

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

**D VİTAMİNİ ALIM ÖYKÜSÜ OLAN VE
OLMAYAN VE SİTOLOJİ SONUCU SERVİKAL
İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ SAPTANAN, HPV
POZİTİF(+) HASTALARDA D VİTAMİNİNİN
SİTOLOJİ, HPV VE METABOLİK DURUMA
ETKİSİ**

DR.SÜMEYRA KOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2019

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

**D VİTAMİNİ ALIM ÖYKÜSÜ OLAN VE
OLMAYAN VE SİTOLOJİ SONUCU SERVİKAL
İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ SAPTANAN, HPV
POZİTİF(+) HASTALARDA D VİTAMİNİNİN
SİTOLOJİ, HPV VE METABOLİK DURUMA
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.SÜMEYRA KOÇ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Turhan USLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana katkıda bulunan tez yöneticim Prof. Dr. Turhan USLU ,Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ömer Erbil DOĞAN ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt , Doç. Dr. R. Emre Okyay, Doç. Dr. H. Bahadır Saatli , Doç Dr. Sefa KURT' ve Yrd. Doç. Dr. Erkan Çağlıyan'a, tüm eğitim ve çalışma hayatım boyunca yanımda olan aileme, tüm doktor arkadaşlarıma, tüm kadın hastalıkları ve doğum çalışanlarına teşekkürlerimle....

Dr. Sümeyra KOÇ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar LİSTESİ	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER	vi
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER.....	8
Servikal İntraepitelyal Neoplazi	8
Patogenez	11
Patogenezdeki Kofaktörler	16
HPV Enfeksiyonundan Korunma	16
ACOG(American College of Obstetricians and Gynecologists) Smear	
Tarama Kriterleri.....	17
Bethesda Sınıflaması	17
ASCUS(Önemi belirsiz atipik skuamoz hücreler)	21
ASC-H(Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonu dışlayamayan	
atipik skuamoz hücreler)	24
LGSIL(Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon).....	28
HGSIL(Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon)	32
Vitamin D.....	35
GEREÇ VE YÖNTEM	47
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKÇA.....	60
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	73
HASTA LİSTESİ.....	74

TABLolar LİSTESİ

TABLO-1 Skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinomda HPV tiplerinin yüzde olarak dağılımı	12
TABLO-2 ASCCP'ye göre ASCUS yönetimi	21
TABLO-3 ASCCP'ye göre 21-24 yaş ASCUS ve LGSIL yönetimi.....	23
TABLO-4 ASCCP'ye göre ASC-H yönetimi	24
TABLO-5 ASCCP'ye göre CIN 2, 3 yönetimi(gebe ve 21-24 yaş hariç).....	25
TABLO-6 ASCCP'ye göre CIN 2, 3 yönetimi(21-24 yaş)	25
TABLO-7 ASCCP'ye göre 21-24 yaş ASC-H ve HGSIL yönetimi	26
TABLO-8 ASCCP'ye göre LGSIL yönetimi	28
TABLO-9 ASCCP'ye göre HGSIL yönetimi.....	32
TABLO-10 Vitamin D seviyelerinin sınıflandırılması.....	41
TABLO-11 Her 2 grubun ek hastalık oranları.....	48
TABLO-12 Her 2 grubun sigara kullanım oranları.....	48
TABLO-13 Her 2 grubun parite oranları.....	49
TABLO-14 Her 2 grubun oral kontraseptif kullanım oranları	50
TABLO-15 Her 2 grubun kronik immunsupresyon oranları	50
TABLO-16 Her 2 grubun operasyon oranları	51
TABLO-17 Her 2 grubun HPV regresyon oranları.....	51
TABLO-18 Her 2 grubun laboratuvar sonuçları ve karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Skuamokolumnar junction.....	8
Şekil-2 Bethesda ve LAST sisteminin sitolojik ve histolojik karşılaştırılması	9
Şekil-3 Sitolojik ve histolojik normal, LGSIL, HGSIL histolojik görüntü karşılaştırılması.....	9
Şekil-4 Normal, CIN 1, CIN 2, CIN 3 displazisine sahip serviksin , servikal smeardeki hücresel değişiklikleri	20
Şekil-5 D vitamini sentez basamakları	44

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ASCCP	: American Society of Colposcopy and Cervical Pathology
ASC	: Atipik Skuamoz Hücreleri
ASCUS	: Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamoz Hücreler
ASC-H	: Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyonu Dışlayamayan Atipik Skuamoz Hücreler
AGC	: Atipik Glandüler Hücreler
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
HGSIL	: Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon
HPV	: Human Papilloma Virus
LEEP	: Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü
LGSIL	: Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon
OKS	: Oral Kontraseptif
TZ	: Transformasyon Zonu
PTH	: Parathormon

