eder, hem de NK aktivitesini bloke eder.
- Östrojen Th1 aracılı hücresele yanıtı baskıırken, Th2 aracılı humoral yanıtı artırır. Th1 aracılı IFN gama azalırken, Th2 aracılı IL4, IL6, IL10 artar. Progesteron, desidual NK aktivitesini bloke eder.
- İmplantasyon ve desidualizasyon (çoğunlukla Th1 sitokin paternleri ile karakterize edilen) sırasında inflamatuvar yanıtlar gerekli olmakla birlikte, gestasyonun çoğu, azalmış bir inflamasyon (Th2 paternlerine doğru kayma) ile karakterize edilir [5].

Gebelikteki tüm bu immun sistem değişiklikleriyle birlikte birçok otoimmün hastalık aktivitesinde azalma görülebilmektedir. Bu mekanizmalar sonucunda HPV klirensi gebelik süresince azalmaktadır. Bu eğilim özellikle ilk 2 trimestırda belirginleşirken, postpartum dönemde HPV klirensi tekrar artış göstermektedir. Hamilelikte artan steroid seviyeleri de viral gen transkripsiyonu ve ekspresyonunu destekleyebilmektedir. Luo ve ark. yaptıkları yakın tarihli bir çalışmada gebe ve aynı yaşta gebe olmayan kadınları içeren çalışmasında, gebe olmayan kadınlarda %14.8 HPV prevelansına karşılık, gebe kadınlarda %24.2 ile daha yüksek HPV prevelansı tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda HPV DNA plasenta, amniyotik sıvı ve göbek kordonunda da tespit edilmiş olup bu durum vertikal geçişi göstermektedir. Bu virüs içinde bulunduğu servikal hücrelerden, hamilelik sırasında trofoblastı enfekte edebilir. HPV'nin trofoblast içine dahil olduğu ve erken doğuma yol açtığı düşünülen iki farklı patolojik reaksiyon şu şekildedir:

- 1) Apoptoz ve suboptimal trofoblast implantasyonuna neden olan değişmiş hücre bağlantıları , plasental hipoksi ve müteakip fetal büyüme kısıtlaması ve preeklampsi
- 2) İmmün sensitizasyona yol açan HPV trofoblast enfeksiyonunun ardından, erken doğumla ilişkili abartılı inflamatuvar immün yanıtla sonuçlanabilen bakteriyel enfeksiyon gelişmesi [34].

HPV virüsünün E5, E6 VE E7 onkojenik komponentlerinin trofoblastlarda apoptozisi artırdığı ve endometrial adezyonu azaltıp potansiyel abortus riskini artırdığı bulunmuştur. Boulenouar ve ark. trofoblastik hücrelerde HPV enfeksiyonu ile beraber E-cadherin inhibisyonu ile trofoblastlardaki büyümenin ve trofoblastla

endometrial hücreler arası adezyonun azaldığını gördü [11]. Bu bulgular, adeno ilişkili virüs veya sitomegalovirüs gibi diğer virüslerde olduğu gibi HPV'nin de yetersiz veya başarısız trofoblast istilasına ve plasenta disfonksiyonuna bağlı obstetrik komplikasyonlara (preeklampsi gibi) yol açabileceğini düşündürmektedir [34].

HPV'nin gebelik sonuçlarına etkisi tartışmalıdır. Bazı yazarlarca plasentanın viral inflamasyonunun, annenin bakteriyel patojenlere karşı bağışıklık tepkisinde değişikliklere neden olduğu ve bunun da artmış inflamatuvar reaksiyona ve erken doğuma yol açtığı öne sürülmüştür.

Bazı yazarlar HPV enfeksiyonu olan gebelerde gebelik sonuçlarında herhangi bir fark bulamazken, bazı yazarlar da bu gebelerde erken membran rüptürü, spontan abortus, gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar, fetal ölüm, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlıklı fetüs gibi gebelik sonuçlarında artış göstermiştir.

Hiçbir yazar, HPV ile ilişkili servikal sitolojik değişikliklerin gebelik sonucu üzerindeki etkisine ilişkin kesin gözlemler bildirmemiştir.

2.13.1. Erken Doğum (Preterm Eylem)

Gebeliğin 37. haftasından önce düzenli uterin kontraksiyonların başlaması ve bu kontraksiyonlara servikal değişikliklerin de eşlik etmesiyle oluşur. Doğum olursa buna preterm doğum denir.

Son 20 yılda erken doğum oranında Artış vardır. Erken doğumlar hala Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm gebeliklerin yaklaşık %12'sinde meydana gelmektedir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında bebek ölümlerinin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir [35].

Preterm doğum, klinik olarak belirgin olmasa dahi sıklıkla enfeksiyonla ilişkilendirilir [36]. Erken doğumun tetiklenmesinden sorumlu olan mekanizma her zaman tam olarak belirlenemese de intrauterin enfeksiyon/iltihap, uterus iskemisi/hemorajisi, uterusun aşırı gerilmesi (örn. çoğul gebelik, hidramnios), servikal yetmezlik, erken membran rüptürü, maternal stres ve hormonal bozukluklar, preeklampsi, gestasyonel diyabet, fetal anomaliler, fetal distress, tütün, kokain kullanımı, önceki preterm doğum öyküsü, annenin bmi'inde düşüklük, düşük sosyoekonomik durum bulunur. Ayrıca sebepler arasında yardımcı üreme teknikleriyle

beraber artan çoğul gebelikler, ileri anne yaşı, annede obezite oranlarının artması vardır.

Spontan erken doğum bir sendromdur ve intrauterin ve servikal inflamasyon, prematüriteye yol açan altta yatan mekanizmalarda önemli bir rol oynar. Gerçekten de, servikal sekresyonda IL-8, IL-6, MCP-1 gibi yüksek konsantrasyonlarda sitokinler, servikal yetmezlikten şüphelenilen kadınlarda erken doğum riski ve serklaj başarısızlığı ile ilişkiliydi [37] [38].

Bakteriyel vajinoz ve trikomoniyaz gibi alt genital sistem enfeksiyonları, yaygın olarak erken doğumun ana nedenleri olarak kabul edilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, insan papilloma virüsü (HPV) ile plasental enfeksiyonun da spontan erken doğum için bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir. İntrauterin ve alt genital sistem enfeksiyonlarında prostoglandin miktarı artar ve prostoglandinler uterin kontraksiyonlara yol açar. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Fusobac-terium spp. ve Streptococcus agalactiae ile intrauterin bakteriyel enfeksiyon gelişmesi ve preterm eylem arasındaki ilişki çalışmalar ile doğrulanmıştır.

HPV enfeksiyonu ile preterm eylem arasındaki ilişki HPV virüsünün vajinal mikrobiyatada immünoinflamatuvar bir yanıt oluşturmasıdır. HPV ek olarak trofoblastları da enfekte ederek plasental yapıyı bozabilir ve preterm eyleme katkıda bulunabilir. Huang ve ark. HPV pozitif gebelerin erken doğum yapma riskinin, HPV negatif olanlara göre iki kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Daha yakın tarihli 899 gebeyi kapsayan HERITAGE kohort çalışması kalıcı HR-HPV enfeksiyonunun erken doğum riskinde önemli bir artışa yol açtığını gösterdi. Ancak Aldhous'un çalışmasında servikal lezyonu olan gebelerde erken doğum riskinin arttığı, sadece HPV enfeksiyonu saptanan ama servikal lezyonu bulunmayan gebelerin erken doğum riskinde artış olmadığını saptaması bu alandaki tartışmaların devam ettiğini gösteriyor. Bazı yazarlar ise HPV enfeksiyonu ile preterm eylem arasında hiçbir ilişki bulamamıştır [38] [39].

2.13.2. Abortus

Gebeliğin 20. haftasına kadar olan gebelik kayıplarına abortus denir. Spontan abortusların çoğunda altta yatan sebep kromozomal anomalilerdir. Enfeksiyon, RİA ile beraber gebelik oluşması, önceki abortus öyküsü, obezite, DM, tiroid hastalığı,

kalıtsal trombofililer, ilaç veya madde kullanımı, subkoryonik hematoma oluşması abortus için risk faktörleridir.

NK hücre sayısı ve aktivitesindeki azalmanın gebelerdeki viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı olan duyarlılık artışında rol oynadığı düşünülmektedir. HPV DNA'sı serviks, amniyon sıvısı, fetal membranlarda da tespit edilmiştir [40]. Ticconi ve ark. tekrarlayan abortusu olan gebelerde daha düşük HPV oranı saptamış olup bunun tekrarlayan gebelik kaybı sebepleri arasında olan artan immün reaktivite ile ilişkili olup HPV enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceğine değinmiştir [41]. Bober ve ark. spontan abortusla sonuçlanan gebeliklerde trofoblast hücrelerinde, normal gebeliklere oranla daha yüksek oranda HR HPV gözlemiştir [42]. Bazı çalışmalar da HPV enfeksiyonu ve abortus arasında hiçbir ilişki bulamamış olup konu halen tartışmaya açıktır.

2.13.3. Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğin >20 haftasında veya doğum sonrasında yeni başlayan hipertansiyon ve bu hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve/veya önemli son organ disfonksiyonu ile karakterize multisistemik ilerleyici bir hastalıktır. Plasental ve maternal vasküler disfonksiyondan kaynaklanır ve doğumdan sonra değişken bir süre içinde düzelir.

2008 yılında Gomez ve ark. preeklampsili vakaların plasenta örneklerinde kontrol grubu ile aynı oranda HPV DNA prevalansı saptamıştır. Öte yandan McDonnold ve ark. yaptığı çalışmada HR HPV'nin preeklampsi riskinde 2 katlık bir artışa katkı yaptığını gözlemiştir. Bu konudaki çalışmalar yetersiz olup tartışmalar devam etmektedir [43]. HPV enfeksiyonu henüz preeklampsi için bir risk faktörü olarak belirtilememiştir.

2.13.4. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUGR)

Normal fetal büyüme, fetal genetik büyüme potansiyeli tarafından belirlenir ve maternal, fetal ve/veya plasental faktörlerden etkilenir. Fetal büyüme geriliği, bu faktörlerden herhangi birinin anormalliği nedeniyle fetüsün genetik büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır. Fetüsün gebelik boyunca ultrason ile tespit edilen büyüklüğünün, gestasyonel yaşa göre %10 persentil altında olmasıdır [44].

Etiyoloji

- **Maternal**
 - Kronik HT
 - Sigara, alkol
 - DM
 - Kardiyovasküler hastalık
 - Otoimmün hastalıklar
 - Enfeksiyon (toxoplasma gondii, kızamıkçık, CMV, HSV tip1 ve 2' yi içeren TORCH grubu, varicella-zoster, *Treponema pallidum*, *Plasmodium falciparum* ve Parvovirus B19 fetal büyüme geriliğine yol açan kanıtlanmış sebeplerdir.)
 - Düşük BMI
- **Plasental Disfonksiyon**
 - Preeklampsi
 - İdiopatik
 - Trombofili
 - Anormal kan damarları
- **Fetal**
 - Genetik anomaliler
 - Metabolik bozukluklar
 - İntrauterin enfeksiyon

Enfeksiyona bağlı IUGR'da en önemli mekanizmanın uteroplental enfeksiyon ve inflamasyonun neden olduğu fetal inflamatuvar yanıt sendromu olduğu düşünülmektedir. Fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS), kısa ve uzun dönem gebelik sonuçlarını etkiler. FIRS erişkindeki SIRS'a (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) karşılık gelmekte olup ilk defa 1900'lü yıllarda tanımlanmıştır. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ve preterm doğumda proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde artış olmaktadır [45]. Fetüse geçen mikrobiyal etkenlerin fetüse invazyonu

ile fetal sistemik inflamatuvar yanıt gelişerek çoklu organ disfonksiyonu, septik şok, intrauterin fetal ölüm dahil ciddi komplikasyonlar gerçekleşebilir.

Ford ve ark. 31.827 gebeyi içeren çalışmalarında anormal PAP-Smearı olan annelerin diğer faktörlerden bağımsız olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinin yüksek olduğunu bulmuşlardır [46].

2.13.5. Prematür Erken Membran Rüptürü (PPROM)

Gebeliğin 37. haftasından önce uterin kontraksiyonlar olmadan ve doğum eylemi başlamadan fetqal membranların rüptüre olması halidir. Tüm gebeliklerin %3'ünde görülür. Preterm doğumların ise 1/3'üne eşlik eder [47].

EMR sonucu ortaya çıkabilecek komplikasyonlar arasında plasenta dekolmanı, fetüste pulmoner hipoplazi, göbek kordonu prolapsusu ve/veya oksijen eksikliğinden dolayı fetal distres ile sonuçlanan kompresyon yer alır.

