

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

SERVİKAL HPV PERSİSTANSI İLE VAJİNAL FLORA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF AVŞAROĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BABÜR KALELİ

DENİZLİ-2021

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

SERVİKAL HPV PERSİSTANSI İLE VAJİNAL FLORA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF AVŞAROĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BABÜR KALELİ

DENİZLİ-2021

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Covid-19 salgını sırasında yazılmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimi dünyanın her yerinde zorlu bir eğitim olup ülkemiz şartlarında mevcut olan tıpta asistanlık sisteminden dolayı daha da zorlu bir eğitimidir. Aynı anda hem eğitimini tamamlamak için çalışan hem Covid-19 ile mücadele veren sevgili asistan arkadaşlarıma sonsuz kolaylıklar diliyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hekimlik adına her zaman örnek aldığım tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Babür Kaleli'ye teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Ayrıca değerlendirme ve analiz aşamasındaki desteği için Prof. Dr. Tolga Güler'e ve laboratuvarın tüm imkanlarını sağlayan Prof. Dr. İlknur Kaleli'ye bilimsel katkıları için teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimime değerli katkıları sunan kıymetli hocalarım, başta Prof.Veyssel Fenkçi olmak üzere, Prof.Dr. Erkan Alataş, Doç.Dr. Özer Öztekin, Dr.Öğr. Üyesi Cihan Kabukçu, Dr.Öğr.Üyesi Derya Kılıç, Dr.Öğr.Üyesi Özlem Koşar Can, Dr.Öğr.Üyesi Ümit Çabuş, Dr.Öğr.Üyesi Soner Gök'e bilgilerini ve deneyimlerini her şartta paylaştıkları için sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan keyif duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr.Esra, Dr.Büşra, Dr.Ekrem, Dr.Fusun, Dr.Mübetçel, Dr.Gülşah, Dr.Ertan, Dr.Deniz, Dr.Mert, Dr.Ayşe, Dr.Tülay, Dr.Mesut, Dr.İbrahim, Dr.Nilda ve Dr.Zeynep'e ve başta Hmş.Seher Konakçı ve Hmş.Emine Akın olmak üzere değerli hemşire ve personellerimize teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca desteğini esirgemeyen beni hep motive eden sevgili annem Dr.Demet Avşaroğlu ve babam Dr.Akın Avşaroğlu'ya, en kıymetlim kardeşim Dr.Ezgi Avşaroğlu 'ya, asistanlık süresince bana destek olan sevgili eşim Dr.Anıl Ercan'a, hep destekçim sevgili teyzem Prof.Dr.Oya Işık'a, beni büyüten çok sevdiğim anneannem Fatma Türkmen'e, kardeş gibi yakınım Dr. Püren Işık'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Elif Avşaroğlu

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY BELGESİ	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR ve SİMGELER	VII
ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET.....	X
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
MİKROBİYOTA.....	4
VAJİNA.....	5
VAJİNAL FLORA.....	8
BAKTERİYEL VAJİNOZİS TANI ve TEDAVİSİ.....	11
HPV ve SERVİKAL KARSİNOGENEZ.....	16
MATERYAL ve METOD.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR.....	36

TABLolar LİSTESİ

Tablo -1 : HPV bazlı servikal kanser tarama programını ulusal çapta başlatan bazı Avrupa ülkelerinde mevcut programların ana özellikleri.

Tablo -2 : Bakteriyel vajinozis tanısında kullanılan Nugent Skoruması.

Tablo -3 : HPV genomunun çeşitli proteinleri ve bu proteinlerin fonksiyonları.

Tablo -4 : Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması.

Tablo -5 : Çalışmaya katılan hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Tablo -6 : Çalışmaya katılan hastaların HPV persistansı olan ve olmayan gruplar için ayrı ayrı temel demografik ve klinik özellikleri.

Tablo -7 : Servikovajinal sürüntüde laktobasil azalması ile HPV persistansı arasındaki ilişki.

Tablo -8 : HPV persistansı için logistik regresyon analizi sonuçları.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil -1: İnsan vajen anatomisi.

Şekil -2: Vajinal smear incelemesinde skuamoz epitel hücresi ve çabuk şeklinde Lactobacillus bakterileri.

Şekil -3: Normalde ve bakteriyel vajinozis durumunda servikste Laktobasil hakimiyeti

Şekil -4: Normal vajinal bakteriler (üstte) ve vajinozisde görülen bakteriler (altta).

Şekil -5: HPV tip 16'nın genom yapısını gösteren görsel.

Şekil -6: 1. Geçici enfeksiyon 2. Dirençli enfeksiyon 3. Kanser.

Şekil -7: Serviksin anatomisi, vajen ile endometrial kavite ile ilişkisi.

Şekil -8: Orijinal skuamokolumnar bileşke ile edinilmiş skuamokolumnar bileşke arasında kalan transformasyon zonu.

Şekil -9: Ektoserviksin çok katlı skuamoz epitelinin H&E (hemotoksilen eozin) boyası ile gösterilen histolojik tabakaları (Bazal, Parabazal, İntermediyer, Süperfisyal Tabakalar).

Şekil -10: Skuamokolumnar bileşke.

Şekil -11: Hastaların servikovajinal sürüntü örneklerinden çalışılan Nugent skorunun ortanca değer açısından karşılaştırılması.

Şekil -12: HPV persiste eden ve etmeyen iki grup arasında beyaz küre sayımının ortalama değer açısından karşılaştırılması.

KISALTMALAR ve SİMGELER

HPV : Human Papillomavirüs

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

VM : Vajinal Mikrobiyom

SKB : Skuamokolumnar Bileşke

TZ : Transformasyon Zonu

CYBE : Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

HSIL: Yüksek dereceli İntraepitelyal Lezyon

LSIL: Düşük dereceli İntraepitelyal Lezyon

CIN : Servikal İntraepitelyal Lezyon

HR-HPV : Yüksek Riskli human Papilloma Virüs

H&E: Hematoksilen&Eozin boyama

ORFs : Open Reading Frames

HC : Hybrid Capture

OHR-HPV: Hpv 16 ve 18 dışı diğer yüksek riskli gruplar (Other High Risk)

PAP-SMEAR: Papanicolaou Smear

ÖZET

Servikal Hpv Persistansı ile Vajinal Flora İlişkisi

Dr. Elif AVŞAROĞLU ERCAN

Servikal kanser, günümüzde önemli bir halk sağlığı problemidir. Servikal kanserin, HPV aşısının sağladığı korunma ve güncel tarama programları sayesinde yüksek oranda önlenbilir olması, servikal kanserle mücadelenin önemini arttırmaktadır. HPV persistansını ve servikal karsinogenezin ilerleyişini etkileyebilen faktörler arasında kronik servikal enfeksiyonun da yer alması, vajinal mikrobiyotanın mevcut önemini arttırmaktadır. Bu çalışmada, hastaların servikovajinal sürüntü örneklerini değerlendirerek HPV persistansı olan bireylerde mevcut olan değişikliklerin HPV persistansı ile olası ilişkisini araştırdık.

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde HPV enfeksiyonu nedeniyle takibe alınan 30-65 yaş arası kadınlar hedef çalışma grubu olarak tanımlandı. HPV persistansı olan ve olmayan iki grup, servikovajinal sürüntü örneklerinde laktobasil (LB) miktarları ve Nugent skorları, açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamıza katılan toplam 100 hastadan HPV persistansı olan (n=43) grupta yaş ortalaması, olmayan gruba göre (n=57) anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. (45.0 ± 10.7 vs. 40.7 ± 7.7, p=0.03) Yine persistans izlenen gruptaki menapoz insidansı, izlenmeyen gruba kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. (%39.5 vs. %15.8, p=0.007) Laktobasil sayısında azalmanın HPV persistansı olan grupta HPV persistansı olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu dikkat çekmiştir. (%46,5 vs %21,1, P=0.007) Bunlar dışında kalan diğer klinik ve demografik özelliklerde, servikovajinal örneklerin Nugent skorlamasında ve hastalardan alınan kanlarda çalışılan beyaz küre (WBC) sayımında anlamlı fark izlenmemiştir. Multivaryan analizde laktobasil azalmasının, yaş ve menapoz durumundan bağımsız olarak HPV persistansı ile ilişkili olduğu saptandı.

HPV persistansı olan grupta beklenildiği şekilde yaş ortalaması ve menapoz insidansı daha yüksek izlenmektedir. Bunun yanında HPV persistansı olan grupta laktobasil sayısının anlamlı olarak düşük bulunması dikkat çekmektedir. Laktobasil azalması ve HPV persistansı arasındaki bu ilişki, yaş ve menapoz durumundan bağımsız olmaktadır. Bu bulgu, neden sonuç ilişkisi yönünü işaret etmemekle birlikte, HPV persistansı ile laktobasil miktarı arasında klinik açıdan önemli bir ilişki olabileceğini işaretlemektedir.

Anahtar kelimeler: Human Papilloma virüs (HPV), servikovajinal sürüntü örneği, nugent skoru, laktobasil.

SUMMARY

Association Of Cervical Hpv Persistence And Vaginal Flora

Dr. Elif AVŞAROĞLU ERCAN

Cervical cancer is an important public health problem today. The fact that cervical cancer is highly preventable due to the protection provided by the HPV vaccine and updated screening programs, increases the importance of it. Chronic cervical inflammation is among the factors that can affect the persistence of HPV and the progression of cervical carcinogenesis, which highlights the current importance of the vaginal microbiota. In this study, we evaluated the cervicovaginal swab samples of patients and investigated the possible relationship between HPV persistence and the changes present in cervicovaginal samples of individuals with HPV persistence. Women between the ages of 30-65 who were followed up due to HPV infection in Pamukkale University Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were defined as the target study group. We determined two groups with HPV persistence (n=43) and without HPV persistence (n=57); then analyzed them by comparing their lactobacilli (LB) amounts and Nugent scores of the cervicovaginal swab samples, their white blood cell (WBC) counts and some of their clinical and demographic features such as age, parity number, marriage age, number of partners, smoking status, menopausal status, HPV 16 or 18 history.

Among the 100 patients included in our study, the mean age in the group with HPV persistence was found to be significantly higher than in the group without persistence (45.0 ± 10.7 vs. 40.7 ± 7.7 , $p=0.03$) Again, the prevalence of menopause in the persistent group was found to be significantly higher than in the non-persistent group. (39.5% vs. 15.8%, $p=0.007$) It was noted that the decrease in the number of lactobacilli was significantly higher in the group with HPV persistence compared to the group without HPV persistence. (46.5% vs. 21.1%, $P=0.007$) No significant difference was observed in other clinical and demographic characteristics, white blood cell counts and Nugent scoring of cervicovaginal samples. In multivariate analysis, lactobacillus reduction was found to be associated with HPV persistence, independent of age and menopausal status.

As expected, the mean age and prevalence of menopause are higher in the group with HPV persistence. As a remarkable result, lactobacilli count was significantly lower in the group with HPV persistence.

This relationship between lactobacillus reduction and persistence of HPV is independent of age and menopausal status. Although this finding does not indicate the direction of cause and effect relationship, it indicates that there may be a clinically important relationship between HPV persistence and lactobacillus amount of vaginal flora.

Key words: Human Papilloma virus (HPV), cervicovaginal swab sample, nugent score, lactobacillus.

GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen 4. kanser türü olup önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (1). Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde 7. Sıradadır (2). Persistan insan papillomavirüs (HPV) enfeksiyonunun, servikal kanserin majör etkeni olduğu bilinmektedir (1).

Etiyopatogenezi aydınlatılmış ve önlenebilen bir kanser türü olması sebebiyle servikal kanser ayrıca önem kazanmaktadır.

HPV aşısı ilk olarak 2006 da uygulanmaya başlanmıştır ve 2018'de aşının Dünya Sağlık örgütü (WHO) tarafından rutin aşılama programlarında yer alması önerilmiştir (3). Avustralya, 2007 senesinde 12-17 yaş grubu arasındaki kız çocukları için okulları kapsayan ulusal aşılama programı başlatan ilk ülke olmuştur (4).

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği de HPV aşısını önermektedir. Ülkemizde aşı ulaşılabilir durumdadır ve talep doğrultusunda uygulanmaktadır. Ancak henüz T.C. Sağlık Bakanlığı ulusal aşı programında da yer almamaktadır (5). Gerek yeterli bilgilendirmenin yaygın olmaması gerek aşının yüksek maliyeti sebebiyle günümüzde az sayıda kadın aşılanmaktadır. Bu durum, servikal tarama programlarının önemini arttırmaktadır.

Öncesinde rahim ağzı kanseri taraması sadece pap-smear yöntemiyle yapılırken, 2014' ten itibaren HPV DNA testleri taramaya eklenmiştir. 2019'da yapılan bir derlemede (Tablo-1) 2014'ten itibaren Türkiye ve 2017'den itibaren Hollanda, ulusal düzeyde HPV tabanlı servikal tarama sistemine geçen ilk Avrupa ülkeleri olarak bildirilmişlerdir (6).

Tablo - 1 : HPV bazlı servikal kanser tarama programını ulusal çapta başlatan bazı Avrupa ülkelerinde mevcut programların ana özellikleri (6).