ÖZET

Amaç: İnsan papilloma virüsü (HPV) serviks kanseri için birincil nedendir. Daha önceki çalışmalarda D vitamininin HPV enfeksiyonu ve servikal intraepitelyal neoplazi regresyonuna katkısı gösterilmiştir. Ayrıca D vitamininin metabolik etkileri de kanıtlanmıştır. Çalışmamızdaki amaç ASCUS, LGSIL ve smear sonucu benign HPV pozitif sitoloji sonucu olan ve vitamin D eksikliği nedeni ile D vitamini alım öyküsü olan ve olmayan hastalarda HPV regresyonu, glikoz homeostazisi parametreleri, lipid konsantrasyonları, inflamasyonun biyobelirteçleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın başlangıcında hastalar yaş, ek hastalık mevcudiyeti, vücut kitle indeksi, ilk koitus yaşı, sigara kullanımı, parite, oral kontraseptif kullanımı, kronik immunsupresyon, yapılan operasyon durumuna göre karakteristik olarak sınıflandırıldı. D vitamini eksikliği nedeni ile D vitamini kullanımı olan hastalar sistemden saptanıp 6 ay süreyle 300.000 IU oral çözelti içeren D3 vitamini takviyesi alan hastalar belirlendi. 110 hasta çalışmanın başlangıcında değerlendirildi fakat 10 hastanın kontrol muayene sonucu sistemde mevcut olmamasından dolayı çalışmadan çıkarıldı. 100 adet yüksek riskli hpv pozitif hastanın 50 tanesine D vitamini takviyesi alan ve 50 tanesi D vitamini takviyesi almayan olarak 2 gruba ayrıldı. D vitamini takviyesi alan ve almayan hastaların serum D vitamini konsantrasyonlarındaki değişim sistemden belirlendi. Çalışmada 29 adet hpv 16, 4 adet hpv 18, diğer yüksek riskli hpv pozitif olan hasta 67 adet mevcuttu. Smear sonucu olarak 4 adet LGSIL, 4 adet ASCUS ve 92 adet smear sonucu normal olan hasta belirlendi.

Sonuçlar: Hastalar D vitamini eksikliği nedeni ile D vitamini kullanım öyküsü olmayan ve olan olarak 2 gruba ayrıldı. Her 2 grupta 50 hasta mevcuttu. D vitamini alım öyküsü olmayan grubun yaş ortalaması 40,2 ve D vitamini kullanım öyküsü olan grubun yaş ortalaması 40,9'du. Her 2 grubun ek hastalık oranları, sigara, oral kontraseptif kullanımı, operasyon durumu, vücut kitle indeksi, ilk koitus yaşı ortalaması açısından benzerdi. D vitamini kullanım öyküsü olmayan grupta parite oranı daha fazla saptandı. (p:0,016) Kronik immünsuprese olan hasta yoktu. Çalışmamızın bulgularına bakıldığında D vitamini kullanım öyküsü olan grupta HPV regresyonu anlamlı olmamıştır. (p:0,804) D vitaminin metabolik

sonuçları ise D vitamini kullanım öyküsü olan grupta insülin ($p:<0,001$), total kolesterol ($p:0,002$), trigliserit ($p:0,019$) ve CRP($p:<0,001$) değerlerinde anlamlı olarak düşme sağlamıştır.

Tartışma: Çalışmamızın sonucu D vitamini alımı hpv regresyonuna neden olmamakta fakat metabolik etkilere neden olmaktadır. Glukoz homeostasis ve lipid profili üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar ışığında D vitamini vajinal enfeksiyon tedavisinde iyi bir alternatif olabilir fakat servikal intraepitelyal lezyonları geriletme açısından HPV aşısına iyi bir alternatif olamaz. Metabolik etkilere bakarsak D vitamini diabeti , hiperlipidemi ve ateroskleroza önleme veya regresyona katkısı açısından hastalara önerilebilir.

Anahtar kelime:HPV, Pap Smear, D Vitamin

SUMMARY

Objective: Human papilloma virus (HPV) is the primary cause of cervical cancer. In previous studies, the contribution of vitamin D to HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia regression has been shown. Metabolic effects of vitamin D have also been demonstrated. The aim of our study was to evaluate the effects of HPV regression, glucose homeostasis parameters, lipid concentrations, and inflammation on biomarkers in patients with ASCUS, LGSIL and smear results of benign HPV positive cytology and with and without a history of vitamin D deficiency.

Materials and Methods: At the beginning of the study, patients were classified according to age, presence of additional disease, body mass index, age of first coitus, smoking, parity, oral contraceptive use, chronic immunosuppression, and operation status. Patients with vitamin D use due to vitamin D deficiency were identified from the system and patients who received vitamin D3 supplement containing 300.000 IU oral solution for 6 months were identified. 110 patients were evaluated at the beginning of the study, but 10 patients were excluded from the study due to lack of control examination results. Fifty of the 100 high-risk hvp positive patients were divided into two groups as vitamin D supplementation and 50 without vitamin D supplementation. Changes in serum vitamin D concentrations of patients with and without vitamin D supplementation were determined from the system. The study included 29 HPV 16, 4 HPV 18, and 67 other high-risk HPV positive patients. Smears were in 4 LGSIL, 4 ASCUS and 92 smear normal results.