Risk Faktörleri

- Genital sistem enfeksiyonu
- Önceki PPR0M
- Antepartum kanama
- Sigara
- Polihidroamniyos
- Akut travma
- İnflamasyon

Cho ve ark. hem HR-HPV-pozitif hem de HR-HPV-negatif kadınlarda EMR insidans oranlarına özel olarak bakmışlardır. Çalışmaları, HR-HPV-negatif gruptaki %14,2 ile karşılaştırıldığında, HR-HPV-pozitif kadınların %27,3'ünün PROM yaşadığını bulmuştur ($p = 0,029$), bu nedenle HPV'nin içerdiği artmış PROM riskini vurgulamıştır ancak literatürde herhangi bir bağlantı bulamayan çalışmalar da mevcuttur [48].

2.13.6. Fetal Ölüm

Vakaların yaklaşık dörtte birinde etiyoloji bilinmemekle birlikte, ileriye dönük bir çalışma, vakaların neredeyse üçte ikisinin plasental disfonksiyona

bağlanabileceğini ortaya koydu. Diğer nedenler arasında genel olarak obstetrik komplikasyonlar, enfeksiyonlar, konjenital anomaliler, hipertansif bozukluklar, kötü yönetilen diyabet ve tütün, esrar veya kokain ve amfetamin gibi uyarıcıların kullanımı yer alır [49].

Fetal ölümlerin %81'i önceden herhangi bir tıbbi durumu olmayan HPV pozitif annelerden olup, yazarların viral enfeksiyon ile fetal ölüm arasında bir ilişki kurmasını sağlamıştır [50]. Ancak, diğer çalışmada fetal ölüm üçüncül bir sonuç olduğundan, yazarlar bu ilişki hakkında kesin bir sonuç çıkaramadılar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu

2017-2021 yılları arasında gebeliği boyunca Hacettepe Üniversitesi Hastanesi gebe polikliniğinde takipli olan, doğumunu merkezimizde yapan ve doğum sonrasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesine kontrol randevusuna gelip PAP smear ve/veya HPV tetkiklerini yaptıran yaklaşık 800 hasta çalışmaya dahil edilecektir. 21 yaşın altındaki gebeler smear taraması kapsamında bulunmadığı için çalışmaya dahil edilmeyecektir. Abortus yapan gebeler çalışmaya dahil edilmeyecektir. 20 haftanın üstünde doğum yapan (preterm, term, canlı doğum, ölü doğum) tüm gebeler çalışmaya dahil edilecektir. Dahili hastalıkları bulunan ve bulunmayan tüm gebeler çalışmanın kapsamındadır. Dahili hastalıklar, çalışma içerisinde immunsupresif hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak ayrı ayrı incelenecek; immunsupresyon yapmayan başka dahili hastalığı olan gebeler, dahili hastalığın tipine göre alt gruplara ayrılacaktır. Gebelikte ilaç kullanımı, dışlama kriterleri arasında bulunmamaktadır. Gebeliği öncesinde servikal, vulvar, endometrial neoplazi tanısı almış veya bu tanı ile gebeliğinde tedavi görmüş hastalar çalışma kapsamı dışındadır.

3.2. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

2017-2021 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi hastanesinde gebelik takiplerine düzenli olarak gelmiş, doğumunu aynı kurumda yapmış ve doğum sonrası kontrol randevularında yine aynı kurumda muayene olmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Postpartum 6. haftada yapılan rutin kontrol muayenesinde, servikal kanser tarama testleri hastalara rutin olarak uygulanmış olup bunların sonuçları da retrospektif olarak hasta dosyalarından bulunmuştur. Tarama testlerinde patoloji saptanan hastalar kolposkopiye yönlendirilmiş ise, kolposkopi kayıtları ve patoloji sonuçları dosyalardan incelenmiştir. Aynı zamanda kurumumuzda doğum yapmaya gelen her hastanın klinik bilgileri, bebeklerinin doğum kilosu, apgar skoru, doğum yöntemi gibi detaylı analizi ve hastaların doğumlarıyla ilgili kayıtları doğumhanemizde bulunan doğum defterlerine de işlenmiştir. Belirtilen tarih aralıklarındaki tüm doğum defterleri de geriye dönük olarak taranmıştır. (bkz Ek 1)

3.3. Verilerin Toplanması

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde doğum yapan tüm hastalar, rutin olarak doğum sonrası 6. Haftada jinekolojik kontrol muayenesine çağrılmaktadır. Bu rutin kontrol muayenesinde hastalardan detaylı anamnez alınmakta, hastalara vajinal muayene yapılmakta, servikal sitoloji (PAP-smear) ve HPV taraması eksik olan hastalara bu testler uygulanmakta ve korunma yöntemleri hakkında bilgilendirilmek için hastalar aile planlamasına yönlendirilmektedir. Hastanemizde ACOG önerisi ile uyumlu olarak, son 3 yıl içerisinde servikal sitoloji ile taraması bulunmayan 21-29 yaş aralığındaki tüm hastalar servikal sitoloji ile (PAP-smear) taranır. Servikal sitoloji taramasında konvansiyonel sitoloji ve sıvı bazlı sitoloji olmak üzere 2 yöntem bulunmaktadır. Biz hastanemizde sıvı bazlı tekniği kullanmaktayız Hastanemizde 30 yaş ve üzeri hastalarda ya 3 yılda bir sadece sitoloji ile tarama ya da 5 yıllık aralıklarla co-test (sitoloji ve HPV testi beraber) ile tarama yapılır. Hpv testinde servikal fırça ile endoserviksten örnek toplanarak fırça solüsyon içerisine alınır. Hastanemizde servikal sitoloji testleri (Pap smear) Hacettepe Üniversitesi Patoloji labo-ratuvarında, HPV DNA genotiplendirme ise PCR yöntemiyle Hacettepe Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarında değerlendirilmiştir. Bu tarama sonuçlarında patolojik bulgu yakalanan hastalarda kolposkopi endikasyonları mevcutsa ileri değerlendirme için kolposkopiye refere edilir. Kolposkopi muayenesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğimizde yapılmaktadır ve kayıtları tutulmaktadır. Bu hastaların sonuçlarında da kolposkopi kayıt defterlerinden ulaşılmıştır.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. Persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi ve Fisher-Exact ve Fisher Freeman Halton Exact Testleri kullanılmış ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test

varsayımları sağlanmadığından dolayı Mann Whitney U testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1012 hastanın ortalama yaşları $29,5\pm 5,11$ yıl, gravida sayıları $2,01\pm 1,31$, parite sayıları $0,62\pm 0,82$ ve yaşayan bebek sayıları $0,58\pm 0,78$ olarak hesaplanmıştır. En küçük yaşındaki hasta 21, en büyük yaşındaki hasta 48 yaşındadır. Gravida sayıları 1 ile 13, parite sayıları 0 ile 6, yaşayan bebek sayıları da 0 ile 6 arasında değişmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Genel demografik ve klinik özellikler

Değişkenler (n=1012)	Ort±SS	Medyan(IQR)	min-max
Yaş (yıl)	29,5±5,11	29(26-33)	21-48
Gravida	2,01±1,31	2(1-3)	1-13
Parite	0,62±0,82	0(0-1)	0-6
Yaşayan	0,58±0,78	0(0-1)	0-6

Toplam 5129 hastanın 3872'si (%75,5) pandemi dönemi öncesi, 1257'si (%24,5) pandemi dönemi sonrasında hastaneye başvuru yapmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Başvuru zamanı

Değişkenler	Sayı(n)
Pandemi dönemi (n=5129)	
Pandemi öncesi	3872 (75,5)
Pandemi sonrası	1257 (24,5)

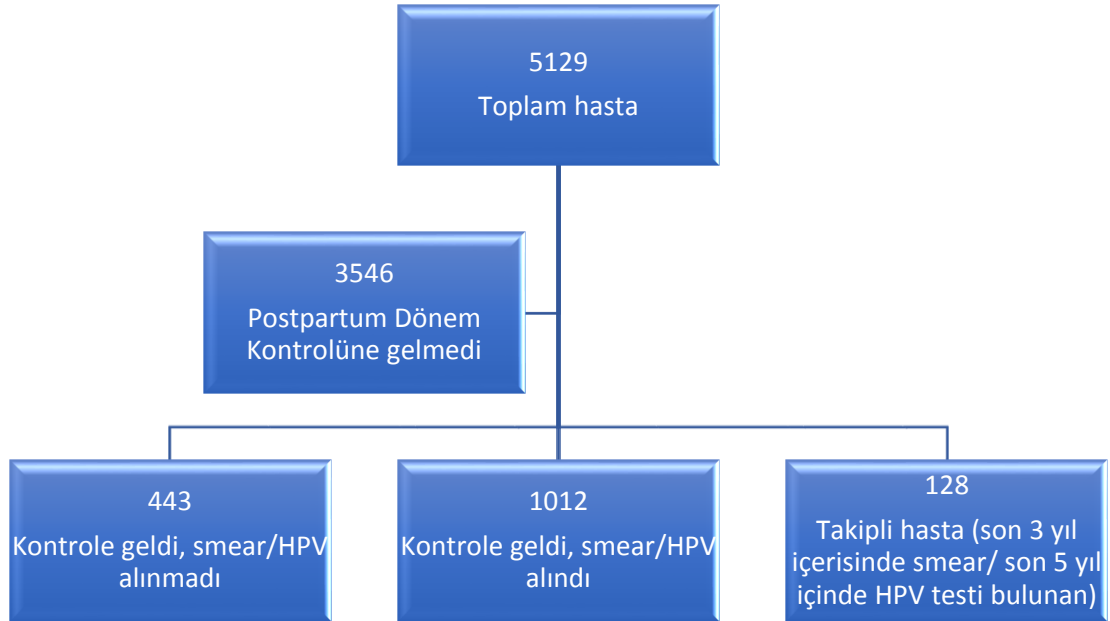
Tablo 4.3'te hastaların takip durumları ve hastalara yapılan testler sunulmuştur. Hastaların %69,1'i kontrole gelmemiş, %8,6'sı kontrole gelmiş ancak smear veya HPV alınmamış, %19,7'si kontrole gelmiş ve smear veya HPV alınmıştır. 128 hasta (%2,5) ise takipli hastadır. Smear veya HPV alınan postpartum dönemdeki 1012 hastanın smear sonuçları incelendiğinde %98,1'inin negatif, %0,6'sının (n=6) ASCUS, %0,4'ünün (n=4) LSIL olduğu; HPV sonuçları incelendiğinde %6,4'ünün negatif, %0,8'inin (n=8) pozitif olduğu tespit edilmiştir. HPV testi pozitif çıkan 8 hastanın HPV tipleri ise şu şekildedir; 2 hasta HPV tip 16, 3 hasta HPV tip 53, 1'er hasta HPV tip 54, 59 ve 66. Smear alınan 1003 hastanın %99'u negatif iken %1'i

pozitifdir. HPV alınan 73 hastanın %89'u negatif iken %11'i pozitiftir. Smear ve HPV alınan hastaların sonuçları incelendiğinde ise %85,1 smear ve HPV'nin birlikte negatif olduğu, %4,5'inin yalnızca smear testinin pozitif olduğu, %9'unun yalnızca HPV testinin pozitif olduğu ve 1 hastanın (%1,5) ise hem smear hem de HPV testinin pozitif olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.4).