Ülke	Uygulama fazı	Tarama Programı	Uygulama Yılı	Programda taranan kadınların yaş aralığı	Tarama aralığı	Tarama programında kullanılan birincil test	Tarama programının da kullanılan triaj test
Hollanda	Uygulandı	Ulusal	2017	30-60(65 eğer son taramada hpv+ ise)	40 yaşına kadar 5 yıl 40 yaşından sonra 10 yıl	HPV testi	Sitoloji
Türkiye	Uygulandı	Ulusal	2014	30-65	5 yıl	HPV testi	Sitoloji veya HPV 16 ve 18
Norveç	Uygulama planlandı	Ulusal	2019-2021	25-69	Sitoloji için 3 yıl HPV testi için 5 yıl	25-33 yaş arası sitoloji, 34 yaşından sonra HPV testi	Sitoloji
Danimarka	Uygulama planlandı	Ulusal	2020	23-65	Sitoloji için 3 yıl HPV testi için 5 yıl	23-29 yaş arası sitoloji, 30 yaş sonrası sitoloji ve HPV testi	Sitoloji
Birleşik Krallık	Uygulama planlandı	Ulusal	Wales 2.2018 İngiltere, İskoçya, Kuzey İrlanda 2019/2020 2020/2021	25-65	50 yaşına kadar 3, 50 yaşından sonra 5 yıl	HPV testi	Sitoloji
Belçika	Uygulama planlandı	Ulusal	2020/2021	25-64	5 yıl	25-29 yaş arası sitoloji, 30 yaşından sonra HPV testi	Sitoloji
Almanya	Uygulama planlandı	Ulusal	2020	20-60	Sitoloji için 1 yıl Co-Test için 3 yıl	20-34 yaş arası sitoloji, 35 yaşından sonra co-test	20-29 yaş arası sitoloji, 30 yaş ve sonrası co-test
Malta	Uygulama planlandı	Ulusal	NA	>25	Sitoloji için 3 yıl HPV ve vizüel muayene için 5 yıl	25-50 yaş arası sitoloji, 35 yaşından sonra HPV testi veya 50 yaş sonrası vizüel muayene	Sitoloji veya HPV testi

İnsan papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan en sık görülen hastalık olmakla beraber kadınlarda ömür boyu tespit edilme prevalansı %70tir (7). HPV enfeksiyonu sıklıkla cinsel aktif kadınlarda rastlanmaktadır ancak HPV enfeksiyonlarının çoğu yaklaşık 2 sene içerisinde spontan olarak geriler ve uzun vadede sadece 10–20% oranında persiste olurlar (8),(9).

HPV enfeksiyonunun persistansı ile ilgili risk faktörlerini belirlemek üzere bazı epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu risk faktörleri arasında yaş, multipartnerli olma ve sigara kullanımı gibi faktörler yer almaktadır (10),(11).

Kanser patogeneğinde rol oynadığı bilinen başka bir risk faktörü de kronik inflamasyon zemininden gelişen değişikliklerdir. Son zamanlarda yapılan birçok klinik araştırmaya göre kronik inflamasyon; proliferasyonu indükleyerek, enflamatuar hücreleri toplayarak, DNA hasarına yol açan serbest radikal üretimini artırarak ve DNA onarımını inhibe ederek karsinogenezin bir destekleyicisi olarak rol almaktadır (12).

HPV enfeksiyonunun sebep olduğu enflamatuar servisit sırasında meydana gelen hücresel enflamatuar değişikliklerin, onkojenleri aktive edip tümör süpresörleri etkisiz hale getirerek, servikal hücreleri HPV ilişkili lezyonlara daha duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (13). Bu durum vajinit etkenlerinin veya olası vajinal flora değişikliklerinin HPV enfeksiyonunun persiste olmasıyla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Biz bu çalışmamızda HPV persistansı olan kadınlardaki vajen florasını inceleyerek, vajinal floradaki değişikliklerle HPV enfeksiyonunun persistansının olası ilişkisini araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

MİKROBİYOTA

Trilyonlarca mikroorganizma, birbirleriyle bir arada bulunarak ve konakçı ile etkileşime girerek insan vücudunda barınır (14),(15). Mikrobiyom kavramı ilk olarak Lederberg ve McCray tarafından tanımlanmıştır. Belirli insan dokularıyla karmaşık bir etkileşim geliştiren ve aynı yaşam alanını paylaşan, simbiyotik veya patojenik davranışa sahip bir grup mikroorganizmayı ifade etmektedir (16).

2008 yılında başlayan İnsan Mikrobiyom Projesi, insan vücudunun farklı organlarında bulunan mikroorganizmaların çeşitliliğini araştıran ilk büyük çalışmadır. Bu çalışmada, 242 sağlıklı insan üzerinde araştırma yapılarak vücudun farklı organlarının mikrobiyom bileşimi analiz edilmiştir (17).

İnsan mikrobiyomu projesinin tamamlanmasından bu yana insan vücudunu kaplayan mikroorganizmalar tıp alanındaki araştırmacıların oldukça ilgisini çekmiştir (18).

İnsan vücudunda barınan çeşitli mikrobiyal topluluklar ve genleri, insan sağlığı ve hastalığında temel rollere sahiptir (19).

Karbonhidratları katabolize etmek, enerji üretmek, vitamin sentezlemek, bağışıklık sisteminde patojenlere karşı rol almak gibi karmaşık fonksiyonları olan mikrobiyota, sayıca oldukça fazladır. Bu mikroorganizmaların çoğu patojen değildir (20).

Mikrobiyota ve konak arasındaki fonksiyonel etkileşimler, son zamanlarda mikrobiyomun yapısını belirlemede yapılan çalışmalar için yol gösterici olmuştur. Mikrobiyotanın, insan sağlığındaki ve hastalık patogeneziindeki rolünü anlamak için fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır (21). Farklı insan vücudundaki habitatlarda mikrobiyotanın yapısının ve fonksiyonunun insan gelişiminde, fizyolojisinde, bağışıklığında ve beslenmesinde önemli bir rol oynadığıyla ilgili kanıtlar artmaktadır (22).

Başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizma insan mikrobiyotasını oluşturmaktadır (23). Sağlıklı mikrobiyotanın tanımı halen tartışmaya açıktır. Ancak “disbiyozis” terimi, sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda “sağlıksız” mikrobiyotayı, “öbiyozis” terimi ise sağlıklı mikrobiyotayı

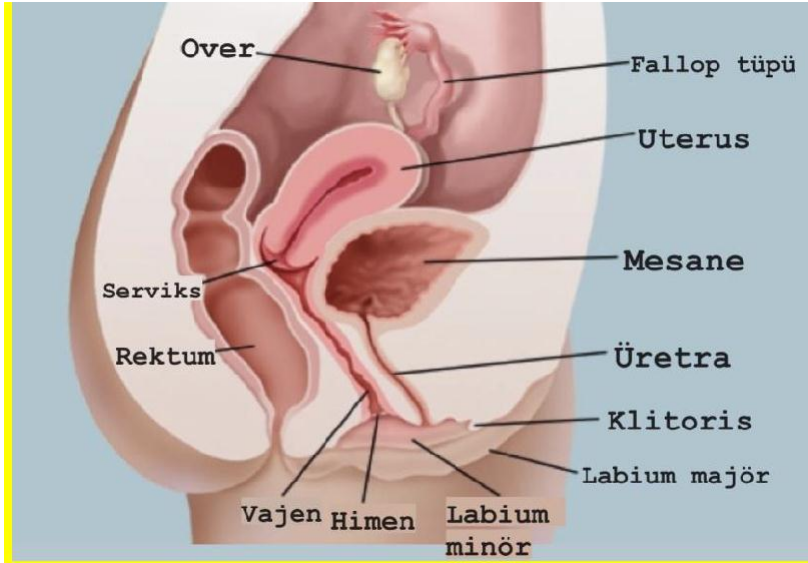
tanımlamaktadır (24).

İnsanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını mikrobiyota, insanlarla birlikte yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ise mikrobiyom olarak tanımlayabiliriz (25). Toplam insan mikrobiyotasının %9'unu ürogenital sistemdeki bakteriler oluşturmaktadır (26).

Mikrobiyom araştırmalarının metodolojik zayıflığı, tespit teknikleri ve analiz yöntemlerindeki standardizasyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır (18).

İnsan vücudundaki bakteri genomu, insan genomundan çok daha fazladır (27). Bilim insanları, obezite ve infalamatuar bağırsak hastalığı gibi birçok karmaşık hastalıkta literatüre önemli bilgiler kazandırmışlarıdır. Kadın ürogenital sisteminde de hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda benzer bir eğilim gözlemlenmiştir (28).

VAJİNA



Şekil – 1: İnsan vajen anatomisi (29).

Vajina, yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda, serviksten başlayıp perine içinde vajinal açıklığı kadar uzanan ve üretra ile rektum arasında yer alan elastik bir lümandır. Vajina, kadınlarda dış ve iç üreme organları arasında bağlayıcı konumdadır (30).

Vajina, elastik ve kaslı bir kanaldır. Kayganlık ve his sağlayan yumuşak, esnek bir iç yüzeye sahiptir. Dış ucunu vulva ve labia oluşturur ve iç ucunda

uterusun serviksi, vajinaya doğru çıkıntı yapar (29).

Vajinanın iç yüzeyi çok-katlı yassı epitel hücreleri ile kaplıdır. Vajinal epitelde mukus salgılayan hücreler yoktur, bunun yerine mukus periüretal bezler, Skene bezleri ve Bartholin bezleri olarak bilinen, labia minörde bulunan bezler tarafından üretilir. Vajina içinde bulunan akıntı transüda özelliğindedir, vajinal epitelden ve serviksten sızan salgıdan oluşmaktadır (31).

Vajinal mukozal bariyer, enfeksiyon ve zararlı çevresel hasara karşı epiteli korurken ortak bakterilerle simbiyotik yaşamayı da sağlayan niteliklere sahiptir. Vajinal floranın dengesini sağlamada en önemli roller; bakteriler, bağışıklık sistemi ve konakçı genlere aittir (32).

Vajinal kanalı kolonize eden ve vajinal florayı oluşturan birçok mikroorganizma çeşitli çalışmalarda izole edilmiş ve bakteri kültürleri ile biyokimyasal yöntemler kullanılarak tanımlanmıştır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda sağlıklı vajinal florada bulunan yaygın mikrobiyal grup *Lactobacillus*'tur. *Lactobacillus* genellikle patojenik ajanlara karşı ilk savunma hattı olarak görev alır (33).

Vajinal ortam, başta östrojen kontrolü altındaki glikojeni kullanabilen laktobasiller olmak üzere sınırlı sayıda mikroorganizma ile oluşturulur. Laktik asitin biyokimyasal olarak iki izomerik formu mevcuttur. Bu formların birbirlerine oranları önemlidir çünkü bu oranların vajinal mikrobiyotaya belirli bir derecede stabilite ve bazı enfeksiyonlara direnç kazandırdığı düşünülmektedir (34).

Glikojen bir karbonhidrat depo şeklidir ve vajinanın lümeninde bulunan mikrobiyota için ana besin kaynağıdır. Bu floradaki glikojen metabolizmasında, vajina iç duvarını kaplayan hücrelerdeki östrojen reseptörleri aracılığıyla östrojen görev alır. Çalışmalar laktobasil türlerinin, vajinanın asiditesinin muhafaza edilmesinden sorumlu olan tür olduğunu göstermiştir (30).

1900'lü yıllardan önce, ışık mikroskobu ve bakteri kültür çalışmalarıyla, sağlıklı ve sağlıklı vajinal mikrobiyotaya sahip kadın kavramı tanımlandı (35).

Mikrofloranın dinamizmi, kadınların yaşı ile yakından ilgilidir. Genellikle menopozda, atrofik vulvo-vajinit olarak tanımlanan, vajinal sekresyonlarda belirgin bir azalma söz konusudur. Yaşla birlikte, epitel tabakası inceler ve böylece vajinal dokunun enfeksiyonlara ve irritasyonlara yatkınlığı artar. Bu durum vajinal kuruluk,

yanma, kaşıntı ve disparoni gibi klinik şikayetlerin ortaya çıkmasına veya artmasına sebep olur. Vajinal epitelde sürtünme hasarı, vajinal dokunun idrar nemine maruz kalmasıyla daha da artar. Tüm bunlara ilave olarak, bileşiminde amonyak bulunan idrar varlığı vajinal ortamın asiditesini bozarak irritasyonu artırır (30).

Vajinal florada sınırlı sayıda *Lactobacillus* türünün bulunması ortamın asiditesinin korunmasını sağlar. Bu durumun kadınları vajinal floranın bozulması, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve olumsuz gebelik sonuçlarına karşı korumada etkin olduğu gösterilmiştir (36).

Vajinal ortamda değişikliğe sebep olarak bakteriyel vajinosis gelişmesine neden olan değişikliklerin kesin sebebi belirlenememesine rağmen asıl sebebin hidrojen iyonu yoğunluğunda düşüş ya da pH değerinde artış olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bir kadında laktobasiller baskındır ve laktik asit ile başka organik asitleri üreterek vajina mikroflorasının pH'nı 3,8- 4,2 arasında kalmasını sağlarlar (31).

Lactobacilli, vajinal pH'nın stabilizasyonunu sağlamanın yanında laktik asit, basitrasin ve hidrojen peroksit gibi patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını önleyen antimikrobiyal maddeler de üretir (30).

1892'de Döderlein, sağlıklı gebe kadınlarda vajinal mikrobiyotayı çalışarak bir mikroorganizma tanımladı ve bu mikroorganizma, sonrasında *Lactobacillus* olarak isimlendirildi (37),(38).

Döderlein, vajinal florayı, vajen iç yüzeyi boyunca homojen şekilde dağılmış olan gram-pozitif, pleomorfik ve asporojenik bakteriler olarak tanımlamıştır. Sonraki çalışmalarda laktobasillerin vajinal mikrobiyotanın baskın üyesi olduğu gösterilmiştir (30).

Servikal neoplazmın gelişmesinde vajinal mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler önemlidir. Sağlıklı bir kadında bulunması beklenen *Lactobacillus* spp.'nin ortamda olmaması ve dysbiosis ile ilişkili *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vajinae* ve *Sneathia* spp., *Megasphaera* spp. gibi anaerobik bakterilerin ortamda sayıca artmasının servikal neoplazi gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

Vajinal mikrobiyota bileşimi kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte; etnisite, hormonal durumlar, laktasyon, cinsel aktivite, stres, beslenme, kişisel

hijyen, diyabet gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (40).