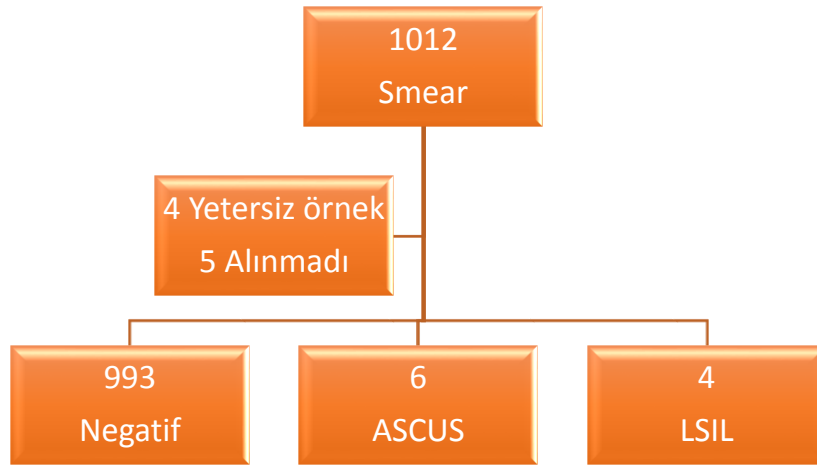
Tablo 4.3. Hastaların takip durumları ve hastalara yapılan testler

Değişkenler	Sayı(n)
Takip durumu (n=5129)	
Kontrole gelmedi	3546(69,1)
Kontrole geldi, smear veya HPV alınmadı	443(8,6)
Kontrole geldi, smear veya HPV alındı	1012(19,7)
Takipli hasta (son 3 yıl içerisinde smear/ son 5 yıl içinde HPV testi bulunan)	128(2,5)
Smear testi (n=1012)	
Negatif	993(98,1)
Yetersiz örnek	4(0,4)
Alınmadı	5(0,5)
ASCUS	6(0,6)
LSIL	4(0,4)
HPV testi (n=1012)	
Negatif	65(6,4)
Pozitif	8(0,8)
Alınmadı	939(92,8)
Pozitif HPV tipleri (n=8)	
16	2(25)
53	3(37,5)
54	1(12,5)
59	1(12,5)
66	1(12,5)
Smear alınan hastaların sonuçları (1003)	

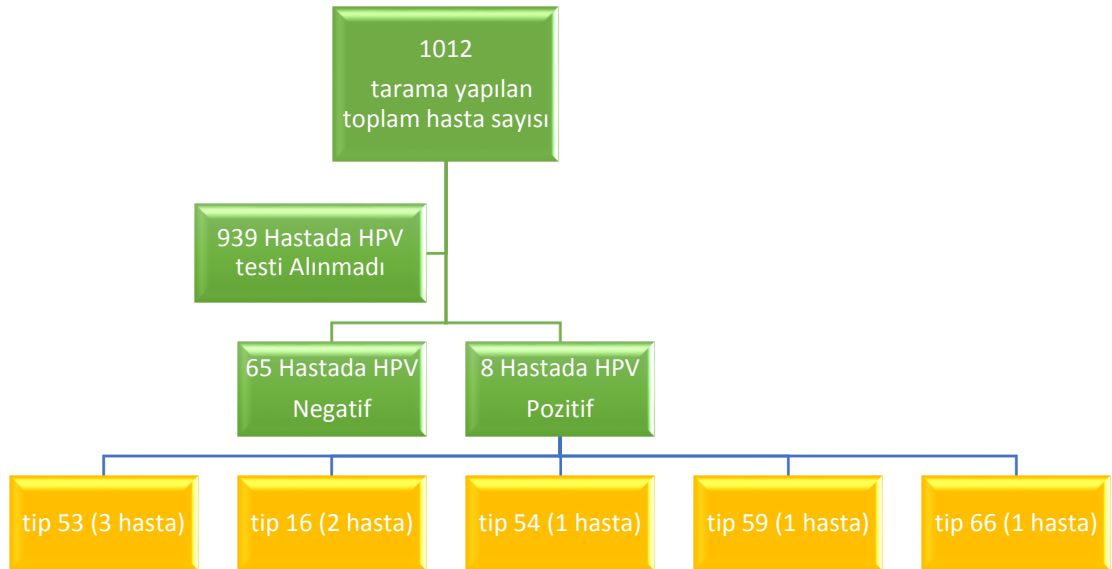
Negatif	993(99)
Pozitif	10(1)
HPV alınan hastaların sonuçları (n=73)	
Negatif	65(89)
Pozitif	8(11)
Smear ve HPV alınan hastaların sonuçları (n=67)	
Smear ve HPV Negatif	57(85,1)
Smear Pozitif	3(4,5)
HPV Pozitif	6(9)
Smear ve HPV pozitif	1(1,5)
Kolposkopi (n=1012)	
Negatif	7(0,7)
Alınmadı	1005(99,3)



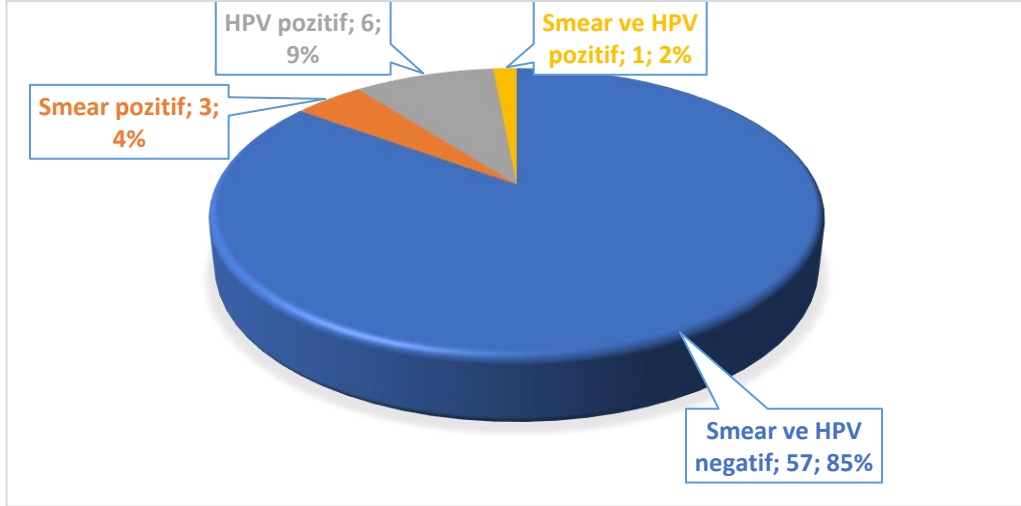
Şekil 4.1. Hastaların takip durumu



Şekil 4.2. Smear testi



Şekil 4.3. HPV Testi



Şekil 4.4. Smear ve HPV alınan hastaların sonuçları

297 hasta (%29,3) NVD ile doğum yaparken 708 hasta (%70) CS olmuştur. Ortanca doğum haftası 38,3(37,3-39,3), doğum ağırlığı 3200(2825-3510) gram, APGAR 1 skorları 9(9-9), APGAR 2 skorları 10(10-10), APGAR 3 skorları 10(10-10) olarak hesaplanmıştır. 1003 bebek (%97,8) canlı, 23 bebek (%2,2) ise ölü doğmuştur. Preterm doğum oranı %16,2'dir. Doğum sırasında ileri yaşam desteği alan bebek oranı %1,7'dir (n=17). Bebeklerin %2,1'inde (n=22) IUGR tespit edilmiş, 45 bebek (%4,4) bebek ise makrozomik doğmuştur (Tablo 4).

Tablo 4.4. Doğum ile ilgili özellikler

Değişkenler	Sayı(n)/Medyan(IQR)
Doğum şekli (n=1012)	
NVD	297(29,3)
CS	708(70)
TTX	7(0,7)
Doğum haftası (n=1012)	38,3(37,3-39,3)
Preterm doğum (n=1005)	
Yok	842(83,8)
Var	163(16,2)
Doğum ağırlığı (gram) (n=1033)	3200(2825-3510)
APGAR 1 (n=1029)	9(9-9)
APGAR 2 (n=988)	10(10-10)
APGAR 3 (n=987)	10(10-10)

Bebek (n=1026)	
Canlı doğum	1003(97,8)
Ölü doğum	23(2,2)
Doğum sırasında ileri yaşam desteği (n=1026)	
Yok	1009(98,3)
Var	17(1,7)
IUGR (n=1026)	
Yok	1004(97,9)
Var	22(2,1)
Makrozomik fetüs (n=1026)	
Yok	981(95,6)
Var	45(4,4)

Hastaların %70,3'ünde (n=707) CS endikasyonu olmuştur. CS endikasyonları tablo 5 ile ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur. En sık CS endikasyonları şu şekildedir; mükerrer sezaryen (%33), CPD (%24,5), AFD, KFD (%11), ilerlemeyen eylem (%10,7) (Tablo 5).

Tablo 4.5. CS endikasyonları

Değişkenler	Sayı(n)
CS endikasyonu (n=1005)	
Yok	298(29,7)
Var	707(70,3)
CS endikasyonları (n=707)	
AFD, KFD	78(11)
Preeklampsi	5(0,7)
Anne isteği	9(1,3)
İlerlemeyen eylem	76(10,7)
CPD	173(24,5)
Çoğul gebelik	20(2,8)
Mükerrer	233(33)
Maternal sis hast	43(6,1)

Kord prolapsusu	1(0,1)
Dekolman	5(0,7)
Fetal anomali	10(1,4)
Genital kondilom	2(0,3)
Malprezentasyon	38(5,4)
Plasenta previa	10(1,4)
Uterin cerrahi	4(0,6)

Hastaların 449'unda (%44,4) dahili bir hastalık bulunmaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Dahili hastalık

Değişkenler	Sayı(n)
Dahili hastalık (n=1012)	
Yok	563(55,6)
Var	449(44,4)

Hastaların 24'ünde (%2,4) romatolojik hastalık bulunmaktadır. En sık görülen romatolojik hastalıklar SLE, FMF, Behçet hastalığı, romatoid artrit, psöriazistir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Romatolojik hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Romatolojik hastalık varlığı (n=1012)	
Yok	988(97,6)
Var	24(2,4)
Romatolojik hastalıklar (n=24)	
Behçet	3(12,5)
Romatoid artrit	3(12,5)
Psöriazis	3(12,5)
SLE	7(29,2)
Takayasu	1(4,2)
FMF	6(25)
HX	1(4,2)

Hastaların 75'inde (%7,4) trombofili hastalıkları bulunmaktadır. En sık görülen trombofilik hastalıklarlar F5 homo/htr+diğerleri, faktör 5 Leiden mutasyonlarıdır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Trombofili hastalıkları

Değişkenler	Sayı(n)
Trombofili varlığı (n=1012)	
Yok	937(92,6)
Var	75(7,4)
Trombofili hastalıkları (n=75)	
F5 Leiden homo	2(2,7)
Faktör 5 Leiden hetero	5(6,7)
Diğer	60(80)
F5 homo/htr+diğerleri	8(10,6)

Hastaların 81'inde (%8) GDMA bulunmaktadır. En sık görülen GDMA tipleri GDMA 1, GDMA 2, tip 2 DM ve tip 1 DM'dir (Tablo 9).

Tablo 4.9. GDMA

Değişkenler	Sayı(n)
GDMA varlığı (n=1012)	
Yok	931(92)
Var	81(8)
GDMA tipi (n=81)	
GDMA 1	48(59,3)
GDMA 2	27(33,3)
Tip 1 DM	1(1,2)
Tip 2 DM	5(6,2)

Hastaların 149'unda (%14,7) hipotiroidi bulunmaktadır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hipotiroidi

Değişkenler	Sayı(n)
Hipotiroidi (n=1012)	
Yok	863(85,3)
Var	149(14,7)

Hastaların 42'sinde (%4,2) otoimmün hastalık bulunmaktadır. En sık görülen otoimmün hastalıklar Hashimoto tiroiditi, SLE, psöriazistir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Otoimmün hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Otoimmün hastalık varlığı (n=1012)	
Yok	970(95,8)
Var	42(4,2)
Otoimmün hastalıklar (n=42)	
SLE	6(14,3)
Tip 1 DM	1(2,4)
RA	3(7,1)
MS	3(7,1)
Skleroderma	1(2,4)
Hashimoto	11(26,2)
Çölyak	1(2,4)
Behçet	3(7,1)
Çölyak+Hashimoto	1(2,4)
Ig A nefropatisi	1(2,4)
Hereditör anjioödem	1(2,4)
Myastenia graves	1(2,4)
İTP	2(4,8)
SLE+İTP	1(2,4)
Psöriazis	6(14,3)

Hastaların 24'ünde (%2,4) nörolojik hastalık bulunmaktadır. En sık görülen nörolojik hastalıklar migren, epilepsi ve MS'tir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Nörolojik hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Nörolojik hastalık varlığı (n=1012)	
Yok	988(97,6)
Var	24(2,4)
Nörolojik hastalıklar (n=24)	
Epilepsi	7(29,2)
MS	3(12,5)
Migren	14(58,3)

Hastaların 73'ünde (%7,2) kardiyovasküler hastalık bulunmaktadır. En sık görülen kardiyovasküler hastalıklar kalp kapak hastalığı, varis, preeklampsi, GHT, aritmidir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kardiyovasküler hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Kardiyovasküler hastalık varlığı (n=1012)	
Yok	939(92,8)
Var	73(7,2)
Kardiyovasküler hastalıklar (n=73)	
Preeklampsi hx	2(2,7)
HT	5(6,8)
Aritmi	9(12,3)
GHT	10(13,7)
Preeklampsi	11(15,1)
Kalp kapak hastalığı	13(17,8)
ASD/VSD	2(2,7)
Varis	12(16,4)
KAH	2(2,7)
PHT/Eisenenger	1(1,4)
Hiperlipidemi	2(2,7)
Kronik kalp hastalığı	1(1,4)
HELLP	3(4,1)