VAJİNAL FLORA

Sağlıklı insan vajinasında çeşitli türlerde birçok mikroorganizma bulunmakta olup en fazla sayıda olanı Lactobacillidir. Mikrobiyota içeriği çeşitli nedenlerden dolayı kısa sürede değişebilir ve bu değişiklik enfeksiyona veya potansiyel patojenik olan organizmaların baskın olmasına neden olabilir (41).

Vajinal florada mevcut olan mikrobiyal türler, bir kadında sağlıklı kalmada ve enfeksiyon ile mücadelede önemli rol oynamaktadır. Vajinal florada 50'den fazla mikrobiyal tür gösterilmiştir (42),(43). Vajinal boşluktaki Lactobacilli cins düzeyinde basittir ancak çeşitliliği diğer vücut bölgelerinden daha yüksektir (44).

Vajinal flora sağlıklı bir kadında önemi büyük olan çok sayıda bakteri türlerini içerir, bu türlerin tipleri ve ortamdaki oranlarında olabilecek değişiklikler hastalığa neden olabilir (45).

Vajinal florada yaşayan bakterilerin cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) da dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar ile mücadelede savunma hattı oluşturdukları bilinmektedir (46). Bu mikroorganizmalar, epitel hücrelerine yapışma ve antimikrobiyal bileşikler üretme gibi fonksiyonlar ile diğer mikroorganizmalarla rekabet ederler ve böylece vajinal mikrobiyotanın dengesinin korunmasına katkıda bulunurlar (47).

DNA dizileme teknikleri göstermiştir ki bağırsak mikrobiyotasında artan çeşitlilik çoğunlukla hastalığa daha az duyarlılıkla bağlantılı iken vajinal mikrobiyota söz konusu olduğunda durum tersine dönmektedir (48),(49).

Vajinal ekosistem, asitler, karbonhidratlar ve proteinler gibi metabolik ürünler ile hayatini kaybeden bakteri hücrelerinin bozulması ile ortaya çıkan nükleik asitler, yağ asitleri ve şekerler gibi hücre atıklar ve bunları salgılayan birçok bakteri çeşidi içerisinde çok hassas bir denge oluşturmuştur (31).

İlerleyen çalışmalar vajinal mikrobiyom (VM) ile jinekolojik malignansiler arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Çalışmalar, vajinal mikrobiyomun, HPV enfeksiyonlarının doğal seyrini ve klinik etkilerini değiştirdiğini göstermiştir. HPV ile enfekte kadınlarda ve HPV ile ilişkili

lezyonları ve kanseri olan kadınlarda araştırıldığında vajinal mikrobiyom içeriğinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir (50).

Normal vajinal flora (mikrobiyoflora), pek çok etkenden etkilenir. Örnek olarak ortam pH'ı, yaş, hormonal durum, seksüel aktivite, doğum kontrol yöntemleri, kullanılan

ilaçlar ve geçirilmiş cerrahi müdahaleler sayılabilir. Vajinal florayı oluşturan mikroorganizmalar sırası ile; aerob ve anaerob fakültatif Gram (+) çomak; laktobasiller (Döderlein basilleri), Bakteriodes, Peptokoklar, korinobakteriumlar, S.Epidermidis, Peptostreptokoklar, grup B ve D Streptokoklar, E.Koli ve Eubacteriumlar'dır (51).

Yapılan çalışmalar, vajinal floranın dengesini ve kadınların alt genital yollarının sağlıklı kalmasını sağlamak için insan papilloma virüsünün (HPV) de dahil olmak üzere mikroorganizmaların ve bağışıklık sisteminin birbirleriyle çok sıkı bir ilişki içinde olduklarını göstermiştir. Bazı vajinal mikrobiyal suşlar, HPV'nin kronik enfeksiyonundan sonra serviks malignansisinin ortaya çıkmasında olumlu ya da olumsuz rol oynayabilir (52).

Vajina florasındaki dengede oluşabilecek bozukluklar, servikal HPV ile ilişkili pre- neoplazinin ortaya çıkmasında veya HPV enfeksiyonunun tedavi edilmesinde rol alabilir.

HPV pre-neoplazisinin gelişmesinde, vajinal ortamda azalmış laktobasil miktarı veya yokluğu daha yüksek bir risk ile ilişkilidir. Aksi şekilde vajinal florada yeterli Lactobacillus spp varlığı ile normal mikrobiyal denge, HPV'nin hızlı remisyonunda rol almaktadır (53).

Vajinal mikrobiyom ve yeni nesil dizileme teknikleri ile yapılan çalışmalar giderek artmaktadır ve HPV-negatif kadınlara kıyasla HPV-pozitif kadınlarda mikrobiyal çeşitliliğin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, belirli topluluk durumu türlerinde enfeksiyonun ilerleme veya remisyon durumu ile ilişkili olabileceğinden, VM ve HPV enfeksiyonu arasında zamansal bir ilişki var gibi görünmektedir. Preinvazif hastalığı (skuamöz intraepitelyal neoplazi) olan kadınlarda VM üzerinde yapılan araştırmalar, hastalığın şiddeti ile kadınlarda uzun süre disbiyoz olması arasında ilişki olduğunu göstermiştir (54).

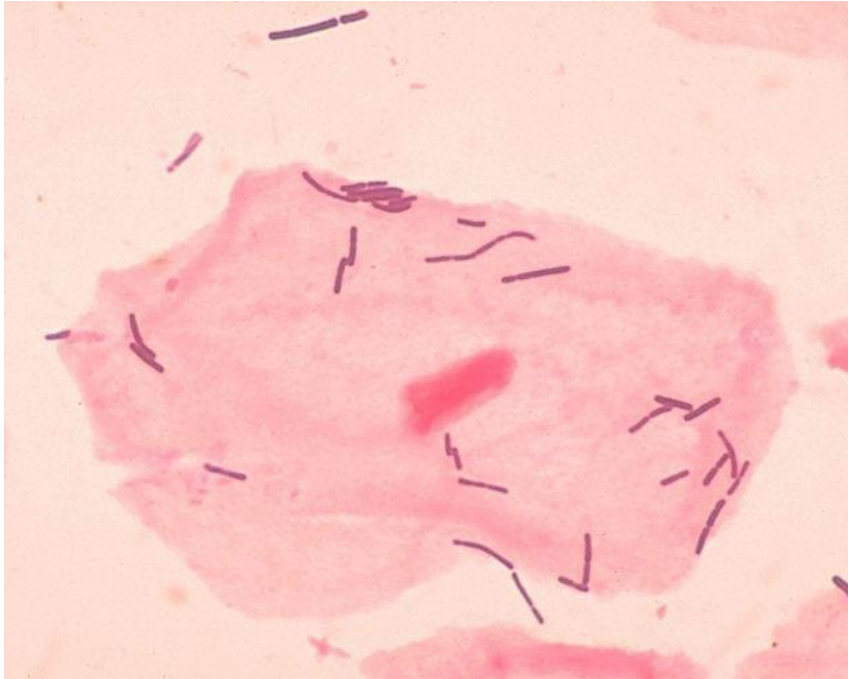
Sağlıklı bir kadında genital yolun mikrobiyom içeriği bir veya birkaç çeşit laktobasil şeklindedir. Ancak, kadın genital sisteminde bakteri çeşitliliği üzerinde

yapılan çalışmalar, hormon düzeyleri, hijyen ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi çeşitli faktörlerin mevcut dengeyi bozabileceğini ve bazı bakteri gruplarının baskın hale gelerek bazı hastalıklara sebep olabileceğini göstermiştir (55).

Laktobasillerin zellikleri

Sağlıklı bir kadında en yaygın bulunan vajinal bakteri Lactobacillidir (şekil – 2); patojen bakterilerin vajen epiteline tutunmasını engeller ve laktik asit üreterek diğer mikroorganizmaların çoğalmasını önler. Laktobasilin enfeksiyonu engellerken enflamasyona neden olmaması, kadınlarda başarılı gebelik oranlarını arttırabilir (56).

Vajinal floradaki baskın bakteri olan Laktobasillerden vajinayı kolonize edebilecek potansiyelde en az beş tür vardır: Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus jensenii, Lactobacillus vaginalis ve Lactobacillus iners (57). Bu türlerden Lactobacillus crispatus vajinadaki ana topluluk tiplerini temsil eder. Vajinal mikrobiyotayı tanımlarken mikroorganizmaların yanısıra vajinanın fizyolojik durumu, asiditesi ve vajina üzerindeki hormon etkisi gibi pek çok faktörden de bahsetmek gerekir (58).



şekil -2: Vajinal smear incelemesinde skuamoz epitel hücresi ve çubuk şekilde Lactobacillus bakterileri (59).

Lactobacillus crispatus'un en stabil ve koruyucu türlerden biri olduğu gösterilmiştir. Koruyuculuk kapasitesi diğer bakterilerin vajinada kolonize olmasını

engelleme kapasitesi anlamında kullanılmıştır. Bununla ilgili çalışmalar *Lactobacillus cripatus* ile kolonize olan vajenin bakteriyel vajinozis geliştirme riskinin beş kat daha az olduğunu göstermiştir (60). Yakın tarihli bir çalışma *Lactobacillus cripatus* genomlarını incelediğinde bu türün genomunun, *Gardnerella vaginalis*'in vajen epiteline yapışma yeteneğini azaltarak bakteriyel vajinozisi önlemede rol oynayabileceğini gösterdi (61).

Son çalışmalarda, laktik asidin vajenin bakteriyel vajinozis ile ilişkili patojen mikroorganizmalara karşı ana savunma mekanizmasını oluşturduğu, ortamdaki hidrojen peroksit seviyelerinin önemli olmadığı görülmüştür (62). Laktik asitin biyokimyasal olarak d- ve l- şeklinde iki izomeri bulunmaktadır.

Başka bir çalışmada, laktik asitin bu izomerlerinin oranlarının farklı toplumlardaki kadınlarda değişiklik gösterdiği bulunmuştur. Bu demektir ki laktik asit üreten bakteriler iki izomeri farklı oranlarda üretmektedir (63).

Bazı vajinal laktobasiller bakteriyosin salgılar. Bakteriyosin patojen bakteri türlerinin büyümesini engelleyerek bakteriyel vajinozisin önlenmesine yardımcı olur (64).

Rekürren bakteriyel vajinozis tedavisi için potansiyel bir yaklaşım da probiyotik vajinal *Lactobacillus* suşunun kullanılması olabilir (65). Probiyotik tedavinin etkili olabilmesi için, vajinal laktobasillerin hangi mekanizmayla bakterisidal etki yaptığını araştırmak gerekir. Yapılan çalışmalarda *Lactobacillus Crispatus* türünün bu amaçla kullanıma en uygun olduğu; öbiyosis ile ilişkili olduğu, bakteriyel vajinozis ve erken doğum ile ilişkisinin zayıf olduğu görülmüştür (66).

BAKTERİYEL VAJİNOZİS TANI VE TEDAVİSİ

Bakteriyel Vajinozis

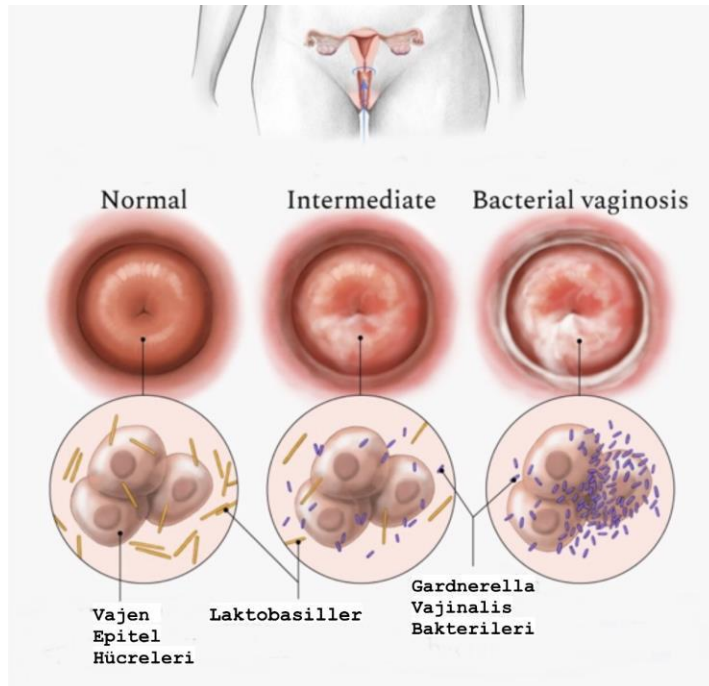
Bakteriyel vajinozis (BV), vajinal flora ortamında bozulma ile ortaya çıkan oldukça sık görülen bir sağlık problemidir. Huzursuz edici şikayetler yanısıra jinekolojik problemler ve olumsuz gebelik sonuçlarıyla da ilişkilidir. Bakteriyel vajinozis cinsel yolla bulaşan bir hastalık değildir ancak seksüel aktiviteyle ilişkili bir durumdur (67).

Bakteriyel vajinozisi olan kadınlarda vajinal akıntı şikayeti ön plandadır. İlave olarak vajinal ve/veya perineal kaşıntı, balık kokusu benzeri kötü koku ve disparoni de görülebilir (68).

Bakteriyel vajinozis klinik olarak Amsel kriterleri ile karakterize edilebilir:

1. pH seviyesi > 4.5 olan vajinal salgı;
2. Vajinal salgıların % 10 KOH solüsyonu ile karıştırıldığında ortaya çıkan balık kokusu;
3. Bakterilerle kaplı vajina iç yüzey hücrelerinin en az yüzde 20'si oranında (clue cell) "ipucu hücreleri"nin mikroskopik olarak gözlemlenmesi;
4. Tipik olarak beyaz, yağsız süt benzeri vajinal akıntı.