Hastaların 28'inde (%2,8) GIS hastalıkları bulunmaktadır. En sık görülen GIS hastalıkları gebelik kolestazi, HBV, GÖRH, HBV taşıyıcılığıdır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. GIS hastalıkları

Değişkenler	Sayı(n)
GİS hastalıkları varlığı (n=1012)	
Yok	984(97,2)
Var	28(2,8)
GİS hastalıkları (n=28)	
Chron	1(3,6)
GÖRH	3(10,7)
Ülser	2(7,1)
Gastrit	1(3,6)
Gebelik kolestazi	12(42,9)
HBV taşıyıcı	3(10,7)
Kolelitiazis	1(3,6)
Kist hidatik	1(3,6)
HBV	4(14,3)

Hastaların 33'ünde (%3,3) göğüs hastalıkları bulunmaktadır. En sık görülen göğüs hastalığı astımdır (n=30). Bunun dışında 1'er kişide bronşit, bronşiektazi ve KOAH hastalıkları bulunmaktadır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Göğüs hastalıkları

Değişkenler	Sayı(n)
Göğüs hastalığı varlığı (n=1012)	
Yok	979(96,7)
Var	33(3,3)
Göğüs hastalıkları (n=33)	
Astım	30(90,9)
Bronşit	1(3)
Bronşiektazi	1(3)
KOAH	1(3)

Hastaların 21'inde (%2,1) renal hastalık bulunmaktadır. 4 hastada tek böbrek, 2'ser hastada ise renal transplantasyon, pelvik böbrek, HUN bulunmaktadır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Renal hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Renal hastalık varlığı (n=1012)	
Yok	991(97,9)
Var	21(2,1)
Renal hastalıklar (n=21)	
KBY	1(4,8)
Renal amiloidoz	1(4,8)
İnterstisyel nefrit	1(4,8)
Böbrek taşı	1(4,8)
Böbrek kisti	1(4,8)
FSGS	1(4,8)
Renal transplantasyon	2(9,5)
Pelvik böbrek	2(9,5)
HUN	2(9,5)
Ekstrofia vezika	1(4,8)
Tek böbrek	4(19)
Diğer	4(19)

Hastaların 14'ünde (%1,4) kas iskelet sistemi hastalıkları bulunmaktadır. 7 hastada lomber herni, 3 hastada skolyoz ve 2'şer hastada doğumsal kalça çıkığı ve fibromiyalji bulunmaktadır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kas iskelet sistemi hastalıkları

Değişkenler	Sayı(n)
Kas iskelet sistemi hastalığı varlığı (n=1012)	
Yok	998(98,6)
Var	14(1,4)
Kas iskelet sistemi hastalıkları (n=14)	
Lomber herni	7(50)
Doğumsal kalça çıkığı	2(14,3)
Fibromyalji	2(14,3)
Skolyoz	3(21,4)

Hastaların 7'sinde (%0,7) geçirilmiş tromboz hikayesi bulunmaktadır. 4 hastada DVT, 3 hastada PTE bulunmaktadır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Geçirilmiş tromboz hikayesi

Değişkenler	Sayı(n)
Geçirilmiş tromboz hikayesi varlığı (n=1012)	
Yok	1005(99,3)
Var	7(0,7)
Geçirilmiş tromboz hikayesi (n=7)	
PTE	3(42,9)
DVT	4(57,1)

Hastaların 20'sinde (%2) hematolojik hastalık bulunmaktadır. En sık görülen hematolojik hastalıklar talasemi taşıyıcılığı, talasemi, VWF eksikliği ve TŞ'dir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hematolojik hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Hematolojik hastalık varlığı (n=1012)	
Yok	992(98)
Var	20(2)
Hematolojik hastalıklar (n=20)	
Esansiyel trombositoz	1(5)
VWF eksikliği	3(15)
DEA	2(10)
Talasemi	4(20)
Talasemi taşıyıcısı	5(25)
Orak hücreli anemi	1(5)
TŞ	3(15)
Trombositopeni	1(5)

Hastaların 6'sında (%0,6) psikiyatrik hastalık bulunmaktadır. 4 kişide anksiyete bozukluğu, 1'er kişide depresyon ve bipolar bozukluk olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Psikiyatrik hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Psikiyatrik hastalık varlığı (n=1012)	
Yok	1006(99,4)
Var	6(0,6)
Psikiyatrik hastalıklar (n=6)	
Anksiyete bozukluğu	4(66,7)
Depresyon	1(16,7)
Bipolar bozukluk	1(16,7)

Hastaların 9'unda (%0,9) MSS hastalığı bulunmaktadır. 4 kişide vertigo, 2'şer kişide psödötümör serebri ve hipofiz adenomu, 1 kişide ise vestibüler nörit olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. MSS hastalıkları

Değişkenler	Sayı(n)
MSS hastalığı varlığı (n=1012)	
Yok	1003(99,1)
Var	9(0,9)
MSS hastalıkları (n=9)	
Psödötümör serebri	2(22,2)
Hipofiz adenomu	2(22,2)
Vertigo	4(44,4)
Vestibüler nörit	1(11,1)

Tüm bu hastalıkların dışında 2 hastada uterin mullerian anomali, 1 hastada hiperprolaktinemi, 1 hastada ise kondilom gözlenmiştir (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Diğer hastalıklar

Değişkenler	Sayı(n)
Diğer hastalıkların varlığı (n=1012)	
Yok	1008(99,6)
Var	4(0,4)
Diğer hastalıklar (n=4)	
Hiperprolaktinemi	1(25)
Uterin mullerian anomali	2(50)
Kondilom	1(25)

Tablo 4.23 ile hastaların kullandıkları ilaçlar gösterilmiştir. İlaç kullanımı olan 336 (%33,2) hasta bulunmaktadır. Clexan kullanım oranı %9,2, ASA kullanım oranı %8,1, insülin kullanım oranı %3,2, euthyrox, levotiron, jodid kullanım oranı %13,9, dekort, prednol, deltakortil kullanım oranı %1,3, antihipertansif kullanım oranı %1,5, nidilat+celeston kullanım oranı %0,7, celeston kullanım oranı %1,7, nidilat kullanım oranı %0,4, Plequanil/immuran/prograf kullanım oranı %0,7, antibiyotik kullanım oranı %1,3 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.23. İlaç kullanımı

Değişkenler (n=1012)	Sayı(n)
İlaç kullanımı	
Yok	676(66,8)
Var	336(33,2)
Clexan kullanımı	
Yok	919(90,8)
Var	93(9,2)
ASA kullanımı	
Yok	930(91,9)
Var	82(8,1)
İnsülin kullanımı	
Yok	980(96,8)
Var	32(3,2)
Euthyrox, levotiron, jodid kullanımı	
Yok	871(86,1)
Var	141(13,9)
Dekort, prednol, deltakortil kullanımı	
Yok	999(98,7)
Var	13(1,3)
Antihipertansif (Adalat/alfamet) kullanımı	
Yok	997(98,5)

Var	15(1,5)
Nidilat celeston kullanımı	
Yok	984(97,2)
Nidilat+celeston	7(0,7)
Celeston	17(1,7)
Nidilat	4(0,4)
Plequanil/immuran/prograf	
Yok	992(98)
Var	7(0,7)
Antibiyotik	13(1,3)
Diğer ilaçların kullanımı	
Yok	959(94,8)
Var	53(5,2)
Diğer ilaçlar (n=53)	
Ursofalk	11(20,8)
Antidepresan	2(3,8)
Antiasidoz, mg, kalinor	8(15,1)
Anti-HIV, antiviral	4(7,5)
Ventolin	8(15,1)
Antiepileptik	4(7,5)
Kolşisin	6(11,3)
Progesteron	2(3,8)
Rhogam	3(5,7)
IVIG	1(1,9)
Haemate-p	2(3,8)
Antipsikotik	1(1,9)
Beloc	1(1,9)

15 hastada (%1,5) malignite vardır. Bu maligniteler tiroid ca (n=7), nazofarenks ca (n=1), meme ca (n=3), medulloblastom (n=1), malign melanom (n=1), mesane ca (n=1) ve koryokarsinomdur (n=1) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Malignite varlığı ve maligniteler

Değişkenler	Sayı(n)
Malignite varlığı (n=1012)	
Yok	997(98,5)
Var	15(1,5)
Maligniteler (n=15)	
Tiroid ca	7(46,7)
Nazofarenks	1(6,7)
Meme ca	3(20)
Medullablastom	1(6,7)
Malign melanom	1(6,7)
Mesane ca	1(6,7)
Koryokarsinom	1(6,7)

İmmün supresyonu olan hasta sayısı ise 23'tür (%2,3). HIV pozitif olan 5, transplantasyon yapılan ve ilaç kullanan 2, CVID tanısı olan 1 ve steroid kullanımı olan 15 hasta bulunmaktadır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. İmmüsupresyon varlığı

Değişkenler	Sayı(n)
İmmüsupresyon varlığı (n=1012)	
Yok	989(97,7)
Var	23(2,3)
İmmüsupresyon tipi (n=23)	
HIV	5(21,7)
Transplant+is ilaç	2(8,7)
CVID	1(4,3)
Steroid kullanımı/is ilaç	15(65,2)

Hastaların takip durumlarının pandemi dönemine göre anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,001$). Pandemi dönemi öncesi hastaların %69,2'si kontrole gelmez iken pandemi dönemi sonrasında bu oran %64,5'e düşmüştür. Pandemi dönemi öncesi hastaların %8'i kontrole gelmiş ancak smear ve HPV alınmamış iken pandemi dönemi sonrasında bu oran %11'e yükselmiştir. Takipli hasta

oranı pandemi dönemi öncesi %2,3 iken pandemi dönemi sonrası %3,6 olmuştur ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Smear test sonuçları da pandemi döneminde göre anlamlı olarak değişmektedir ($p=0,001$). Yapılan ileri analizleri farkı yaratan satırın alınamayan hastalar olduğu anlaşılmıştır. Smear alınmayan hastaların oranı pandemi dönemi öncesi 0 iken pandemi dönemi sonrası %2 ($n=5$) olmuştur.

HPV test sonuçları da pandemi döneminde göre anlamlı olarak değişmektedir ($p<0,001$). Farkın kaynaklandığı satırları belirleyebilmek için yapılan Bonferroni düzeltmesinde tüm satırlarda farklılık olduğu tespit edilmiştir. Pandemi dönemi sonrası HPV alınmayan hasta oranı (%1,3 ve %21,8) ve HPV testi pozitif olan hasta oranı (%01 ve %2,8) pandemi dönemi öncesine göre daha yüksek iken; HPV testi negatif olan hasta oranı (%98,6 ve %75,4) pandemi dönemi öncesinde pandemi dönemi sonrasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Pandemi dönemine göre hastaların takip durumları ve sonuçları

Değişkenler	Pandemi dönemi, $n(\%)$		p
	Öncesi	Sonrası	
Takip durumu ($n=4907$)	($n=3704$)	($n=1203$)	
Kontrole gelmedi	2564(69,2) ^a	776(64,5) ^b	<0,001
Kontrole geldi, smear veya HPV alınmadı	295(8) ^a	132(11) ^b	
Kontrole geldi, smear veya HPV alındı	760(20,5) ^a	252(20,9) ^a	
Takipli hasta	85(2,3) ^a	43(3,6) ^b	
Smear testi ($n=1012$)	($n=760$)	($n=252$)	
Negatif	748(98,4) ^a	244(97,2) ^a	0,001
Yetersiz örnek	4(0,5) ^a	0(0) ^a	
Alınmadı	0(0) ^a	5(2) ^b	
ASCUS	6(0,8) ^a	0(0) ^a	
LSIL	2(0,3) ^a	2(0,8) ^a	
HPV testi ($n=1012$)	($n=760$)	($n=252$)	
Alınmadı	10(1,3) ^a	55(21,8) ^b	<0,001
Pozitif	1(0,1) ^a	7(2,8) ^b	
Negatif	749(98,6) ^a	190(75,4) ^b	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher's Exact test, post hoc Bonferroni düzeltmesi Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Smear test sonuçları ($p=0,999$) ve HPV test sonuçları ($p=0,999$) pandemi dönemlerine göre negatif ve pozitif olma durumları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hem smear hem de HPV alınan 67 hastanın sonucu analiz edildiğinde pandemi dönemi öncesi 10 hastanın 7'sinde (%70) smear ve HPV negatif, 2'sinde (%20) smear pozitif, 1'inde HPV pozitif çıkmıştır. Pandemi dönemi sonrası 57 hastanın ise 50'sinde (%87,7) smear ve HPV negatif, 1'inde (%1,8) smear pozitif, 5'inde (%8,8) HPV pozitif, 1'inde (%1,8) hem smear hem HPV pozitif çıkmıştır. Pandemi dönemi öncesinde hem smear hem HPV sonucu pozitif olan hasta olmamıştır ($p=0,094$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Pandemi dönemine göre hastaların sonuçları