Bakteriyel vajinozisin tanısı koymak için yukarıdaki dört maddeden en az üçünün pozitif olması bekleniyordu. Nugent ve arkadaşları laktobasil benzeri Gram-pozitif basillerin ve bir takım Gram-labil veya Gram-negatif kokobasillerin miktarına dayanan yeni bir skor geliştirdi, böylece ilk olarak Spiegel tarafından tanımlanan bakteriyel vajinozis için vajinal Gram boyama kriterleri yeniden oluşturulmuş oldu (69).



Şekil-3: Normalde ve bakteriyel vajinozis durumunda servikste Laktobasil hakimiyeti (70).

Tanı klinik veya mikrobiyolojik olarak yapılır ve altın standart, Gram boyama yapılan preparatlarda morfolojik tiplerin değerlendirilmesi şeklindedir. İnceleme için alınan örnek sabitlenmemiş vajinal sürüntüdür. Bu örnek, standardize Gram boyama yöntemleriyle boyandıktan sonra preparat okunur ve morfotiplerin sayısı

değerlendirilir. Ancak bu değerlendirme standart bir puanlama yöntemiyle yapılmalıdır (Tablo – 2). Spiegel ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve daha sonra Nugent ve arkadaşları tarafından revize edilen tanı kriterleri, standardize bir puanlama şekli olarak kullanılmaktadır (67).

Tablo - 2: Bakteriyel vajinozis tanısında kullanılan Nugent Skorlamasını içermektedir (71).

Puan	Lactobacillus	Gardnerella/Bacteroids	Mobilincus
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-5
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	-
4	0	>30	-

Puanlar aşağıda belirtilmiştir:

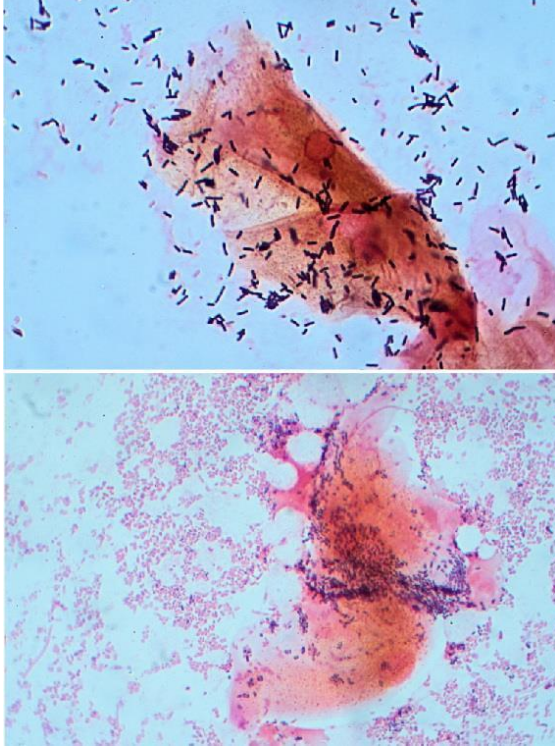
0-3, Bakteriyel vajinozis için negatif

4-6, bakteriyel vajinozis için belirsiz

7+, Bakteriyel vajinozisin göstergesi olarak kabul edilir.

Bu değerlendirme için en az 10–20 (1000× immersiyon) alan sayılır ve bir ortalama sayı belirlenir (69).

Vajen yan duvarlarından alınan vajinal sürüntü Nugent yöntemine göre, ısıyla sabitlenir ve Gram boyanarak mikroskop altında immersiyon yağı ile (1000x büyütme) morfolojik tipler incelenir (Şekil – 4). Gram pozitif koklar bu puanlamada yer almaz ancak bazı laboratuvarlar sayı olarak fazlaysa raporlandırabilmektedir. Normal vajinal florada fazla sayıda Gram-pozitif kok olması beklenmez (67).



Şekil -4: Normal vajinal bakteriler (üstte) ve vajinoziste görülen bakteriler (altta) (72).

Altın standart yöntem olarak kabul gören Nugent kriterleri; laktobasil, Gardnerella vaginalis/Bacteroides ve Mobiluncus bakteriyel morfolojik tiplerinin prevalansını şu şekilde öngörmektedir:

Büyük Gram pozitif çubuklar (Lactobacillus morfolojileri; 4 – 0 puan),

Küçük Gram labil kokobasil / Gram negatif çubuklar (G vaginalis morfolojileri; 0 – 4 puan),

Eğri Gram negatif çubuklar (Mobiluncus spp morfolojileri; 0-2 puan) (73).

Bakteriyel Vajinozisin Tedavisi

Bakteriyel vajinozisin tedavisi için ampisilin, penisilin ve metronidazol gibi antimikrobiyal ajanlardan ve birtakım probiyotiklere kadar değişen çeşitli alternatifler mevcuttur (74).

Semptomatik bakteriyel vajinozisin tedavisi bir hafta boyunca oral olarak günde iki kez 500 mg metronidazol şeklindedir. Ek olarak vajinal jel içeren metronidazol veya vajinal krem içeren klindamisin de kullanılabilir (75).

Metronidazol, anaerobik bakterilere ve protozoanlara karşı etkili, nitroimidazol türevi bir ilaçtır. Metronidazol ve metronidazolün kimyasal bir analogu olan tinidazol, bakteriyel vajinozis tedavisinde ampisilin yerine tercih edilir. Hem laktik asit hem de metronidazolü birlikte içeren vajinal formda kullanılan ilaçlar, vajinal epitelin laktobasil ile yeniden kolonizasyonunda oldukça etkin olmuştur. Alternatif olarak Klindamisin de bakteriyel vajinozis tedavisinde oral veya lokal olarak kullanılabilir (74).

Rekürrens oranları yüksek olmasına rağmen antibiyotikler bakteriyel vajinozis tedavisinde tercih edilmektedir. Çoğunlukla, bakteriyel vajinozis tedavisinde flora düzenleyici olarak kullanılan probiyotik suşlar, vajinal florayı optimize etmede vajinal Lactobacillus suşları kadar etkin olamamıştır (76).

Çalışmalara göre sentetik antimikrobiyaller kullanıldığında bakteriyel vajinozisin rekürrens sıklığı artmaktadır ve bu durum bakteriler için antimikrobiyal direnç mekanizmasının gelişmesi ile ilgili olabilir (74).

Bakteriyel Vajinozis Tedavisinde Probiyotikler

Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü tarafından "yeterli miktarlarda kullanıldığında konakçıya yararlı olan canlı mikroorganizmalar" olarak tarif edilmiştir (77).

Bu mikroorganizmalar laktik asit, H₂O₂ ve bakteriyosinler salgılayarak vajinal asiditenin korunmasına yardımcı olurlar, böylece patojenik mikroorganizmaların büyümesi için elverişli bir ortama izin vermezler.

Bakteriyel vajinozisde Lactobacillus'un vajinada azlığı veya yokluğu ana bulgudur. Bakteriyel vajinozis tedavisinde kullanılacak olan Lactobacillus türleri, türlerin antipatojenik etkisine göre seçilebilir.

Bakteriyel vajinozis tedavisinde kullanılan probiyotiklerin uygulanma şekli için iki seçenek vardır; ya Lactobacillus oral olarak kullanılır ya da hastanın vajinasına lokal olarak uygulanabilir. Oral kullanımda probiyotikler, bağırsaktan vajinal bölgeye kolonize olma kabiliyetine sahiptir. Lactobacillus rhamnosus GR-1 ve Lactobacillus reuteri RC-14 ile yapılan çalışmalarda bu durum doğrulanmıştır (74).

Tedavi bitiminde hastanın kliniği düzelirse takibe gerek yoktur. Kronik veya rekürren bakteriyel vajinozis sıklıkla görüldüğünden, semptomlar yeniden ortaya çıkarsa

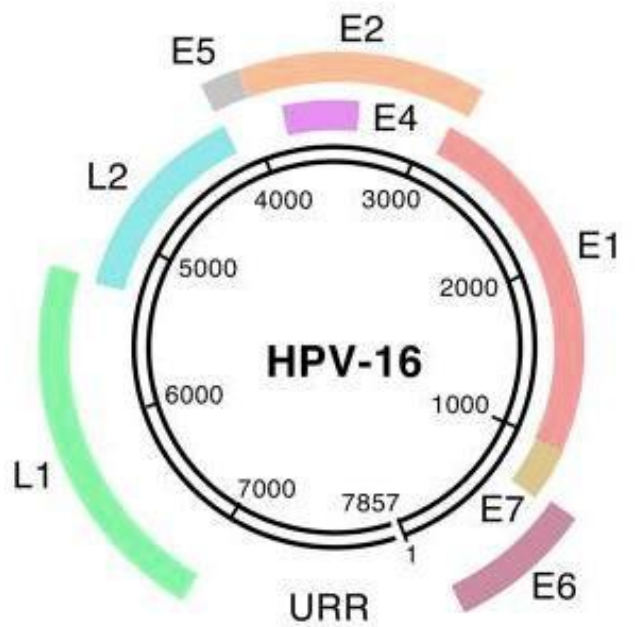
hastalara kontrole gelmeleri önerilmelidir. Rekürrens durumunda farklı bir tedavi yöntemi uygulamak veya aynı tedavi protokolü ile tekrar tedavi etmeyi denemek uygun yaklaşımdır (78).

HPV ve SERVİKAL KARSİNOGENEZ

HPV (İnsan Papilloma Virüsü)

İnsan papilloma virüsü (HPV), Papillomaviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Bu zarfsız, dairesel şekilli olan virüsün, 100'den fazla alt tipi vardır. Human papilloma virüs, hasarlanmış deri veya mukozadan epitele girererek hücreleri enfekte etme kabiliyetine sahiptir (79).

HPV'nin kendi DNA'sında 'Early; E1-E7' olarak bilinen 7 erken ve 'Late; L1- L2' olarak bilinen 2 geç açık okuma bölümleri mevcuttur (Open Reading Frames; ORFs) (Şekil – 5). İnsan hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda insan papilloma virüsü E6 ve E7 proteinlerinin, ölümsüzleştirme ve transformasyon aşamalarında görev aldığı (Tablo–5) gösterilmiştir (80). E6 ve E7 onkoproteinleri bu aşamaları, tümör supresör gen ürünleri ile etkileşime girerek gerçekleştirmektedir. E6 proteininin bu etkisi, bir tümör supresör protein olan p53'ün bağlanmasına ve dolayısıyla inaktif hale gelmesine veya mutasyonuna sebep olarak hücresel proliferasyonun kontrolünü kaybetmesine sebep olur (Şekil – 6) (81).

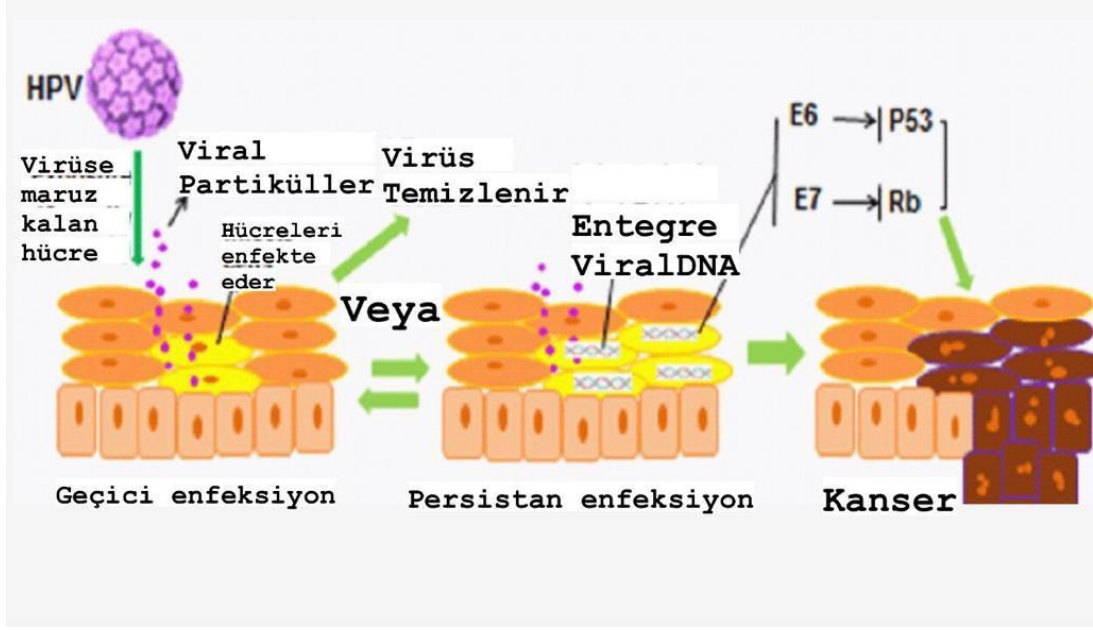


Şekil -5: HPV tip16'nın genom yapısı (82).

Tablo -5: HPV genomunun çeşitli proteinlerini ve bu proteinlerin fonksiyonları. (82).

Gen	Fonksiyonu
L1	Major kapsid proteini
L2	Minör kapsid proteini
E1	Transkripsiyon faktörü, helikaz aktivitesi. Epizomal DNA replikasyonuna aracılık eder.
E2	Transkripsiyon faktörü. Viral kopya sayısını düzenler.
E4	Virion salınımını kolaylaştırır.
E5	Hücre proliferasyonunu uyarır ve farklılaşmayı engeller. MHC sınıf 1 yüzey antijeni salınımını azaltır.
E6	E7 ile birlikte malign transformasyonu destekler. P53 inaktivasyonu ile hücre döngü kontrol mekanizmasını bozar.
E7	Rb inaktivasyonu ile hücre döngüsünü sürekli aktif tutar. Tek başına veya E6 ile birlikte malign transformasyonu destekler.

HPV genomu, konakçı kromozomuna invaze olarak E6-E7 ekspresyonu sonucu hücrenin kontrolsüz olarak proliferasyonuna sebep olur. HPV 18 ile ilişkili malignitelerin tümünde ve HPV 16 ile ilişkili malignitelerin ise $\frac{3}{4}$ 'ünde hücre döngüsü kontrol mekanizması bu şekilde bozulur.



Şekil – 6: 1. Geçici enfeksiyon 2. Dirençli enfeksiyon 3. Kanser (Dirençli enfeksiyonda karsinogeneze geçişte bazı viral DNAlar, konak hücre DNA'sı ile bütünleşir. Entegrasyon sırasında E6 ve E7, tümör baskılayıcı proteinler p53 ve Rb'yi bozarak hücre döngüsü sürecinin bozulmasına ve kansere neden olurlar (83).

İnsan papilloma virüsü, hastalık oluşturma potansiyeli açısından değerlendirildiğinde 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82 yüksek riskli (HR-HPV) ; 26, 53, 66 orta riskli; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108 düşük riskli olarak (Tablo – 4) kabul edilmektedir (84).

Tablo - 4. Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflamasını içermektedir (85).

ONKOJENİK RİSK	HPV TIPLERİ
<u>Düşük Onkojenik Risk</u>	6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81,CP6108
<u>Orta Onkojenik Risk</u>	26,53,66
<u>Yüksek Onkojenik Risk</u>	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82

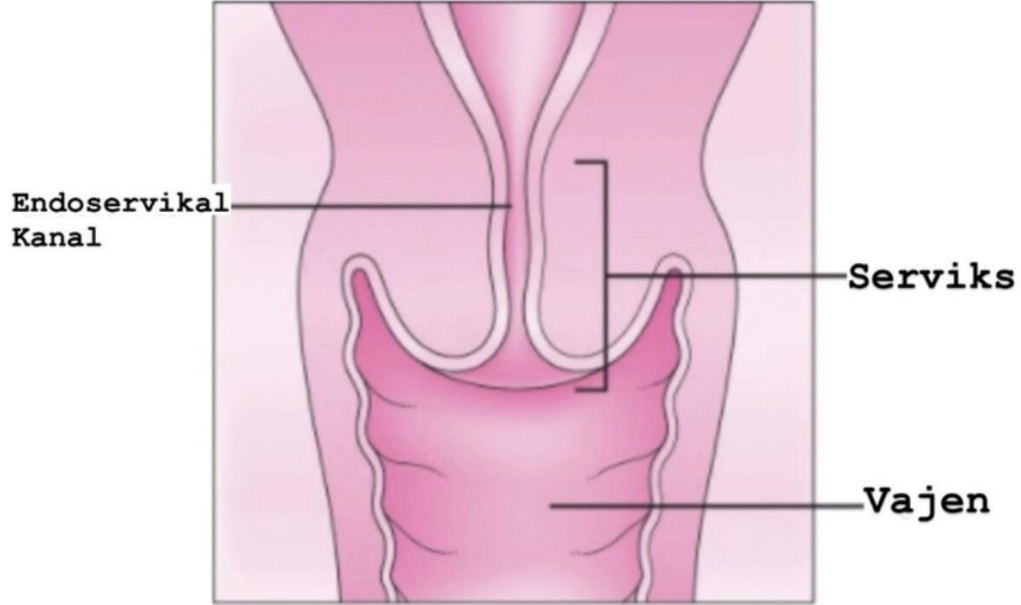
Seksüel yolla bulaşan hastalıklardan en sık görüleni, insan papilloma virüsüdür. Günümüzde etkin bir tedavisi olmamakla birlikte primer korunma yöntemi olarak HPV aşısı bir seçenektir. Ancak HPV aşısı rutin aşılama programlarında bulunmadığı gibi, uygulanma oranı oldukça düşüktür (86).

Tüm kadınların yaklaşık olarak %75'i yaşamları süresince insan papilloma virüsü ile en az bir kez enfekte olacaklardır. İnsan papilloma virüsü özellikle genç, cinsel aktif kadınlarda daha sık görülmektedir (87).

HPV ile ilişkili enfeksiyonların çoğunda 4 tip sorumludur. Düşük dereceli genital lezyonların ve vulvar siğillerin %90'ının sorumlusu HPV 6 ve 11'dir. Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonların (CIN) ve invaziv serviks kanserlerinin %70'inden HPV 16 ve 18 sorumludur (88).

Serviks

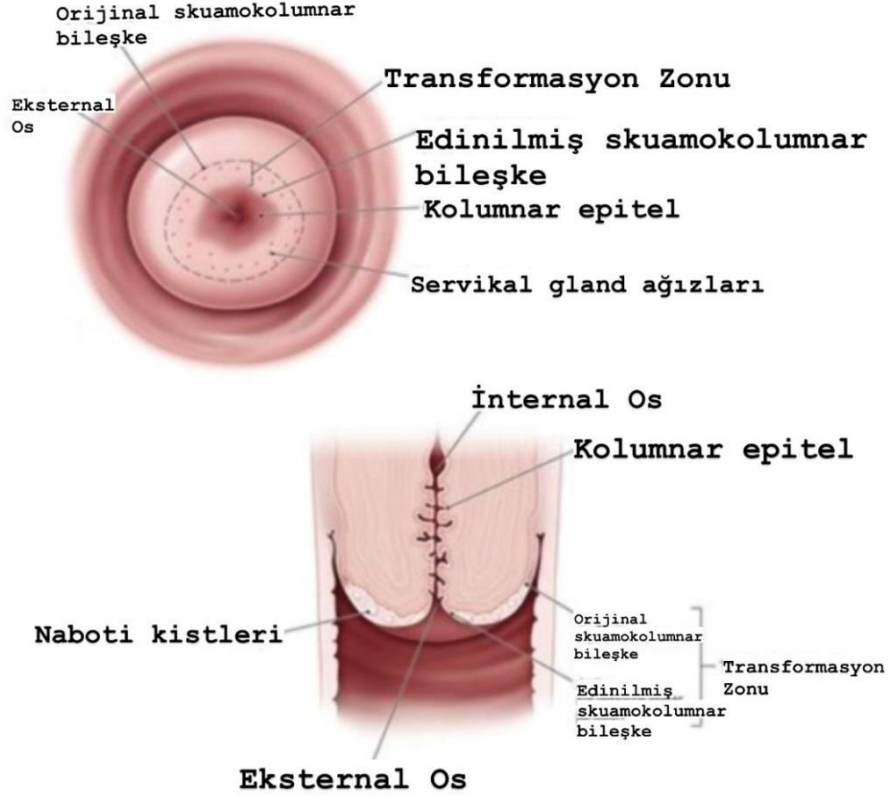
Serviks, endometriyal boşluğu vajinaya bağlayan, uterusun alt 1/3 kısmını oluşturan, istmus uteri ile vajina arasında yer alan kanal şeklinde bir yapıdır (Şekil – 7). Spekulum muayenesi yapıldığında görülebilen parçası, serviksin vajinaya doğru çıkıntı yapan alt parçasıdır (89).



Şekil –7: Serviksin anatomisi, vajen ile endometrial kavite ile ilişkisi (90).

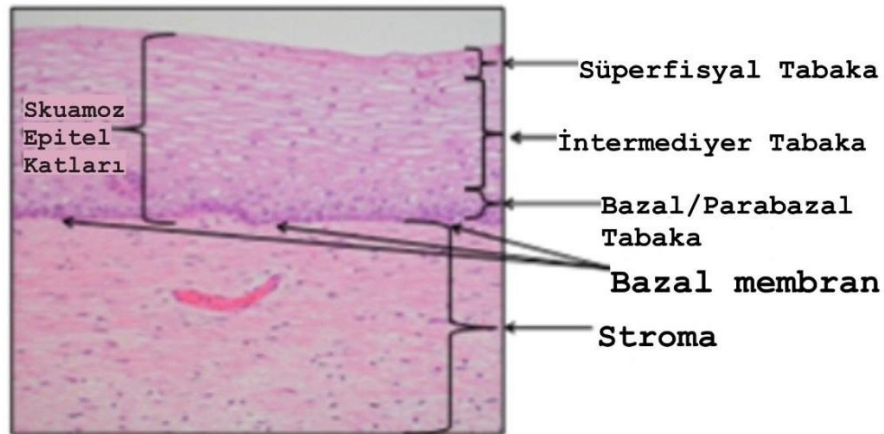
Serviksin iç yüzeyi endometriyumda da olduğu gibi kolumnar epitelle kaplıdır. Serviksin vajinaya bakan dış yüzeyi ise vajen gibi yassı epitelle döşelidir. Bu geçiş bölgesi skuamokolumnar bileşke (SKB) olarak isimlendirilir (Şekil – 8). Orijinal ve

edinilmiş skuamokolumnar bileşkeleler arasındaki alana transformasyon zonu denir. Bu bölge servikal neoplazilerin hemen hemen tümünün köken aldığı yerdir (91).



Şekil -8: Orijinal skuamokolumnar bileşke ile edinilmiş skuamokolumnar bileşke arasında kalan transformasyon zonu şekilde gösterilmiştir (92).

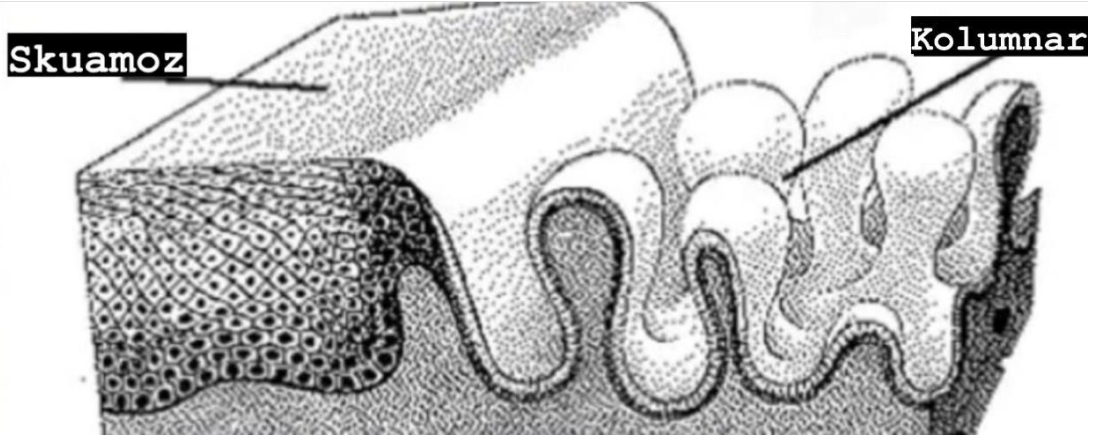
Ektoserviks, non-keratinize çok katlı yassı epitelden (skuamoz epitelden) oluşur (Şekil - 10). Açık pembe renktedir. Bazal, parabazal, intermediyer ve süperfisyel olmak üzere 4 hücre grubundan oluşmaktadır (Şekil-9) (93).



Şekil –9: Ektoserviksin çok katlı skuamoz epitelinin H&E (hemotoksilen eozin) ile histolojik tabakaları izlenmektedir. (Bazal, Parabazal, İntermediyer, Süperfişyal Tabakalar) (94).

Reprodüktüf dönemden menapozal döneme doğru ilerlerken yeni skuamokolumnar bileşke, dolayısıyla transformasyon zonu, yukarı doğru yer değiştirmektedir. Transformasyon zonu, fazla mitotik aktivite içerdiğinden karsinojenik ve mutojenik etkilere fazlasıyla hassastır ve kolposkopi yapılırken çok iyi değerlendirilmelidir. Servikal neoplazilerin tamamına yakını bu bölgede oluşur. (95)

Transformasyon zonundaki silindirik epitel, çok katlı yassı hücreli epitele dönüştüğçe glikojen depolar. Orijinal skuamokolumnar bileşke olduğu düşünölen bölge, o alanda izlenen Nabothi kistleri ve servikal gland ağızları ile değrulanır. Postmenopozal dönemde, kazanılmış skuamokolumnar bileşke servikal kanalın içine iyice girdiğinden kolposkopi sırasında çok zor görünür hale gelir (96).



Şekil –10: Skuamokolumnar bileşkeyi göstermektedir (97).

Servix ve HPV İlişkisi

Serviks kanseri, kadınlarda HPV ile ilişkili en ciddi sağlık problemidir. Rahim ağızı kanserlerinin yaklaşık %99,7'sinde persistan bir HPV enfeksiyonu mevcuttur. (98)

Serviks kanseri tüm dünya ölkeleri için ciddi bir halk sağlığı problemidir. Servikal kanser, kadınlar arasında tüm dünyada en sık görölen 4. malignite tipidir (99).

İnsan papilloma virusunun servikal maligniteyle ilişkili olduğunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur (100).

Serviks, hormon etkisinde metaplazik değişiklikler gösterebilen hücreler barındıran özellikli bir doku olan skuamokolumnar bileşkesiyi barındırdığından, hem düşük hem de yüksek riskli HPV genotiplerinin etki gösterebilmesine uygun bir alandır (101).

HPV, enfekte ettiği epitel hücrelerinde viral partiküller üretir ve sonrasında normal hücre siklusu kontrolünü bozarak kontrolsüz hücre bölünmesinde artış meydana getirir (98).