Değişkenler	Pandemi dönemi, <i>n</i> (%)		p
	Öncesi	Sonrası	
Smear testi (n=1003)	(n=756)	(n=247)	
Negatif	748(98,9)	245(99,2)	0,999
Pozitif	8(1,1)	2(0,8)	
HPV testi (n=73)	(n=11)	(n=62)	
Negatif	10(90,9)	55(88,7)	0,999
Pozitif	1(9,1)	7(11,3)	
Smear ve HPV alınan hastaların sonuçları (n=67)	(n=10)	(n=57)	
Smear ve HPV Negatif	7(70)	50(87,7)	0,094
Smear Pozitif	2(20)	1(1,8)	
HPV Pozitif	1(10)	5(8,8)	
Smear ve HPV pozitif	0(0)	1(1,8)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher's Exact test, post hoc Bonferroni düzeltmesi

Smear sonucu negatif olan hastaların ortalama yaşları 29(26-33), pozitif olanların 26,5(26-31) yıl olarak hesaplanmıştır ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir ($p=0,369$). Gravida ($p=0,714$), parite ($p=0,920$) ve yaşayan ($p=0,998$) sayıları da farklı bulunmamıştır. NVD oranı smear negatif olan hastalarda %29,5, pozitif olan hastalarda %40'tır ($p=0,530$). Doğum haftası ($p=0,603$), preterm doğum oranı ($p=0,452$), CS endikasyonları ($p=0,484$), malignite varlığı

($p=0,999$) ve immunsupresyon varlığı ($p=0,208$) da smear sonucuna göre anlamlı olarak değişmemektedir (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Smear sonucuna göre annenin genel demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Smear sonucu, $n(\%)/\text{Medyan}(IQR)$		p
	Negatif (n=993)	Pozitif (n=10)	
Yaş (yıl)	29(26-33)	26,5(26-31)	0,369
Gravida	2(1-3)	1(1-3)	0,714
Parite	0(0-1)	0(0-1)	0,920
Yaşayan	0(0-1)	0(0-1)	0,998
Doğum şekli			
NVD	293(29,5)	4(40)	0,530
CS	693(69,8)	6(60)	
TTX	7(0,7)	0(0)	
Doğum haftası	38,3(37,3-39,3)	38,85(36,1-39,4)	0,603
Preterm doğum (n=996)			
Yok	(n=986)	(n=10)	
Var	827(83,9)	7(70)	0,452
CS endikasyonu (n=996)	159(16,1)	3(30)	
Yok	(n=986)	(n=10)	
Var	294(29,8)	4(40)	0,484
Yok	692(70,2)	6(60)	
Malignite varlığı			
Yok	978(98,5)	10(100)	0,999
Var	15(1,5)	0(0)	
İmmunsupresyon varlığı			
Yok	971(97,8)	9(90)	0,208
Var	22(2,2)	1(10)	

Mann Whitney U testi, Pearson Ki kare test, Fisher's exact test

Tablo 4.29 ile hastaların smear sonuçlarına göre ek hastalıklarının dağılımı sunulmuştur. Yapılan analizlerde ek hastalıklar ile smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.29. Smear sonucuna göre annenin ek hastalıkları

Değişkenler	Smear sonucu, <i>n</i> (%)		p
	Negatif (n=993)	Pozitif (n=10)	
Ek hastalıklar			
Dahili hastalık	436(43,9)	5(50)	0,756
Romatolojik hastalık	24(2,4)	0(0)	0,999
Trombofili hastalıkları	73(7,4)	1(10)	0,537
GDMA	80(8,1)	1(10)	0,571
Hipotiroidi	144(14,5)	2(20)	0,646
Otoimmün hastalıklar	42(4,2)	0(0)	0,999
Nörolojik hastalıklar	23(2,3)	0(0)	0,999
Kardiyovasküler hastalıklar	69(6,9)	1(10)	0,517
GİS hastalıkları	28(2,8)	0(0)	0,999
Göğüs hastalıkları	31(3,1)	1(10)	0,278
Renal hastalıklar	21(2,1)	0(0)	0,999
Kas iskelet sistemi hastalıkları	13(1,3)	0(0)	0,999
Geçirilmiş tromboz hikayesi	7(0,7)	0(0)	0,999
Hematolojik hastalıklar	20(2)	0(0)	0,999
Psikiyatrik hastalıklar	6(0,6)	0(0)	0,999
MSS hastalıkları	9(0,9)	0(0)	0,999
Diğer hastalıklar	4(0,4)	0(0)	0,999

Ki kare Fisher Freeman Halton exact test

Tablo 4.30’da ise hastaların smear sonuçlarına göre ilaç kullanım özellikleri sunulmuştur. Yapılan analizlerde ilaç kullanım özellikleri ile smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.30. Smear sonucuna göre annenin ilaç kullanım özellikleri

Değişkenler	Smear sonucu, <i>n</i> (%)		p
	Negatif (n=993)	Pozitif (n=10)	
İlaç kullanımı			
Yok	669(67,4)	5(50)	0,311
Var	324(32,6)	5(50)	
Clexan kullanımı			
Yok	901(90,7)	9(90)	0,999
Var	92(9,3)	1(10)	
ASA kullanımı			
Yok	913(91,9)	9(90)	0,571
Var	80(8,1)	1(10)	
İnsülin kullanımı			
Yok	961(96,8)	10(100)	0,999
Var	32(3,2)	0(0)	
Euthyrox, levotiron, jodid kullanımı			
Yok	857(86,3)	8(80)	0,636
Var	136(13,7)	2(20)	
Dekort, prednol, deltakortil kullanımı			
Yok	980(98,7)	10(100)	0,999
Var	13(1,3)	0(0)	
Antihipertansif (Adalat/alfamet) kullanımı			
Yok	981(98,8)	9(90)	0,123
Var	12(1,2)	1(10)	
Nidilat celeston kullanımı			
Yok	965(97,2)	10(100)	0,999
Nidilat+celeston	7(0,7)	0(0)	
Celeston	17(1,7)	0(0)	
Nidilat	4(0,4)	0(0)	
Plequanil/immuran/prograf			
Yok	973(98)	10(100)	0,999
Var	7(0,7)	0(0)	

Antibiyotik	13(1,3)	0(0)	
Diğer ilaçların kullanımı			
Yok	943(95)	9(90)	0,408
Var	50(5)	1(10)	

Ki kare Fisher Freeman Halton exact test

Bebeklerin doğum ağırlıkları, APGAR skorları, canlı ya da ölü doğmaları, doğum sırasında ileri yaşam desteği gereksinimi, IUGR ve makrozomik fetüs oranları annelerin smear sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir değişiklik göstermemektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Smear sonucuna göre bebeğin klinik özellikleri

Değişkenler	Smear sonucu, n(%)/Medyan(IQR)		p
	Negatif	Pozitif	
Doğum ağırlığı (gram) (n=1014/10)	3195(2830-3510)	3440(3110-3520)	0,302
APGAR 1 (n=1010/10)	9(9-9)	9(9-9)	0,294
APGAR 2 (n=969/10)	10(10-10)	10(10-10)	0,577
APGAR 3 (n=968/10)	10(10-10)	10(10-10)	0,643
Bebek (n=1007/10)			
Canlı doğum	984(97,7)	10(100)	0,999
Ölü doğum	23(2,3)	0(0)	
Doğum sırasında ileri yaşam desteği (n=1007/10)			
Yok	990(98,3)	10(100)	0,999
Var	17(1,7)	0(0)	
IUGR (n=1007/10)			
Yok	985(97,8)	10(100)	0,999
Var	22(2,2)	0(0)	
Makrozomik fetüs (n=1007/10)			
Yok	963(95,6)	10(100)	0,999
Var	44(4,4)	0(0)	

Mann Whitney U testi, Ki kare Fisher Freeman Halton exact test

Annelerin genel demografik ve klinik özellikleri HPV sonuçlarına göre analiz edilmiş ve analiz sonuçları tablo 32 ile gösterilmiştir. Yaş, gravida, parite, yaşayan sayıları, doğum ile ilgili diğer özellikler, malignite ve immunsupresyon varlığı annelerin HPV sonuçlarına göre değişmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. HPV sonucuna göre annenin genel demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	HPV sonucu, <i>n</i> (%)/Medyan(IQR)		p
	Negatif (n=65)	Pozitif (n=8)	
Yaş (yıl)	32(27-36)	32(29-35)	0,901
Gravida	2(1-3)	4(2-4)	0,209
Parite	1(0-1)	1(1-2)	0,282
Yaşayan	1(0-1)	1(1-2)	0,205
Doğum şekli			
NVD	14(21,5)	1(12,5)	0,999
CS	51(78,5)	7(87,5)	
TTX	0(0)	0(0)	
Doğum haftası	38,3(37,3-39,2)	37,35(37-39,15)	0,452
Preterm doğum			
Yok	53(81,5)	7(87,5)	0,999
Var	12(18,5)	1(12,5)	
CS endikasyonu			
Yok	14(21,5)	1(12,5)	0,999
Var	51(78,5)	7(87,5)	
Malignite varlığı			
Yok	63(96,9)	8(100)	0,999
Var	2(3,1)	0(0)	
İmmunsupresyon varlığı			
Yok	62(95,4)	7(87,5)	0,378
Var	3(4,6)	1(12,5)	

Mann Whitney U testi, Pearson Ki kare test, Fisher's exact test

Hastaların HPV sonuçları ve ek hastalıkları arasındaki ilişki incelendiğinde nörolojik hastalıklar bakımından gruplara arasında fark bulunmuştur. HPV sonucu negatif olan annelerin %1,5'inde (n=1), pozitif olan annelerin ise %25'inde (n=2) nörolojik hastalık bulunmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,030). Diğer ek hastalıklar ve HPV sonucu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. HPV sonucuna göre annenin ek hastalıkları

Değişkenler	HPV sonucu, n(%)		p
	Negatif (n=65)	Pozitif (n=8)	
Ek hastalıklar			
Dahili hastalık	33(50,8)	6(75)	0,271
Romatolojik hastalık	2(3,1)	0(0)	0,999
Trombofili hastalıkları	5(7,7)	1(12,5)	0,515
GDMA	6(9,2)	2(25)	0,210
Hipotiroidi	14(21,5)	0(0)	0,340
Otoimmün hastalıklar	1(1,5)	0(0)	0,999
Nörolojik hastalıklar	1(1,5)	2(25)	0,030
Kardiyovasküler hastalıklar	5(7,7)	1(12,5)	0,515
GİS hastalıkları	1(1,5)	0(0)	0,999
Göğüs hastalıkları	4(6,2)	0(0)	0,999
Renal hastalıklar	1(1,5)	0(0)	0,999
Kas iskelet sistemi hastalıkları	2(3,1)	0(0)	0,999
Geçirilmiş tromboz hikayesi	3(4,6)	0(0)	0,999
Hematolojik hastalıklar	2(3,1)	0(0)	0,999
Psikiyatrik hastalıklar	0(0)	0(0)	0,999
MSS hastalıkları	1(1,5)	0(0)	0,999
Diğer hastalıklar	0(0)	0(0)	na

Ki kare Fisher Freeman Halton exact test
na: not applicable

Tablo 4.34'te ise hastaların HPV sonuçlarına göre ilaç kullanım özellikleri sunulmuştur. Yapılan analizlerde ilaç kullanım özellikleri ile HPV sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.34. HPV sonucuna göre annenin ilaç kullanım özellikleri

Değişkenler	HPV sonucu, n(%)		p
	Negatif (n=65)	Pozitif (n=8)	
İlaç kullanımı			
Yok	39(60)	2(25)	0,127
Var	26(40)	6(75)	
Clexan kullanımı			
Yok	57(87,7)	6(75)	0,300
Var	8(12,3)	2(25)	
ASA kullanımı			
Yok	60(92,3)	6(75)	0,167
Var	5(7,7)	2(25)	
İnsülin kullanımı			
Yok	64(98,5)	7(87,5)	0,209
Var	1(1,5)	1(12,5)	
Euthyrox, levotiron, jodid kullanımı			
Yok	52(80)	8(100)	0,336
Var	13(20)	0(0)	
Dekort, prednol, deltakortil kullanımı			
Yok	63(96,9)	8(100)	0,999
Var	2(3,1)	0(0)	
Antihipertansif (Adalat/alfamet) kullanımı			
Yok	63(96,9)	7(87,5)	0,298
Var	2(3,1)	1(12,5)	
Nidilat celeston kullanımı			
Yok	63(96,9)	8(100)	0,999
Nidilat+celeston	1(1,5)	0(0)	
Celeston	0(0)	0(0)	
Nidilat	1(1,5)	0(0)	
Plequanil/immuran/prograf			
Yok	64(98,5)	8(100)	0,999
Var	0(0)	0(0)	
Antibiyotik	1(1,5)	0(0)	
Diğer ilaçların kullanımı			
Yok	61(93,8)	6(75)	0,127
Var	4(6,2)	2(25)	

Ki kare Fisher Freeman Halton exact test

Bebeklerin klinik özellikleri annelerin HPV sonuçlarına göre analiz edildiğinde APGAR 3 skorunun HPV sonucu negatif olan hastalarda pozitif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,019$). HPV sonucu negatif olan annelerin bebeklerinde APGAR 3 skoru ortanca değeri 10(10-10), ortalama değeri $9,89\pm 0,35$, en küçük ve en büyük değerleri 8-10 iken, HPV sonucu pozitif olan annelerin bebeklerinde APGAR 3 skoru ortanca değeri 9(8-9), ortalama değeri $9,5\pm 0,75$, en küçük ve en büyük değerleri 8-10'dur. Bebeklerin klinik durumları ile ilgili diğer özellikleriyle HPV sonucu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. HPV sonucuna göre bebeğin klinik özellikleri

Değişkenler	HPV sonucu, n(%)/Medyan(IQR)		p
	Negatif	Pozitif	
Doğum ağırlığı (gram) (n=67/8)	3220(2650-3460)	3000(2870-3380)	0,706
APGAR 1 (n=67/8)	9(9-9)	9(8-9)	0,820
APGAR 2 (n=66/8)	10(9-10)	10(9-10)	0,609
APGAR 3 (n=66/8)	10(10-10)	10(9-10)	0,019
Bebek (n=67/8)			
Canlı doğum	66(98,5)	8(100)	0,999
Ölü doğum	1(1,5)	0(0)	
Doğum sırasında ileri yaşam desteği (n=67/8)			
Yok	67(100)	8(100)	na
Var	0(0)	0(0)	
IUGR (n=67/8)			
Yok	66(98,5)	8(100)	0,999
Var	1(1,5)	0(0)	
Makrozomik fetüs (n=67/8)			
Yok	67(100)	8(100)	na
Var	0(0)	0(0)	

Mann Whitney U testi, Ki kare Fisher Freeman Halton exact test
na: not applicable

Çalışmaya dahil edilen hastaların 7'sine kolposkopi yapılmıştır ve hepsinin sonucu negatiftir. Bu 7 hastadan bir tanesi hem LSII, hem de HPV tip16 pozitifliği

vardır. Diğer hastalardan 1 tanesinde HPV tip 59 pozitifliği, diğerinde HPV tip 53 pozitifliği mevcuttur. Geriye kalan hastalardan birinde ascus, diğerinde LSIL mevcuttu. 2 hastada da smear ve HPV testi pozitif olmadan servikal lezyon görülmesi sebebiyle kolposkopi yapılmıştır.

Smear ve HPV alınıp sonucu pozitif çıkan 10 olgunun demografik ve klinik özellikleri tablo 4.36 ile gösterilmiştir. Hem smear hem HPV sonucu pozitif çıkan 1 hastanın özellikleri şu şekildedir; 30 yaşında, gravida sayısı 4, parite sayısı 2, yaşayan sayısı 2, ek hastalığı ve ilaç kullanımı var.

Tablo 4.36. Smear ve HPV alınıp pozitif çıkan olguların demografik ve klinik özellikleri

No-Ad	Test	Yaş	Gravida	Parite	Yaşayan	Ek hastalık	İlaç kul.
114-SA	Smear+	34	6	2	2	+	+
170-DS	Smear+	27	1	0	0	+	+
156-NA	Smear+	26	1	0	0	+	+
179-AS	HPV+	33	3	1	1	-	-
6-DU	HPV+	23	1	0	0	-	-
16-SŞA	HPV+	35	4	1	1	+	+
84-HYU	HPV+	38	2	1	1	+	+
2-NA	HPV+	31	4	1	1	+	+
145-SN	HPV+	28	5	2	2	+	+
64-SY	Smear+HPV+	30	4	2	2	+	+

Smear ve HPV alınıp sonucu pozitif çıkan 10 olgunun diğer klinik özellikleri tablo 4.37 ile gösterilmiştir. Hem smear hem HPV sonucu pozitif çıkan 1 hastanın diğer özellikleri şu şekildedir; doğum şekli sezaryen, doğum haftası 33, cs endikasyonu var, malignite ve immun supresyon yok.

Tablo 4.37. Smear ve HPV alınıp pozitif çıkan olguların klinik özellikleri

No-Ad	Test	Doğum şekli	Doğum haftası	CS end.	Malignite	İm. Sup.
114-SA	Smear+	CS	39,2	+	-	-
170-DS	Smear+	CS	40,1	+	-	+
156-NA	Smear+	NSV	36,1	-	-	-
179-AS	HPV+	NSV	40,1	-	-	-
6-DU	HPV+	CS	40	+	-	-
16-SŞA	HPV+	CS	37,3	+	-	-
84-HYU	HPV+	CS	37	+	-	-
2-NA	HPV+	CS	37,4	+	-	-
145-SN	HPV+	CS	37	+	-	+
64-SY	Smear+HPV+	CS	33	+	-	-

Smear ve HPV alınıp sonucu pozitif çıkan 10 olgunun bebeklerinin klinik özellikleri ise tablo 4.38 ile gösterilmiştir. Hem smear hem HPV sonucu pozitif çıkan 1 hastanın bebeğinin klinik özellikleri şu şekildedir; doğum ağırlığı 1470 gram, canlı bebek, ileri yaşam desteği, IUGR ve makrozomi yok.

Tablo 4.38. Smear ve HPV alınıp pozitif çıkan olguların bebeklerinin klinik özellikleri

No-Ad	Test	Doğum ağırlığı	Bebek	İYD	IUGR	Makrozomi
114-SA	Smear+	3520	Canlı	-	-	-
170-DS	Smear+	3480	Canlı	-	-	-
156-NA	Smear+	2790	Canlı	-	-	-
179-AS	HPV+	3430	Canlı	-	-	-
6-DU	HPV+	3330	Canlı	-	-	-
16-SŞA	HPV+	3070	Canlı	-	-	-
84-HYU	HPV+	2930	Canlı	-	-	-
2-NA	HPV+	2900	Canlı	-	-	-
145-SN	HPV+	2840	Canlı	-	-	-
64-SY	Smear+HPV+	1470	Canlı	-	-	-

5. TARTIŞMA

Gebeliklerin çoğu, en büyük servikal intraepitelyal neoplazi insidansı ile ilişkili yaş aralığına karşılık gelen 18 ila 35 yaşları arasında meydana gelir. Bu yaş aralığında bildirilen servikal displazi prevalansı %0,08 ile %5,0 arasında değişmektedir. Gebe kadın popülasyonunda ise servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) prevalansı yaklaşık %1'dir. Buna göre, servikal karsinom, Amerika Birleşik Devletleri'nde 10.000 gebelikte 1.2-4.5 vaka insidansı ile gebelik sırasında teşhis edilen en yaygın malignitedir [51].

Hamile hastaların ilk değerlendirmelerinin bir parçası olarak antepartum tarama Papanicolaou (Pap) yayması almaları yaygın bir uygulamadır. Bu popülasyonda servikal displazi taramasının sıklığına rağmen, hamileliğin skuamöz intraepitelyal lezyonlar (SIL'ler) üzerindeki etkisine ilişkin şaşırtıcı derecede az rapor vardır ve antepartum servikal displazi tanısı alan kadınlar için uzun vadeli nüks riskiyle ilişkili daha az rapor vardır [52].

Bizim merkezimizde antepartum rutin olarak servikal kanser taraması yapılmamaktadır. Smear veya HPV testi alınması gereken taraması eksik olan kadınlara, postpartum 6. haftada doğum sonrası kontrollere geldiklerinde servikal kanser tarama programı uygulanmaktadır. O nedenle çalışmamızda, doğum sonrası kontrole gelen hastalardaki smear ve HPV test sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamız için 2017-2021 yılları arasında doğum yapmış toplam 5129 postpartum hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalardan 3546'sı (%69,1) postpartum kontrol vizitine gelmemiştir. Kontrole gelip servikal kanser taraması yapılmayan 443 hasta (%8) bulunmaktadır. 1012 hasta (%19,7), postpartum kontrole gelip servikal kanser taraması uygulanan hasta sayısıdır. 128 hasta (%2,5) da postpartum kontrole geldiği halde son 3 yıl içinde smear veya son 5 yıl içinde HPV testi olduğu için (servikal kanser tarama programında kabul edildiler) tekrar test alınmamıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde doğum yapan kadınların yarısından fazlası doğumdan sonra kontrol vizitine katılım sağlamamıştır. Bu durum ise annelerin lohusalık döneminde veya sonrasında yaşayabilecekleri vajinal enfeksiyon, mastit gibi enfeksiyonlar için muayene edilmesi, servikal kanser taraması, postpartum aile

planlaması açısından değerlendirilip gerekli öneri ve tedavilerin verilememesine sebep olmaktadır. Ayrıca gebe kalmadan önce servikal kanser taramasına dahil olan hastaların yüzdesi (%2,5) oldukça düşük bulunmuş olup bu durum, toplumda servikal kanser tarama programlarının yeterince bilinmediği ve gerekli katılımın sağlanamadığını göstermektedir. Tarama programı uygulanan bu 1012 hastada hastanın yaşı, gravidası, paritesi, yaşayan çocuk sayısı, bu gebeliğindeki doğum şekli, doğum haftası, bebeğin doğum ağırlığı, preterm doğum, APGAR skoru, IUGR, makrozomi varlığı, bebeğe doğum anında ileri yaşam desteği uygulaması gerekip gerekmediği, annenin ek hastalıkları, annede malignensi varlığı, annenin kullandığı ilaçlar, annede immunsupresyon yapan durum varlığı parametreleri her hasta için detaylı olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 1012 hastanın ortalama yaşları $29,5 \pm 5,11$ yıl, gravida sayıları $2,01 \pm 1,31$, parite sayıları $0,62 \pm 0,82$ ve yaşayan bebek sayıları $0,58 \pm 0,78$ olarak hesaplanmıştır. Smear veya HPV alınan 1012 hastanın smear sonuçları incelendiğinde %98,1'inin negatif, %0,6'sının (n=6) ASCUS, %0,4'ünün (n=4) LSIL olduğu; HPV sonuçları (n:73) incelendiğinde %6,4'ünün negatif, %0,8'inin (n=8) pozitif olduğu tespit edilmiştir. HPV testi pozitif çıkan 8 hastanın HPV tipleri ise şu şekildedir; 2 hasta HPV tip 16, 3 hasta HPV tip 53, 1'er hasta HPV tip 54, 59 ve 66. Smear alınan 1003 hastanın %99'u negatif iken %1'i pozitifdir. HPV alınan 73 hastanın %89'u negatif iken %11'i pozitifdir. Smear ve HPV alınan hastaların sonuçları incelendiğinde ise %85,1 smear ve HPV'nin birlikte negatif olduğu, %4,5'inin yalnızca smear testinin pozitif olduğu, %9'unun yalnızca HPV testinin pozitif olduğu ve 1 hastanın (%1,5) ise hem smear hem de HPV testinin pozitif olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında uygulanan HPV testinin sayıca oldukça az olduğu (n:73) gözlenmiştir. Bu durumun ASCCP/ ACS/ ASCP/ DSÖ /T.C. Sağlık Bakanlığı'nın servikal kanser tarama programı önerilerinde, HPV testini 30 yaş ve üstünde uygulanmasını önermelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızdaki ortalama yaş 29,5 olup bu çıkarımı desteklemektedir. Bizim merkezimizdeki servikal taramanın ise PAP-smear temelli yapıldığı görülmüştür.

Çalışmamızın kapsadığı süre zarfında pandemi dönemine denk gelen yıllar da bulunduğundan, pandeminin hastaların sağlık kuruluşuna başvurma ve tetkik yaptırma alışkanlıkları üzerine etkisi de incelenmiştir. Hastaların takip durumlarının pandemi dönemine göre anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Pandemi

dönemi öncesi hastaların %69,2'si kontrole gelmez iken pandemi dönemi sonrasında bu oran %64,5'e düşmüştür. Pandemi dönemi öncesi hastaların %8'i kontrole gelmiş ancak smear ve HPV alınmamış iken pandemi dönemi sonrasında bu oran %11'e yükselmiştir. Takipli hasta oranı pandemi dönemi öncesi %2,3 iken pandemi dönemi sonrası %3,6 olmuştur ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde pandemi dönemi, hastaların kontrol vizitine gelmesinde ve servikal kanser tarama programında takiplerinin bulunmasında olumlu etki yapmış görünmektedir.