Servikal metaplazi, hormonlardan da etkilenen fizyolojik bir süreçtir. Skuamoz hücre metaplazisinde genç metoplastik hücreler fagositoz yapabilirler. Skuamoz hücre metaplazisinin erken evreleri, neoplazi oluşumu ve premalign değişikliklere dönüşüm açısından en hassas evredir. Onkogenik insan papilloma virüslerinin olgunlaşmamış epiteldeki enfeksiyonu ile atipik değişiklikler ortaya çıkabilir ve kontrolsüz mitoz ve displaziye sebep olabilir. Bu kontrolsüz değişiklikler, farklı şekillerde seyredebilir; normale dönüş, lezyonun persistansı veya invaziv kansere gidiş söz konusu olabilir (102).

Çoğu malignitede olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin etkisi, rahim ağzı kanserinin ilerlemesinde kritik öneme sahiptir. Çevresel faktörlerden biri olarak vajinal mikrobiyom, insan papilloma virusunun persiste enfeksiyonundan sonra serviksin karsinogenezinde olumlu veya olumsuz etken olabilir (103).

Servikal malignitelerin tamamına yakınının HPV enfeksiyonları ile oluştuğu, vakaların %50'sinde HPV 16'nın, %20'sinde ise HPV 18'in etken olduğu bilinmektedir (104).

Servikal kanserde kritik özellik, aşı ve tarama programlarıyla büyük ölçüde önlenbilir olmasıdır. Servikal kanserlerin % 90'ı, tarama ve aşılama programları yetersiz olan düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmekle birlikte, gelişmiş ülkelerde uygulanan sistematik tarama programları sayesinde, son 30 yılda görülme sıklığı ve ölüm oranı % 50'den fazla düşmüştür (105).

HPV enfeksiyonun yaygınlığına ait yeterli öngörü bulunmama sebebi, tarama programlarıyla saptanan hastalar dışında enfekte olanların hastalığı semptomsuz geçirmesi nedeniyle tanı koymadaki zorluktur (106).

Ülkemizde invaziv serviks kanserinin en sık etkenlerini sırasıyla HPV tip 16, 18, 45, 31, 33 oluşturmaktadır (107). Genital siğillerin %90'ında etken tip 6 ve 11 dir (100).

Özellikle yüksek riskli HPV tipleri (HR-HPV) ile oluşan kronik enfeksiyon sonucu; serviks, vulva, vajina, anüs, penis ve orofarinks gibi organlarda malignite oluşabilir ancak çoğu HPV enfeksiyonunun spontan olarak regrese olacağını unutmamak gerekir (108). HPV enfeksiyonunun spontan regresyonunun genç yaş ve düşük riskli HPV tipi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (109).

Çoğu HPV enfeksiyonu sıklıkla bir yıl içinde remisyona girer (110),(111). Kadınlardan servikal tarama programı kapsamında alınan örneklerde hafif düzeyde hücresel değişiklikler saptanabilir ancak bunlar yüksek olasılıkla kalıcı değildir. Yine de bir yıldan fazla süre persiste olan HPV enfeksiyonlarının prekanseröz ve kanseröz lezyona dönüşme olasılığı artar (100).

Serviks malignitesi için onkojenik HPV tipleri ile kalıcı enfeksiyon gereklidir ancak yeterli değildir. Ancak persistansı arttıran faktörler de karsinogenezi tetikleyen faktörler de net olarak belirlenememiştir.

Giderek artan çalışmalar, vajinal mikrobiyomun servikal karsinogenezde hem koruyucu hem de tetikleyici olabileceğini göstermektedir (112).

Vulvar kondilomlar aylar içinde gelişirken, servikal kanser gelişimi yıllar sürebilmektedir. Genellikle HPV enfeksiyonu semptomsuzdur ve ancak HPV-DNA testi ile tespit edilmektedir.

Genital HPV enfeksiyonunda belirli evreler olur. Bunlar; 1. Latent, 2. Subklinik ve 3. Klinik evrelerdir. Latent evrede hastalığın bulgusu olmadığından sadece tarama programlarında HPV pozitifliği ortaya çıkabilir. Subklinik evrede HPV virüsünün sebep olduğu mikroskopik lezyonlar (CIN gibi) meydana gelebilir. Genital siğil ya da invaziv kanser gibi makroskopik olarak görülebilen lezyonların varlığı ise klinik evreye karşılık gelir.

Epitel hücrelerine giren virüs genomunun replike olmasıyla oluşan büyüme faktörlerinin etkisiyle; proliferasyon, hiperplazi ve hiperkromazi gibi hücresel değişiklikler ortaya çıkar.

Subklinik evrede genellikle makroskopik lezyon henüz yoktur çünkü proliferasyon ekzofitik bir kondilom yapacak kadar fazla değildir (113).

Servikal lezyonların tedavisi planlanırken yaş, özellikle 21-24 yaş aralığı olmak üzere, önemli bir faktördür. Servikal kezyonlar ve hatta yüksek dereceli olanlar dahi, bu yaş aralığında sıklıkla spontan regrese olurlar (106).

HPV varlığını tespit etmek için 2 ana yöntem mevcuttur: Polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR) ve hibrid yakalama (Hybrid Capture-HC) gibi moleküler teknikler ve spekulum muayenesi, kolposkopik muayene, smear incelemesi gibi moleküler olmayan teknikler kullanılarak tanı konulabilir (114).

MATERYAL VE METOD

HASTA SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde HPV enfeksiyonu nedeniyle kolposkopik değerlendirme sonrası takibe alınan 30-65 yaş arası kadınlar hedef çalışma grubu olarak tanımlandı. Bu olgular rutin takiplerine devam ederken çalışmaya katılmaya davet edildiler. Takipleri sırasında hastalar iki ayrı grupta değerlendirildi; HPV pozitif olanlar (HPV persistansı olan grup) ve HPV negatifleşenler (HPV persistansı olmayan grup). Olguların rutin takipleri dışında hastalara çalışma kapsamında herhangi bir girişim yapılmadı. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden, rutin jinekolojik muayene sırasında vajinal sürüntü örneği alındı. Bu örnekler alındıktan hemen sonra mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Hastaların demografik verileri, anamnez bilgileri ve önceki medikal kayıtlarına jinekolojik hasta değerlendirme formu ve dosya kayıtları üzerinden ulaşıldı. Hastaların başvuru sırasındaki HPV varlığı, hasta hikayesinden çıkartıldı. Hastaların takipleri sırasındaki HPV durumlarına ise Pamukkale Üniversitesi hastane bilgi kayıt sistemi üzerinden ulaşıldı. Ayrıca hastarın güncel takip bilgilerine ve laboratuvar sonuçlarına da dosya kayıtları üzerinden ulaşıldı. Hastaların önceden Pamukkale Üniversitesi'nde alınan HPV testlerinde HR-HPV tespiti için Abbott RealTime High Risk HPV (HR-HPV) testi kullanılmakta idi. Bu test sonucunda HPV-16, HPV-18 ve HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68'i de içeren diğer yüksek riskli gruplar (OHR) olmak üzere 3 farklı pozitif sonuç bildirilmektedir. Biz de bu nedenle hastalarımızı HPV-DNA testi negatifleşenler ve HPV16,18 veya OHR olarak pozitif devam edenler olarak 2 grupta inceledik.

ETİK KURUL ONAYI

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 11/08/2020 tarihli ve 15 numaralı etik kurulu onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirilerek, aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde HPV enfeksiyonu nedeniyle kolposkopik değerlendirme sonrası takibe alınan 30-65 yaş arası kadınlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan dışlama kriterleri; aktif vajinal enfeksiyon, bilinen immun süpresif hastalık veya ilaç kullanımı, yakın tarihli (son 3 ayda) antibiyotik kullanımı olan hastalar olarak belirlenmiştir.

ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya katılan hastaların vajinal sürüntü örnekleri poliklinik ortamında, litotomi pozisyonunda, steril olarak, steril Stuart taşıma eküvyonu ile alındı. Alınan örnekler mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldıkta sonra örnekelerin niteliği, nugent skoru, laktobasil hakimiyeti olup olmadığı değerlendirildi.

NUGENT SKORU DEĞERLENDİRİLMESİ

“BTR sterile Stuart transport swab” ile alınan sürüntü örneklerine Gram boyama yapıldı, bu örneklerden laktobasil sayımı ve yukarıda tanımlanmış olan Nugent skorlama sistemine göre puanlandırıldı (71).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı, ardından IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak verilerin analizi yapıldı. Sürekli değişkenler için aritmetik ortalama, standart sapma, medyan gibi istatistiksel değerler; kategorik değişkenler için de yüzde ve frekans gibi değerler incelendi. Numerik verilerin değerlendirilmesi Student-T test kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için de Ki-Kare testi veya Fisher's Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 100 hasta dahil edildi. Olguların tümünün demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo-5'te gösterildi. Olguların analizi başlıca iki grup altında karşılaştırıldı: HPV persistansı olmayan grup (n=57) ve HPV persistansı olan grup (n=43). Olguların demografik ve klinik özellikleri ayrıca bu iki grup içerisinde de karşılaştırıldı ve Tablo-6'da gösterildi. Bu karşılaştırmada her iki grup; parite, evlilik yaşı, partner sayısı, sigara içme, diyabet varlığı, oral kontraseptif (OK) kullanım öyküsü ve HPV tip 16/18 pozitifliği öyküsü açısından benzer izlendi.

Tablo -5: Çalışmaya katılan hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Çalışma grubu N=100
Yaş (ortalama \pm SD)	42.6 \pm 9.3
Parite (ortalama \pm SD)	1.9 \pm 1.8
Evlilik yaşı (ortalama \pm SD)	20.5 \pm 3.4
Partner sayısı >1 (n (%))	16 (%16)
Sigara içme (n (%))	31 (%31)
DM varlığı (n (%))	13 (%13)
OK kullanım öyküsü (n (%))	19 (%19)
Menapoz varlığı (n (%))	26 (%26)
HPV tip 16/18 öyküsü (n (%))	67 (%67)

Ancak persistans olan gruptaki yaş ortalamasının olmayan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olması dikkat çekmektedir. (45.0 \pm 10.7 vs. 40.7 \pm 7.7, p=0.03). Ayrıca persistans izlenen gruptaki menopoz insidansı, izlenmeyen gruba kıyasla anlamlı ölçüde fazla bulunmuştur. (%39.5 vs. %15.8, p=0.007)

Tablo -6: Çalışmaya katılan hastaların HPV persistansı olan ve olmayan gruplar için ayrı ayrı temel demografik ve klinik özellikleri

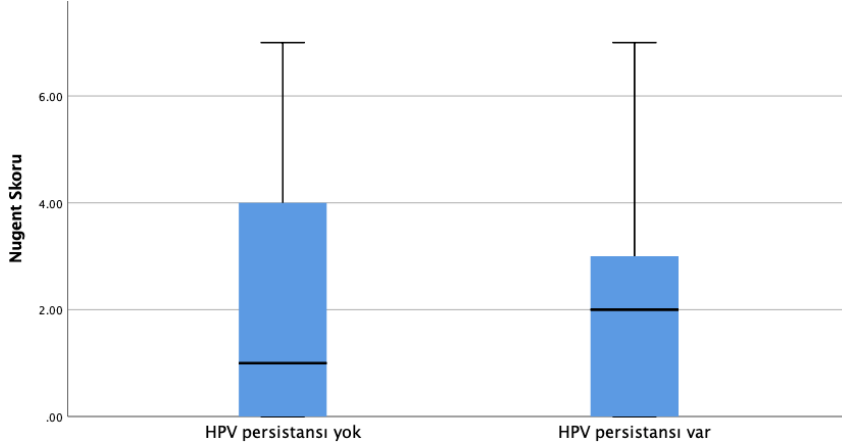
Demografik ve Klinik Özellikler	HPV persistansı yok	HPV persistansı var	P değeri
Yaş (ortalama ± SD)	40.7 ± 7.7	45.0 ± 10.7	0.03
Parite (ortalama ± SD)	1.9 ± 1.0	1.8 ± 1.2	0.732
Evlilik yaşı (ortalama ± SD)	20.7 ± 3.8	20.3 ± 2.9	0.604
Partner sayısı >1 (n (%))	6 (%10.5)	10 (%23.3)	0.086
Sigara içme (n (%))	16 (%32)	15 (%40.5)	0.411
DM varlığı (n (%))	7 (%12.3)	6 (%14)	0.805
OK kullanım öyküsü (n (%))	12 (%21.1)	7 (%16.3)	0.547
Menapoz varlığı (n (%))	9 (%15.8)	17 (%39.5)	0.007
HPV tip 16/18 öyküsü (n (%))	37 (%64.9)	30 (%69.8)	0.609

Servikovajinal sürüntü örneğinde laktobasil azalması ile HPV persistansı arasındaki ilişki değerlendirilerek Tablo 7’de gösterildi. Toplamda 43 (%43) hastada HPV persistansı izlenmiş olup, laktobasil azalması olan grupta HPV persistansının daha sık olduğu saptandı. HPV persistansı olmayan gruptaki kadınları %21.1’inde laktobasil sayısında azalma izlenirken, HPV persistansı olan grupta bu oran anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (%46,5, P=0.007).