Ancak pandemi dönemi sonrasında çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, pandemi öncesine göre daha az olduğundan (1257'ye 3872) daha homojen grupların bulunduğu çalışmalarda bu durum tekrar değerlendirilebilir.

ASCCP, SIL olan gebelerin gebelikte kolposkopi ile değerlendirilmesini önerir. ASCCP, invaziv hastalığın yokluğunda, belirtilmemiş aralıklarla ek kolposkopik ve sitolojik incelemelerin yapılmasını, yalnızca lezyonun görünümü kolposkopik olarak kötüleşirse veya sitolojik bulgular invaziv hastalığın varlığını düşündürürse biyopsinin yapılmasını önerir. Son olarak, doğum sonrası 6 haftadan daha erken olmamak üzere sitoloji ve kolposkopi ile yeniden değerlendirmeyi önerir [52].

Servikal displazi insidansı hamile ve hamile olmayan kadınlarda benzerdir. Gebe kadın popülasyonunda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) prevalansı yaklaşık %1'dir. Çalışmamızdaki gebelerin yaş ortalaması 29,5'tur. Çalışmamızda postpartum dönemdeki servikal displazi prevalansı %1 bulunmuş olup literatürle uyumludur. Bu çalışmada özel bir grup olan gebe popülasyonu ile çalışılmış olmasına rağmen, literatürde de belirtildiği gibi gebe ve gebe olmayan kadın popülasyonunda fark olmadığı çalışmamız tarafından desteklenmiştir. Bununla birlikte, sitolojik değerlendirme, vakaların %49'una kadar yalancı negatif bulgular verebilir. Birkaç çalışma ayrıca kolposkopik muayenenin mevcut anormallik derecesini, genellikle hamilelik sırasında daha düşük dereceli lezyon olarak nitelendirme eğilimini göstermiştir. Bunun sebebi hamilelik sırasında servikte meydana gelen endoservikal kolumnar epitelin belirgin fizyolojik eversiyonudur. Hamilelik sırasında servikal

displazinin değerlendirilmesi için sitoloji ve kolposkopi tek başına yetersiz görüldüğünden, şüpheli lezyonları olan hastalarda biyopsi yapılmalıdır [26].

Bizim çalışmamızda toplamda 7 hastaya kolposkopi yapılmıştı ve hepsinin sonucu negatif idi. Bu 7 hastadan bir tanesi hem LSIL, hem de hpv tip16 pozitifliği gösteriyordu. Diğer hastalardan 1 tanesinde HPV tip 59 pozitifliği, diğerinde HPV tip 53 pozitifliği mevcuttu. Geriye kalan hastalardan birinde ASCUS, diğerinde LSIL mevcuttu. 2 hastada da smear ve HPV testi pozitif olmadan servikal lezyon görülmesi sebebiyle kolposkopi yapılmıştı.

Hamilelik sırasında değişen hormonal ortam (steroid artışı) ve bağışıklık tepkisi, HPV enfeksiyonunun varlığını veya kalıcılığını destekleyebilir. Literatürün sistematik bir incelemesi, hamile kadınlarda HPV prevalansında %5,5'ten %65'e kadar geniş bir varyasyon olduğunu göstermiştir [4]. Gebelikte salınan sitokinler, NK aktivitesini bloke eder, sitotoksik T lenfositlerin çoğalmasını engeller. Gestasyonel dokulardan salınan prostoglandin E2, hem T lenfositlerden üretilen IL-2'nin üretimini inhibe eder, hem de NK aktivitesini bloke eder. Östrojen Th1 aracılı hücresel yanıtı baskımlarken, Th2 aracılı humoral yanıtı artırır. Th1 aracılı IFN gama azalırken, Th2 aracılı IL4, IL6, IL10 artar. Progesteron, desidual NK aktivitesini bloke eder. Gestasyonun çoğu, azalmış bir inflamasyon (Th2 paternlerine doğru kayma) ile karakterize edilir. Bu mekanizmalar sonucunda HPV klirensi gebelik süresince azalmaktadır. Bu eğilim özellikle ilk 2 trimestırda belirginleşirken, postpartum dönemde HPV klirensi tekrar artış göstermektedir. Luo ve ark. yaptıkları yakın tarihli bir çalışmada gebe ve aynı yaşta gebe olmayan kadınları içeren çalışmasında, gebe olmayan kadınlarda %14,8 HPV prevelansına karşılık, gebe kadınlarda %24,2 ile daha yüksek HPV prevelansı tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda postpartum 6. haftada HPV testiyle tarama yapılan 73 hastaya baktığımızda, hastaların %11'inde HPV pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuç, literatürdeki gebe olmayan kadınların HPV prevelansıya benzerdir. Bunun sebebi postpartum dönemdeki HPV klirensinin, gebelik dönemindekine oranla artmış olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda HPV testi yapılan hasta grup (n=73), smear yapılan gruba (n:1012) göre sayıca azdır. Daha homojen gruplarda çalışmalar yapılabilir.

Bu hastalıkların kalıcılığının doğum şekliyle olan ilişkisi (c/s/nvd) tartışmalıdır. İki yayın sezaryenle doğumla serviks kanseri riskinde azalma olduğunu bildirirken, diğer çalışmalar vajinal doğumla daha yüksek gerileme oranı bulmuştur veya doğum şekline göre hiç farklılık göstermemiştir [32]. Çalışmamızdaki hastalarda antenatal dönemde smear ve HPV testleri alınmadığından, gebelikteki ve gebelik sonrasındaki sonuçları karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Ama sezeryan ve normal doğum yapan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında, NVD oranı smear negatif olan hastalarda %29,5, pozitif olan hastalarda %40'tır ($p=0,530$). Smear ve/veya HPV sonucu, doğum şekline göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Çeşitli popülasyonlarda, çeşitli HPV'lerin erken membran rüptürü (PROM), preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması (FGR), erken doğum ve plasental anormallikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Biriken kanıtlar, HPV enfeksiyonunun hamilelik sırasında devam etme ve doğumdan sonra gerileme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Maternal enfeksiyonlar, inflamasyon ve vajinal bakteriyel mikrobiyotadaki değişiklikler, düşük, spontan preterm doğum, hipertansiyon ve gebelik ile ilişkili majör olumsuz gebelik sonuçlarının altında yatan bir neden olarak kabul edilmiştir. Özellikle, ABD'de sekiz klinik bölgede gerçekleştirilen yakın tarihli büyük, çok merkezli bir çalışma, spontan erken doğum vakalarının %38'inde enfeksiyonların/iltihabın rol oynadığını bildirmiştir. Ayrıca HPV, amniyotik sıvıda, plasental trofoblastik hücrelerde ve göbek kordonu kanında da lokalize olmuştur. Bu deneysel çalışmalar, HPV'nin trofoblastlarda replike olabildiğini ve bunun blastosist oluşumunun inhibisyonuna; trofoblastik hücrelerin başarısız veya optimal olmayan endometriyal implantasyonuna ve embriyonik hücrelerin apoptozuna sebep olabileceği belirtilmiştir. Plasenta hücreleri üzerindeki bu doğrudan etkilerin yanı sıra, HPV-trofoblast etkileşiminin bakterilere karşı immün aşırı duyarlılığı tetikleyerek preeklampsi veya erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabileceği varsayılmıştır. Bazı yazarlar HPV ile olumsuz gebelik sonuçlarının arasında ilişki olduğu sonucuna varırken, diğerleri ise herhangi bir ilişki bulamamış. Huang ve ark. bir meta-analiz yürütmüş ve HPV ile enfekte olan gebe kadınlarda erken doğum riskinin iki kat arttığını bulmuştur (toplanmış OR 2.12, %95 GA 1.51-2.98) dahil edilen sekiz çalışmanın üçünde, HPV tespiti gebelikten önce veya doğum sonrası idi [4]. Literatürdeki bazı çalışmalarda, fetal ölümlerin %81'i (13/16) önceden herhangi

bir tıbbi durumu olmayan HPV pozitif annelerden olup, bu sonuçlar yazarların viral enfeksiyon ile fetal ölüm arasında bir ilişki kurmasını sağlamıştır [50]. Bizim çalışmamızda total preterm doğum oranı %16,2'dir ve preterm doğum oranı, annelerin smear ve/veya HPV sonucuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Aynı zamanda yine çalışmamızda, ortanca doğum haftası 38,3(37,3-39,3), doğum ağırlığı 3200(2825-3510) gram, APGAR 1 skorları 9(9-9), APGAR 2 skorları 10(10-10), APGAR 3 skorları 10 (10-10) olarak hesaplanmıştır. 1003 bebek (%97,8) canlı, 23 bebek (%2,2) ise ölü doğmuştur. Doğum sırasında ileri yaşam desteği alan bebek oranı %1,7'dir (n=17). Bebeklerin %2,1'inde (n=22) IUGR tespit edilmiş, 45 bebek (%4,4) bebek ise makrozomik doğmuştur. Bebeklerin doğum ağırlıkları, APGAR skorları, canlı ya da ölü doğmaları, doğum sırasında ileri yaşam desteği gereksinimi, IUGR ve makrozomik fetüs oranları annelerin smear sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir değişiklik göstermemektedir ($p>0,05$). Çalışmamızda 11 hastada preeklampsi ve 10 hastada gestasyonel HT bulunmakta olup, bu hastalıklara sahip olanlarla, çalışmada taranan popülasyon arasında smear ve/veya HPV sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda kötü gebelik sonuçlarıyla smear/ HPV sonuçları arasında ilişki yoktur.

HPV sonuçları ele alındığında çalışmamızda, bebeklerin APGAR 3 skorunun HPV sonucu negatif olan hastalarda pozitif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,019$). Bebeklerin doğum ağırlıkları, canlı ya da ölü doğmaları, doğum sırasında ileri yaşam desteği gereksinimi, IUGR ve makrozomik fetüs oranları annelerin HPV sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir değişiklik göstermemektedir ($p>0,05$). Bu bulgular literatürdeki bazı çalışmalarla çelişki oluşturmaktadır.

Sistemik lupus eritematozus (SLE), genç kadınlarda otoreaktif T ve B hücrelerinin aktivasyonu ve bazı kanser riskini artırabilen proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir [2]. SLE gibi otoimmün bozukluklarda sıklıkla uygulanan immünosupresif tedavi , kısmen maligniteye karşı konak immün yanıtında bir azalmadan sorumlu olabilir. Bağışıklığı baskılanmış konaklarda , yüksek riskli HPV genotipleri ile yüksek yükler ve kalıcı enfeksiyon nedeniyle HPV enfeksiyonu riski genel popülasyondan çok daha yüksek olarak tanımlanmıştır. SLE'li

kadınlarda servikal premalign ve malign lezyon riskinde artış bildirilmiştir [53]. Artmış bir risk olmasına rağmen, sistemik otoimmün hastalıkları olan hastalar için spesifik bir HPV kılavuzu geliştirilmemiştir. Ek olarak, bu hastalarda immünosupresif ilaçların HPV enfeksiyonu üzerindeki etkisine ilişkin sonuçların belirsizliğini koruduğunu gösteren çalışmalar vardır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) servikal hücrelerde anormallik ve invaziv serviks kanseri riskini artırır [54]. Çalışmamızda hastaların %2,4'ünde romatolojik hastalıklar varken (24 hasta), bunların %29'unda (7 hasta) SLE mevcuttur. Hastaların %2,3'ünde (23 hasta) immunsupresyon mevcuttur. (HIV, transplantasyon, CVID, steroid kullanımı) Smear ve/veya HPV sonuçları; hastanın immunsupresyon durumu (HIV, transplantasyon, CVID, steroid kullanımı), romatolojik hastalıkları (SLE dahil), otoimmün hastalıklarından etkilenmemiştir ve bu özelliklerin smear/HPV sonucuyla aralarında ilişki bulunmamıştır.

Hastalar ek dahili hastalıklarına (kardiyovasküler, romatolojik, otoimmün hastalıklar, GİS, renal, nörolojik hastalıklar, endokrin hastalıkları (DM, GDMA, hipotiroidi), göğüs hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları, hematolojik hastalıklar, trombofili, psikiyatrik hastalıklar) göre detaylı analiz edilmiştir. Yapılan analizlerde ek hastalıklar ile smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların HPV sonuçları ve ek hastalıkları arasındaki ilişki incelendiğinde nörolojik hastalıklar bakımından gruplara arasında fark bulunmuştur. HPV sonucu negatif olan annelerin %1,5'inde (n=1), pozitif olan annelerin ise %25'inde (n=2) nörolojik hastalık bulunmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,030). Diğer ek hastalıklar ve HPV sonucu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05) Biz çalışmamızda, literatürdeki otoimmün ve immunsupresif hastalığı olan kişilerde HPV enfeksiyonu sıklığı ve kalıcılığının arttığı yönündeki çalışmalarla uyumsuz sonuçlar elde ettik.

Çalışmamızda hastaların kullandığı ilaçlar (ASA, clex, insülin, euthyrox, levotiron, steroidler, antihipertansifler, immunsupresifler) da analiz edilmiştir. İlaç kullanım özellikleri ile HPV ve/veya smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Bu sonuçlar, literatürdeki immunsupresyonu olan ve immunsupresif ilaç kullanımı olan hastalarda hrHPV ile kalıcı enfeksiyon riskinin arttığını gösteren çalışmalarla çelişmektedir.

6. SONUÇ

Literatürde servikal displazi insidansı hamile ve hamile olmayan kadınlarda benzerdir ve gebe kadın popülasyonunda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) prevalansı yaklaşık %1'dir. Bizim merkezimizde antepartum servikal kanser taraması yapılmazken, çalışmamızda bakılan postpartum dönemdeki servikal displazi prevalansı %1 bulunmuş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde doğum yapan kadınların yarısından fazlası doğumdan sonra kontrol vizitine katılım sağlamamıştır. Bu durum ise annelerin lohusalık döneminde veya sonrasında yaşayabilecekleri vajinal enfeksiyon, mastit gibi enfeksiyonlar için muayene edilmesi, servikal kanser taraması, postpartum aile planlaması açısından değerlendirilip gerekli öneri ve tedavilerin verilememesine sebep olmaktadır. Ayrıca gebe kalmadan önce servikal kanser taramasına dahil olan hastaların yüzdesi (%2,5) oldukça düşük bulunmuş olup bu durum, toplumda servikal kanser tarama programlarının yeterince bilinmediği ve gerekli katılımın sağlanamadığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki sonuçlarda pandemi dönemi, hastaların kontrol vizitine gelmesinde ve servikal kanser tarama programında takiplerinin bulunmasında olumlu etki yapmış görünmektedir. Kontrole gelmeyen hastaların oranı %69,2'den pandemi döneminde %64,5'e düşmüştür. Takipli hasta oranı ise %2,3'ten, pandemi dönemiyle beraber %3,6'ya yükselmiştir.

Bizim çalışmamızda postpartum 6. haftada HPV testiyle tarama yapılan 73 hastaya baktığımızda, hastaların %11'inde HPV pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuç, literatürdeki gebe olmayan kadınların HPV prevalansı ile benzerdir. Bunun sebebi postpartum dönemdeki HPV klirensinin, gebelik dönemindekine oranla artmış olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda HPV testi yapılan hasta grup (n=73), smear yapılan gruba (n:1012) göre sayıca azdır. Bu durumun ASCCP /ACS /ASCP /DSÖ /T.C. Sağlık Bakanlığı'nın servikal kanser tarama programı önerilerinde, HPV testini 30 yaş ve üstünde uygulanmasını önermelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızdaki ortalama yaş 29,5 olup bu çıkarımı desteklemektedir.

Sezeryan ve normal doğum yapan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında, smear ve/veya HPV sonucu, doğum şekline göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Literatürde kötü obstetrik sonuçların, HPV ve/veya smear testi pozitifliği olanlarda daha fazla olduğuyla ilgili yayınlar mevcuttur ancak çalışmamızda bebeklerin doğum ağırlıkları, canlı ya da ölü doğmaları, doğum sırasında ileri yaşam desteği gereksinimi, preterm eylem, IUGR ve makrozomik fetüs oranlarının annelerin smear veya HPV sonuçlarıyla ilişkisi saptanmamıştır. APGAR skorları da smear sonucuna göre değişmezken, HPV negatif hastalarda pozitiflere göre APGAR 3 skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

İlaç kullanım özellikleri ile HPV ve/veya smear sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmayan çalışmamızla, literatürdeki immunsupresyonu olan ve/veya immunsuprasif ilaç kullanan hastalarda HR-HPV ile kalıcı enfeksiyon riskinin arttığını gösteren çalışmalar çelişmektedir.

Annenin dahili hastalıkları ve immunsupresyon durumu ile smear sonuçları arasında ilişki saptanmamıştır. HPV sonuçları incelendiğinde nörolojik hastalıklar HPV pozitif hastalarda anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Diğer hastalıklar ve immunsupresyon durumu için sonuçlarda farklılık yoktur.

Çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde postpartum dönemde HSIL sitoloji veya servikal kanseri olan hasta ile karşılaşılmasıdır. Gebe popülasyonunda antepartum servikal kanser taramasının gerekliliği ve aciliyeti tartışmaya açık bir konu gibi gözükmektedir. Yine çalışmamızda, bizim merkezimizde antepartum dönemde servikal kanser taraması rutin uygulanmadığından, hastalara gebelik dönemleri boyunca smear ve HPV testleri uygulanmamıştır. Bu sebeple postpartum ve antepartum dönem arasındaki tarama sonuçlarındaki değişim değerlendirilememiştir. Ayrıca toplumun bilgilendirilerek gebelik öncesi dönemde servikal kanser tarama programına katılımları sağlanmalıdır. Ayrıca gebelere hem antepartum, hem de postpartum dönemde yapılacak olan HPV ve/veya smear testlerini çalışmamızdaki parametreler bazında karşılaştıran çalışmaların yapılması bizim çalışmamızı bir kademe öteye taşıyacak basamaklardır.

7. KAYNAKÇA

1. Castle, P.E., et al., *Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 2007. **197**(4): p. 356. e1-356. e6.
2. Chilaka, V.N., et al., *Human papillomavirus (HPV) in pregnancy—An update*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2021. **264**: p. 340-348.
3. Cronje, H., et al., *Screening for cervical neoplasia during pregnancy*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2000. **68**(1): p. 19-23.
4. Niyibizi, J., et al., *The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol*. Systematic reviews, 2017. **6**(1): p. 1-11.
5. Mosmann, T.R., et al., *Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins*. The Journal of immunology, 1986. **136**(7): p. 2348-2357.
6. Fischer, S., et al., *Endogenous oestradiol and progesterone as predictors of oncogenic human papillomavirus (HPV) persistence*. BMC cancer, 2022. **22**(1): p. 1-6.
7. Liu, P., et al., *The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women*. Epidemiology & Infection, 2014. **142**(8): p. 1567-1578.
8. Prendiville W, S.R., *Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017. (IARC Technical Report, No. 45.), 2017. : p. Chapter 2., Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone.
9. Kurman, R.J., L.H. Ellenson, and B.M. Ronnett, *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Vol. 1246. 2011: Springer.
10. Chesson, H.W., et al., *The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States*. Sexually transmitted diseases, 2014. **41**(11): p. 660.

11. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(19): p. 1944-1956.
12. Graham, S.V., *The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review*. Clinical science, 2017. **131**(17): p. 2201-2221.
13. Doorbar, J., et al., *Human papillomavirus molecular biology and disease association*. Reviews in medical virology, 2015. **25**: p. 2-23.
14. Stanley, M., *Pathology and epidemiology of HPV infection in females*. Gynecologic oncology, 2010. **117**(2): p. S5-S10.
15. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
16. De Martel, C., et al., *Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type*. International journal of cancer, 2017. **141**(4): p. 664-670.
17. Druckmann, R. and M.-A. Druckmann, *Progesterone and the immunology of pregnancy*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2005. **97**(5): p. 389-396.
18. Huibregtse, J.M., M. Scheffner, and P.M. Howley, *A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18*. The EMBO journal, 1991. **10**(13): p. 4129-4135.
19. Giroglou, T., et al., *Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate*. Journal of virology, 2001. **75**(3): p. 1565-1570.
20. Moody, C.A. and L.A. Laimins, *Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation*. Nature Reviews Cancer, 2010. **10**(8): p. 550-560.
21. Cancer, I.C.o.E.S.o.C., *Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women*

- with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies*. International journal of cancer, 2007. **120**(4): p. 885-891.
22. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Updated cervical cancer screening guidelines*. Access address: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>, 2016.
 23. Meggiolaro, A., et al., *The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis*. Clin Ter, 2016. **167**(4): p. 124-39.
 24. Gultekin, M., et al., *Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women*. International journal of cancer, 2018. **142**(9): p. 1952-1958.
 25. Saslow, D., et al., *American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer*. American journal of clinical pathology, 2012. **137**(4): p. 516-542.
 26. Nayar, R. and D.C. Wilbur, *The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes*. 2015: Springer.
 27. *Preinvasive Lesions of the Lower Genital Tract*. SECOND ed. williams gynecology 2015.
 28. Nuño, T. and F. García, *The lower anogenital squamous terminology project and its implications for clinical care*. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2013. **40**(2): p. 225-233.
 29. Castle, P.E., et al., *Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2*. Obstetrics and gynecology, 2009. **113**(1): p. 18.
 30. Mailath-Pokorny, M., et al., *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature*. BMC pregnancy and childbirth, 2016. **16**(1): p. 1-6.

31. Baak, J.P., et al., *Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with molecular biomarkers*. Journal of clinical pathology, 2006. **59**(10): p. 1017-1028.
32. Yang, K.Y., *Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy*. Clinical obstetrics and gynecology, 2012. **55**(3): p. 838-848.
33. Yost, N.P., et al., *Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions*. Obstetrics & Gynecology, 1999. **93**(3): p. 359-362.
34. Nimrodi, M., et al., *The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2018. **225**: p. 160-165.
35. Lawn, J.E., et al., *Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data*. BMC pregnancy and childbirth, 2010. **10**(1): p. 1-22.
36. Creasy, R.K., et al., *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice E-Book: Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features*. 2013: Elsevier Health Sciences.
37. Kwon, J.Y., R. Romero, and G. Mor, *New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications*. American Journal of Reproductive Immunology, 2014. **71**(5): p. 387-390.
38. Zuo, Z., S. Goel, and J.E. Carter, *Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth*. American journal of clinical pathology, 2011. **136**(2): p. 260-265.
39. Iams, J.D., *Prediction and early detection of preterm labor*. Obstetrics & Gynecology, 2003. **101**(2): p. 402-412.
40. Weinberg, E.D., *Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity*. Reviews of infectious diseases, 1984. **6**(6): p. 814-831.

41. Ticconi, C., et al., *Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection*. American Journal of Reproductive Immunology, 2013. **70**(5): p. 343-346.
42. Bober, L., et al., *Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy*. Ginekologia polska, 2019. **90**(2): p. 72-75.
43. Gomez, L., et al., *Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery*. Human reproduction, 2008. **23**(3): p. 709-715.
44. Martins, J.G., et al., *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series# 52: diagnosis and management of fetal growth restriction:(replaces clinical guideline number 3, April 2012)*. American journal of obstetrics and gynecology, 2020. **223**(4): p. B2-B17.
45. Zengin Kasapoğlu, D., *Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu Belirteçlerinin Maternal Serum ile Fetal Kord Kanında Ölçülmesi ve Neonatal Sonuçlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi*. 2015.
46. Ford, J.H., et al., *Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019. **32**(2): p. 279-285.
47. Mercer, B.M., *Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management*. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2005. **32**(3): p. 411-428.
48. Cho, G., et al., *High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes*. BMC pregnancy and childbirth, 2013. **13**(1): p. 1-4.
49. Group, S.C.R.N.W., *Causes of death among stillbirths*. Jama, 2011. **306**(22): p. 2459.
50. Slatter, T.L., et al., *A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications*. Modern Pathology, 2015. **28**(10): p. 1369-1382.

51. Creasman, W.T., *Cancer and pregnancy*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2001. **943**(1): p. 281-286.
52. Wright Jr, T.C., et al., *2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities*. Jama, 2002. **287**(16): p. 2120-2129.
53. Wadström, H., et al., *Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study*. Rheumatology, 2017. **56**(4): p. 613-619.
54. Lima, M.D., et al., *Oral and cervical HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women attending a sexual health clinic in São Paulo, Brazil*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2014. **126**(1): p. 33-36.

EK-2: Veri Toplama Formu

- **Hasta kodu**
- **Yaş**
- **Immunsupresif hastalık varlığı**
- **Dahili hastalık**
- **Kullandığı ilaç**
- **Gravida**
- **Parite**
- **Yaşayan**
- **Doğum şekli**
- **c/s ile doğumun endikasyonu**
- **Doğum haftası**
- **Bebek apgar skoru**
- **Bebek doğum ağırlığı**
- **Postpartum dönemde bakılan smear sonucu**
- **Postpartum dönemde bakılan hpv sonucu**
- **Kolposkopi sonucu**