Tablo -7: Servikovajinal sürüntüde laktobasil azalması ile HPV persistansı arasındaki ilişki

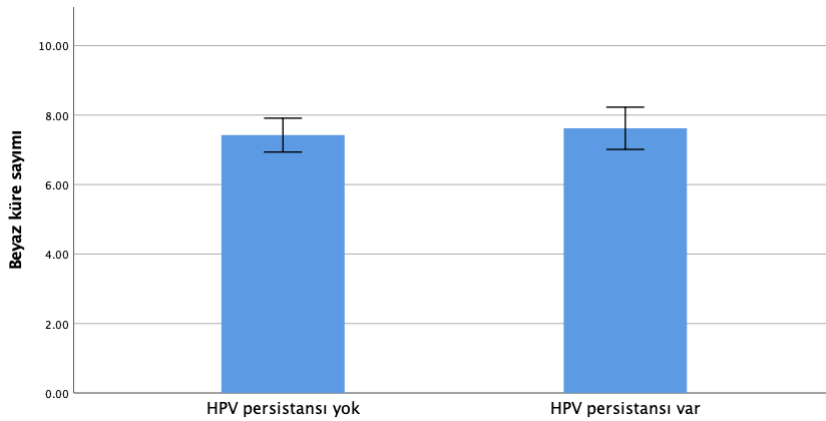
	HPV persistansı yok n=57 (%100)	HPV persistansı var n= 43 (%100)	P değeri
Laktobasil sayısı normal (n=68)	45 (%78.9)	23 (%53.5)	0.007
Laktobasil sayısında azalma (n=32)	12 (%21.1)	20 (%46.5)	

Hastaların servikovajinal sürüntü örneklerinden çalışılan Nugent skoru, HPV persiste eden ve etmeyen iki grupta karşılaştırıldı. Her iki grup arasında Nugent skoru açısından ortalanca değer karşılaştırıldığında (1 vs. 2, $p=0.745$) anlamlı fark izlenmedi. (Şekil 11).



Şekil -11: Hastaların servikovajinal sürüntü örneklerinden çalışılan Nugent skorunun ortalanca değer açısından karşılaştırılması

Bunun yanında HPV persiste eden ve etmeyen iki grup arasında beyaz küre sayımında fark olup olmadığı da değerlendirildi. Ortalama beyaz küre sayımı HPV persistansı olmayan grupta 7.4 ± 1.8 iken, HPV persistansı olan grupta 7.6 ± 1.9 olmak üzere istatistiksel olarak anlamsız izlendi. ($p=0.610$) (Şekil 12)



Şekil -12: HPV persiste eden ve etmeyen iki grup arasında beyaz küre sayımının ortalama değer açısından karşılaştırılması

HPV persistansı açısından anlamlı olduğu görülen parametreler olan yaş, menapozal durum ve laktobasil azalması, daha sonra lojistik regresyon analizi ile

değerlendirildi. Bu analiz sonucunda laktobasil azalmasının yaş ve menapozdan bağımsız olarak HPV persistansı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu anlaşıldı. (Tablo 8)

Tablo -8: HPV persistansı için logistik regresyon analizi sonuçları

Parametreler	B	Standart hata	Odds oranı	Odds oranı için %95 güven aralığı	P değeri
Constant	-1.412	1.525	0.244		0.354
Yaş	0.014	0.039	1.014	0.940-1.095	0.716
Menapoz	0.774	0.833	2.169	0.424-11.105	0.353
Laktobasil azalması	0.982	0.467	2.668	1.069-6.662	0.036

TARTIŞMA

Serviks kanseri, dünya çapında kadınlarda dördüncü sıklıkta görülürken, ülkemizde dokuzuncu sıradadır. Sebebi ve risk faktörleri bilinen bir hastalık olup tamamı aşılama programları, erken tanı ve etkili yönetimle önlenabilir bir kanser türüdür. (115). Bu çalışmada serviks kanseri açısından en önemli risk faktörü olan HPV persistansı ile servikovajinal sürüntü bulguları arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya göre vajinal florada laktobasil azalması ile HPV persistansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte yapılan multivaryan analizde de bu ilişki yaş ve menapoz durumundan bağımsız olarak da devam etmekte olarak izlenmiştir.

Primer korunma yolu olarak HPV aşılı hem genital siğillere karşı hem de servikal kanser öncüsü lezyonlara ve dolayısıyla kansere karşı başarılı bir korunma sağlamaktadır. Günümüze kadar 2'li, 4'lü ve 9'lu olmak üzere 3 tip HPV aşısı üretilmiştir ve hepsi HPV 16 ve 18'e karşı etkinlik sağlamaktadır. Bunun dışında 4'lü aşı, ayrıca genital siğillerin çoğundan sorumlu olan HPV 6 ve 11'e karşı da etkinlik sağlamaktadır ve servikal kanserlerden sorumlu diğer tiplere karşı da çapraz koruma sağlayabildiği ortaya çıkarılmıştır. (116) Sekonder korunma yöntemi servikal tarama programlarıdır ve yeni çalışmalarla güncellenmektedirler. Servikal tarama programı uygulamalarının zayıf olduğu ülkelerde servikal kanser sıklığı halen önemli bir problem teşkil etmektedir. (117)

Türkiye'de servikal kanser taraması eskiden sadece pap-smear yöntemiyle yapılırken, 2014' ten beri HPV-DNA testleri ülkemizde taramaya eklenmiştir. 2019'da yapılan bir derlemede 2014'ten itibaren Türkiye ve 2017'den itibaren Hollanda, ulusal düzeyde HPV tabanlı servikal tarama yapan ilk iki Avrupa ülkesi olarak listede ilk sıraya yerleşmişlerdir (6). Bu sayede ülkemizdeki tüm kadınların HPV-DNA açısından taranması hedeflenmiştir. Türkiye'de yapılan geniş serili bir çalışmada polikliniklere başvuran hastalarda HPV prevalansı %23 olarak tespit edilmiştir (118).

Hali hazırda Türkiye'deki servikal kanser tarama programı primer HPV taraması üzerine inşa edilmiştir. Bu nedendir ki taramada riskli saptanan her olgu HPV pozitif olmaktadır. Bu olguların takibinde ise HPV persistansı ve bununla ilişkili risk faktörleri halen araştırılmaya devam edilmektedir. Bu açıdan HPV persistansı ile ilişkili faktörleri inceleyen araştırmalar klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

HPV virüsü ile enfeksiyon servikal karsinogenezle sonuçlanabilecek olmasına rağmen, virüsün seyri için en olası ihtimal hastalık oluşturmada zaman içerisinde negatifleşmesidir. Bu süreçten özellikle kişinin immünitesi olmak üzere birçok faktör sorumlu tutulabilir (8),(9). Enfeksiyöz hastalıklarda mikrobiyom koruyucu rodedir ve toplum sağlığında hastalıkların izleminde ekonomik açıdan önemlidir. (119) Mikrobiyotanın immün fonksiyon üzerinde etkin olduğunu, mikrobiyotanın bozulması anlamına gelen disbiyozis durumunda pek çok hastalığın gelişmesiyle anlayabilmekteyiz. (120)

Deri, gastrointestinal sistem, akciğer, vajen gibi alanlar hem mikroorganizmaların konakçıya eriştiği doğal yaşam alanları hem de enfeksiyonların birincil bölgeleridir. Yani patojenlerin bağışıklık sistemiyle ilk karşılaştığı yer, konakçının endojen mikrobiyotası tarafından düzenlenen bir ortamdır. Bunun anlamı, kommensaller ve patojenler birbirlerine bağımlıdır. (121) Doğum sonrasında kommensaller bağışıklık sisteminin gelişmesine katkıda bulunurlar. Bazı çalışmalar mikropsuz (GF) olarak adlandırılan canlı mikropların yokluğunda yetiştirilen hayvanlarda, mikrobiyotanın lenfoid yapı gelişiminde dolayısıyla immün sistemin gelişiminde önemli bir etkisinin olduğunu göstermiştir. (122) Son zamanlarda, mikrobiyota aracılı epitelyal immünitenin dengelenmesiyle ilgili mekanizmalar tanımlanmıştır. Mikrobiyotanın, Makrofaj, T lenfositleri ve Dentritik hücreler gibi immün sistem hücreleri üzerinde düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir.(123) HPV enfeksiyonu ile vajinal flora ve mikrobiyota arasındaki ilişki açısından literatürde sınırlı sayıda bilgi bulunmaktadır.

Elisabetta Caselli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CIN tesbit edilen grupta yüksek bir disbiyotik mikrobiyom ile vajinal proinflatuar sitokin artışı gösterilirken, cerrahi olarak HPV ilişkili servikal lezyonu eksize edilen kadınlarda, disbiyozis ve inflammatuar sitokinlerde azalma ve özellikle *Lactobasillus crispatus*'ta spesifik bir artış gösterilmiştir. (124)

Seema Kumari ve arkadaşlarına göre servikovajinal mikrobiyota ve konakçı arasındaki karşılıklı ilişkinin kaybı, HPV enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığa yol açar. Servikal neoplaziye ilerleme, hücresel ve epigenetik değişiklikler tarafından düzenlenen çok aşamalı bir süreçtir. Enfekte hücrelerden türetilen eksozomlar, hücresel transformasyonu kolaylaştırabilecek bazı molekülleri barındırdıkları için patolojik gelişim ve servikal neoplaziye ilerlemede önemli bir rol oynarlar. (125)

Wojciech Kwasniewski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, vajinal mikrobiyal ortamda oluşan disbiyozisin HPV'nin neden olduğu servikal karsinogenezele ilişkili olduğunu varsayılarak 250 kadından alınan servikal mikrobiyota sürüntüleri değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerden alınan servikal swabların *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners* ve *Lactobacillus taiwanensis* ile karakterize olduğu, ancak *Gardnerella vaginalis* ve *Lactobacillus acidophilus* bulunmadığı; düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonları olan (LSIL) hastaların örneklerinde, baskın bakteri türünün *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus iners* olduğu, ancak *Lactobacillus crispatus* saptanmadığı; yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonu (HSIL) olan kadınlardan alınan örneklerde bol miktarda *Gardnerella vaginalis* ve *Lactobacillus acidophilus* görüldüğü, ancak *Lactobacillus taiwanensis*, *Lactobacillus iners* ve *Lactobacillus crispatus* bulunmadığı tespit edildi. Sonuçlar, HPV'nin neden olduğu servikal kanser gelişiminin, viral persistansın kontrolünde yer alan ve bu nedenle hastalık prognozunun göstergesi olan yüksek çeşitlilikteki vajinal mikrobiyota ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (126) Yine benzer bir sonuç olarak 1230 vakayı içeren bir derlemede ise yüksek riskli HPV ilişkili enfeksiyon ve lezyonların laktobasillerle ilişkisi analiz edildiğinde özellikle *Lactobacillus crispatus*'un yüksek riskli HPV enfeksiyonunun azalmış tespiti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış ve *Lactobacillus crispatus*'un HPV enfeksiyonlarına karşı kritik bir koruyucu faktör olabileceğinin altı çizilmiştir. (127)

Stefan Miladinov Kovachev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya FIGO evre 1 serviks kanseri olan 38-55 yaşları arasında toplam 32 kadın dahil edildi. Altta yatan vajinal DNA mikrobiyolojik testi; bakteriyel vajinozis, diğer vajinal enfeksiyonlar veya normal vajinal mikrobiyotanın varlığını veya yokluğunu gösterdi. Çalışmaya dahil edilen serviks kanserli kadınların 23'ünde (%71,9) vajinal mikrobiyota bozukluğu saptandı. Geri kalan 9 (%28.1) kadında normal vajinal mikrobiyota saptandı. Tek

başına veya diğer patojenlerle kompleks halinde Gardnerella vaginalis'in baskınlığı ve eşlik eden vajinal Lactobacillus türlerinin azlığı ile karakterize edilen bakteriyel disbiyozun, servikal neoplazi gelişimi için HPV'ye bağımlı bir kofaktör olabileceği ortaya konmuştur. (128)

Bununla birlikte mevcut literatürde HPV tarama programı ile saptanan hastaların takibinde vajinal flora ile HPV persistansı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bizim çalışmamız bu amaçla yürütülmüş öncü bir araştırmadır. Ancak çalışmamızda hasta sayımızın kısıtlı olması çalışmamızın limitasyonunu oluşturmuştur.

SONUÇ

Sonuçlarımıza göre, bu hastalarda yaş ve menapoz durumundan bağımsız olarak servikovajinal laktobasil miktarının azalması HPV persistansı ile ilişkili gözükmemektedir. Ancak bu hastalar Nugent skoru ile karşılaştırıldığında, Nugent skoru açısından anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda HPV persiste eden olgularda laktobasillerin anlamlı bir şekilde azaldığı görülmekle birlikte bu azalmanın bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğu sorusu mevcut çalışma dizaynına göre cevaplanamamaktadır. Serviks kanserinin tüm dünyada kadınlar arasında önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye sebep olması nedeniyle bu konunun potansiyel olarak büyük bir klinik önemi vardır. Özellikle servikovajinal laktobasil azalmasının HPV persistansına yol açtığı yönünde bir sonuca ulaşırsa, ileride HPV enfeksiyonunun ve yol açtığı servikal lezyonların yönetiminde vajinal mikrobiyotaya yönelik girişimler gündeme gelebilecektir. Bu nedenle ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zhang X, Zhao G, Bi H, Zhou M, Wang X, Juan, J. Exploring an appropriate method of cervical cancer screening in rural China. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2019;31(7):652-8.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics. *GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
3. World Health Organisation (WHO). Cervical cancer: An NCD we can overcome. https://www.who.int/reproductivehealth/DG_Call-to-Action.pdf Erişim tarihi: 06 Temmuz 2021.
4. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013;103(8):1428-35.
5. Türk Jinekoloji Onkoloji Derneği (TRSGO) <http://www.trsgo.org/menu/157/hpv-asilari> Erişim tarihi: 06.07.2021.
6. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical Microbiol Infect* 2020;26(5):579-583.
7. Kilic D, Guler T, Atigan A, Avsaroglu E, Karakaya Y, Kaleli İ, Kaleli B. Predictors of Human papillomavirus (HPV) persistence after treatment of high grade cervical lesions; does cervical cytology have any prognostic value in primary HPV screening? *Annals of Diagnostic Pathology* 2020;49:151626
8. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology* 2009;384:410–4.
9. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:2–13.
10. Li W, Meng Y, Wang Y, Cheng X, Wang C, Xiao S, et al. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: a retrospective follow-up study. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):345–353.
11. Serati M, Siesto G, Carollo S, Formenti G, Riva C, Cromi A, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(1):86–90.
12. Deivendran S, Marzook KH, Radhakrishna Pillai M. The Role of Inflammation in Cervical Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;816:377–99.

13. Wan F, Miao X, Quraishi I, Kennedy V, Creek KE, Pirisi L. Gene expression changes during HPV-mediated carcinogenesis: A comparison between an in vitro cell model and cervical cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(1):32–40.
14. Foster KR, Schluter J, Coyte KZ, Rakoff-Nahoum S. The evolution of the host microbiome as an ecosystem on a leash. *Nature*. 2017;548(7665):43–51.
15. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–20.
16. Lederberg BJ, McCray AT. 'Ome sweet' omics: A genealogical treasury of words. *Science* 2001;15(7):8.
17. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-23.
18. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, Spinelli M, Mueller M, Kramer BW. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. 2020;11:378.
19. Methé BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. Human Microbiome Project Consortium. 2012;486(7402):215-21.
20. Brubaker L, MS, Wolfe AJ. The Female Urinary Microbiota/Microbiome: Clinical and Research Implications. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(2):e0015
21. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69–75.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–31.
23. Tuğ A, Hancı İH, Balseven A. İnsan genom projesi: Umut mu, kabus mu? *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2002;11:56–7.
24. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(12):6578–83.
25. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*. 2015;113:1–5
26. Güngör SZ, Aygün BK. Üreme Sağlığı ve Probiyotikler. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2019;2(4):123-126.
27. Cénit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim*

Biophys Acta. 2014;1842:1981–92.

28. NIH Human Microbiome Portfolio Analysis Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US national institutes of health, fiscal years 2007-2016. *Microbiome* 2019;7(1):31.

29. Matthew Hoffman. Human Anatomy. Medically Reviewed by Carol DerSarkissian. 2020.

30. Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment—A brief note. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(4):496–503.

31. Faro S. Vajinit Ayırıcı Tanı ve Tedavi. Çev. Ed. Oral E, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2006:13–35.

32. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451-463

33. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1213–1220.

34. Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekologie.* 2018; 83(5):371-379

35. Cribby S, Taylor M, Reid G. Vaginal Microbiota and the Use of Probiotics. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:256490.

36. Vaneechoutte M. The human vaginal microbial community. Review by *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):811-825.

37. Hillier S, Marrazzo J, Holmes KK. Holmes KK, Sparling FP, Stamm WA, et al. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. Bacterial Vaginosis; pp. 737–768.

38. Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2–9.

39. Laniewski P, Cui H, Roe DJ, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Vaginal microbiota, genital inflammation, and neoplasia impact immune checkpoint protein profiles in the cervicovaginal microenvironment. *NPJ Precision Oncology* 2020;4:22

40. Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology* 2021;88:187–197.

41. Cribby S, Taylor M, Reid G. Vaginal Microbiota and the Use of Probiotics. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:256490.

42. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Reviews of*

Infectious Diseases 1990;12(5):856–872.].

43. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Applied and Environmental Microbiology* 2008;74(15):4898–4909

44. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–14.

45. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*. 2010;11:488.

46. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-14.

47. Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2000;2:543–6.

48. Santiago GL, et al. Longitudinal qPCR study of the Dynamics of *L. crispatus*, *L. iners*, *A. vaginae*, (sialidase positive) *G.vaginalis*, and *P. bivia* in the vagina. *PLoS One*. 2012;7(9):e45281.

49. Rosenstein IJ, Morgan DJ, Sheehan M, Lamont RF, Taylor-Robinson D. Bacterial vaginosis in pregnancy: distribution of bacterial species in different gram-stain categories of the vaginal flora. *J Med Microbiol* 1996;45:120–6.

50. Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology* 2021;88:187–197.

51. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji (Kadın hastalıkları). *Üniversal Bilim yayınları*. Birinci baskı, İstanbul, 1996:226-223.

52. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies *Infect Drug Resist* 2020;13:1213–1220.

53. Stefan Miladinov Kovachev. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol* 2020;202(2):323-327.

54. M Kyrgiou, A Mitra, AB Moscicki. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168-182.

55. Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RA, Lorenzi NPC. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology* 2021;88:187–197

56. SS Witkin, IM Linhares. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

<https://doi.org/10.1111/1471-0528.14390> Erişim tarihi: 30 Temmuz 2021.

57. MA Antonio, SE Hawes, SL Hillier. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis* 1999;180(6):1950-6.

58. V Buchta. Vaginal microbiome *Ceska Gynekol.* Winter 2018;83(5):371-379.

59. Wikipedi. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Lactobacillus> Erişim tarihi: 06 Temmuz 2021.

60. Verstraelen H. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol* 2009;9:116.

61. Ojala T, Kankainen M, Castro J, Cerca N, Edelman S, Paulin S, et al. Comparative genomics of *Lactobacillus crispatus* suggests novel mechanisms for the competitive exclusion of *Gardnerella vaginalis*. 2014;15:1070.

62. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis* 2011;11:200.

63. Witkin et al. Influence of Vaginal Bacteria and D- and L-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *mBio.* 2013;4(4):e00460.

64. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains. *Arch Microbiol* 2014;196(9):645-53.

65. W Ya, et al. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2):120.

66 Abdallah A Abdelmaksoud, Vishal N Koparde, Nihar U Sheth, Myrna G Serrano, Abigail L. Glascock, Jennifer M Fettweis, et al. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria *Microbiology.* 2016;162(Pt3):466–475.

67. Deborah Money, MD FRCSC. The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(2):77–79.

68. Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, McGregor JA, Sweet RL. Validity of

the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet and Gyn.* 1996;88:573–576.

69. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology* 1991;29(2):297–301.

70. Bacterial Vaginosis Huma Farid, MD. OB/GYN - Beth Israel Deaconess Medical Center <https://www.buoyhealth.com/learn/bacterial-vaginosis> Erişim Tarihi: 16 Temmuz 2021.

71. Shireen Rafiq, N. Nauman, A. Tariq, S. Jalali. Diagnosis of Bacterial Vaginosis in Females with Vaginal Discharge using Amsel ' s Clinical Criteria and Nugent Scoring. *Journal of Rawalpindi Medical College* 2016;3(19):230-234

72. Wikimedia Commons Dr Graham Beards / Own work https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Normal_and_BV_flora.jpg Erişim tarihi: 16 Temmuz 2021.

73. Swapna Muthusamy, Selvi Elangovan. Comparison of Amsel's Criteria, Nugent Score and Culture for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *National Journal of Laboratory Medicine.* 2016;5(1): 37-40

74. Nikhil Kumar, Beauty Behera, Sai S Sagiri, Kunal Pal, Sirsendu S Ray, Saroj Roy. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment—A brief note. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(4):496–503.

75. David H Martin, MD. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1): 2–9.

76. Anna-Ursula Happel, Brian Kullin, Hoyam Gamielien, Nicole Wentzel, Chambrez Z Zauchenberger, Heather B Jaspán, et al. Exploring potential of vaginal *Lactobacillus* isolates from South African women for enhancing treatment for bacterial vaginosis. *PLoS Pathog.* 2020;16(6):e1008559.

77. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16095-100.

78. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov> Sexually Transmitted Diseases (STDs) Erişim tarihi:30 Temmuz 2021.

79. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. StatPearls Publishing 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/> Erişim tarihi: 06 Temmuz 2021.

80. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of

human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl Med 2003;348(6):518- 527.

81. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000:723:35.

82. Riemer AB, Keskin DB, Zhang G, Handley M, Anderson KS, Brusic V, et al. A conserved E7-derived CTL epitope expressed on human papillomavirus-16 transformed HLA-A2+ human epithelial cancers. J Biol Chem 2010;285(38):29608-22.

83. Yang W, Li C, Han B, Pan J, Li L. Human Papillomavirus Related Head and Neck Cancer: Current Study and Perspective SMGroup China Chapter 2017 Erişim tarihi: 30 Temmuz 2021.

84. Doorbar JJs. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond) . 2006;110(5):525-41.

85. Nubia Muñoz, F Xavier Bosch, Silvia de Sanjosé, Rolando Herrero, Xavier Castellsagué, Keerti V Shah, Peter J F Snijders, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348(6):518-27.

86. Jon K Hathaway. HPV: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Obstet Gynecol. 2012;55(3):671-80.

87. J Thomas Cox. Epidemiology and natural history of HPV. J Fam Pract. 2006;Suppl:3-9.

88. Dorothy Wiley, Emmanuel Masongsong. Human papillomavirus: the burden of infection. Obstet Gynecol Surv 2006;61(6 Suppl 1):S3-14.

89. Bethany A Weaver. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. J Am Osteopath Assoc 2006;106(3 Suppl 1):S2-8.

90. Joe's Cervical Cancer Trust. UK <https://www.jostrust.org.uk/information/cervix/about-the-cervix>. Erişim tarihi: 16 Temmuz 2021.

91. Kenneth J Ryan MD (Author), Ross S Berkowitz MD (Author), Robert L Barbieri MD (Author), Andrea E Dunaif MD (Author). Kistner's Gynecology and Women's Health. 7th ed. Mosby, Inc 1999:95-96.

92. Bieber EJ, Sanfilippo JS. Cervical Neoplasia and Carcinoma. Obstetrics and Gynecology. 7 Ed. Chapter 47 Cambridge University Press 2015:744-754

93. Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. İstanbul:Güneş Kitabevi 2004:145-1163

94. Eurocytology /Lifelong Learning Programme/Cervical cytology. <https://www.eurocytology.eu/en/course/931> Erişim tarihi: 16 Temmuz 2021

95. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CG, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDIA and Africa. *Int J Cancer*. 2004;110(6):907-913.

96. Berek JS, Novak. Berek&Novak Jinekoloji. Yıldırım G, Alpay Türk V, Çev.Ed, 13. Baskı, Nobel Kitabevi 2004:471-505.

97. [ArabicOBGYN.net](http://www.arabicobgyn.net) [Skuamokolumnar bileşke](http://www.arabicobgyn.net) <http://www.arabicobgyn.info/doc/cervix.htm> Erişim tarihi: 16 Temmuz 2021.

98. Kehinde Sharafadeen Okunade. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* . 2020;40(5):602-608.

99. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gomez D, Munoz C, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world: Erişim tarihi:15 Aralık 2016. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.

100. Joel M Palefsky, MD. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. 2018 Jun; 13 <https://www.uptodate.com> tarihi: 02 Temmuz 2021.

101. ALTUN Eren, et al. HPV-DNA Alt Tiplerinin Smear ve Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Korelasyonunun Değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg* 2018;25:472-76.

102. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papilloma virus DNA to cervical- cancer screening. *N Engl J Med*. 2003;348(6):489-490.

103. Yuanyue Li, Tao Yu, Huang Yan, Duanduan Li, Tang Yu, Tao Yuan, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1213–1220.

104. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1048-56.

105. Paul A Cohen, Anjua Jhingran, Ana Oaknin, Lynette Denny. Cervical cancer. *The Lancet* 2019;393(10167):169-182.

106. Andrew W Hahn, David H Spach. Human Papillomavirus Infection. *National STD Curriculum*. 6th Ed. 2018 <https://www.std.uw.edu/go/pathogen-based/hpv/core-concept/all>. Erişim tarihi: 06 Temmuz 2021

107. Usubutun A, Alemany L, Kucukali T, Ayhan A, Yuce K, Sanjose S, et al.

Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28(6):541-8.

108. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2013;382(9895):889-899.

109. Hildesheim A, Schiffman MH, Grovit PE, Class AG, Grerr CE, Zhong T. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994;169:235-40.

110. Plummer M, Smith M, Schiffman M, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007;195:1582.

111. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:513.

112. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res* 2017;179:168-182.

113. Gülçin Alp Avcı, Gülendam Bozdayı. İnsan Papilloma Virüsü. *J Med Sci* 2013; 3(3):136–144.

114. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch* 2000;437:227-33

Tartışma

115. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/kanser-dairesi-baskanligi-kanser-turleri-serviks-kanseri.html> Erişim Tarihi: 16 Temmuz 2021

116. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926-935.

117. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453-459.

118. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A. Human

papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis.* 2009;9:191.

119. Altındış S, Adıgöl MP. Mikrobiyota Çalışmalarında Etik. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;8(3):62-68.

120. Salman T, Varol U, Yıldız İ, Küçükzeybek Y, Alacacioğlu A. Mikrobiyota ve Kanser. *Acta Oncologica Turcica* 2015;48(2):73-78.

121. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121–141.

122. Bauer et al., 1963; Hamada et al., 2002; Macpherson et al., 2001; Mazmanian et al., 2005; Smith et al., 2007; Talham et al., 1999).

123. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014;40(1):128-39

124. Caselli E, D'Accolti M, Santi E, Soffritti I, Conzadori S, Mazzacane S et al. Vaginal Microbiota and Cytokine Microenvironment in HPV Clearance/Persistence in Women Surgically Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia: An Observational Prospective Study. *Observational Study Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:540900.

125. Kumari S, Bhor VM. Association of cervicovaginal dysbiosis mediated HPV infection with cervical intraepithelial neoplasia. *Microb Pathog.* 2021;152:104780.

126. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, Gozdicka-Jozefiak A. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett.* 2018;16(6):7035-7047.

127. Wang W, Ma Y, Li R, Chen X, Wan L, Zhao W. Associations of Cervicovaginal Lactobacilli With High-Risk Human Papillomavirus Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2019;220(8):1243-1254.

128. Kovachev SM. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol.* 2020;202(2):323-327.