Results: The patients were divided into two groups with and without a history of vitamin D use due to vitamin D deficiency. There were 50 patients in both groups. The mean age of the group without a history of vitamin D intake was 40.2 and the mean age of the group with a history of vitamin D use was 40.9. Disease rates, smoking, oral contraceptive use, operative status, body mass index, and mean age of first coitus were similar in both groups. The rate of parity was higher in the group without a history of vitamin D use. (p:0,016) No patients with chronic immunosuppression. HPV regression was not significant in the group with a history of vitamin D use. (p:0,804) The metabolic results of vitamin D significantly

decreased insulin ($p<0,001$) , total cholesterol ($p:0,002$) , triglyceride ($p:0,019$) and CRP ($p:<0,001$) values in the group with a history of vitamin D use.

Discussion: As a result of our study, vitamin D intake does not cause HPV regression but it causes metabolic effects. It has positive effects on glucose homeostasis and lipid profile. In the light of previous studies, vitamin D may be a good alternative in the treatment of vaginal infection, but it cannot be a good alternative to HPV vaccine in terms of regressing cervical intraepithelial lesions. If we look at the metabolic effects, vitamin D can be recommended to patients in terms of their contribution to prevention or regression of diabetes, hyperlipidemia and atherosclerosis

Key words:HPV, Pap Smear, D Vitamin

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, dünya çapında cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyonlardan biridir. HPV enfeksiyonları genellikle asemptomatik veya geçicidir. Bununla birlikte, bazı kişilerde, özellikle immun sistemi zayıf olanlarda, HPV enfeksiyonu persistans olabilir ve genital siğiller, servikal smear anomalileri, servikal intraepitelyal neoplazi ve serviks kanseri ile sonuçlanabilir. D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkilerinden biri immun sistemi güçlendirip antikanser etkisi yapmaktır.

Çalışmamızda D vitamini alım öyküsü olan kadınlarda HPV ve sitoloji sonucuna etkisini araştırdık.

Vitamin D, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen, yağda çözünen, secosteroid yapıda bir prohormondur. Vücutta çeşitli metabolik değişikliklerle kalsitriol olarak bilinen, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormona dönüşür.

Böbrek dokusu haricinde D vitaminine ait reseptörler; T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda pro-apoptotik, anti-inflamatuar ve immün-modülatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Başlıca D vitamini kaynağı; endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride fotokimyasal olarak 7 dehidrokolesterolden vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir. Diyetle D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Diyetle alınan vitamin D2 ve D3 şilomikronlarla birleşerek lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır.

Vitamin D vücutta birçok yerde görev almaktadır, bunlardan birisi immun sistemdir. Vitamin D, anti-mikrobik peptitlerin ekspresyonunu arttırarak ve T cell aktivasyonu yaparak immun sistemde önemli rol oynar. Bu nedenle, araştırmacılar son zamanlarda düşük D vitamini durumunun HPV için artmış bir riske bağlı olduğunu varsaymışlardır. Bu hipotezi test etmek için araştırmacılar Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES 2003-2006) verilerini inceledi. Araştırmacılar, 2353 cinsel aktif kadın üzerinde çalışmışlar ve HPV 6, 11, 16, 18 üzerine odaklanmıştır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonunun olasılığı, her 10 ng / ml 25 hidroksivitamin D3 değerinde azalma başına % 14 artmıştır. HPV 6, 11, 16, 18 enfeksiyonunun olasılığı, 25 hidroksivitamin D3 değerinin <12 ng/ml olan kadınlarda >30 ng/ml olan kadınlara kıyasla yaklaşık üç katına çıkmıştır. HPV 6, 11, 16, 18 enfeksiyonu olasılığı, 25 hidroksivitamin D3 değerinin 12 -19 ng / ml olan kadınlarda >30 ng/ml olan kadınlara kıyasla iki kattan fazla çıkmıştır. HPV 6, 11, 16, 18 enfeksiyonu olasılığı, 25 hidroksivitamin D3 vitamini değerinin >20 ng /ml olan kadınlarda 20-29 ng /ml olan kadınlara kıyasla iki kattan fazla çıkmıştır. Sonuç olarak çalışma, serum 25 hidroksivitamin D3 seviyeleri ile değerlendirilen D vitamini durumunun, cinsel olarak aktif olan kadınlarda servikovaginal HPV enfeksiyonu prevalansı ile ters olarak ilişkili olduğu hipotezini desteklemiştir **(1)**.

1,25(OH)₂ D₃, kanser hücrelerinde çoğalmayı önleyen en potent inhibitörlerden biridir. D vitamini pankreas hücrelerinden insülin sekresyonunu artırmaktadır. Finlandiya' daki çocuklara bir yaşından başlayarak, erişkinlikte devam eden şekilde, günde 2000 IU 25 hidroksivitamin D₃ verilmesiyle tip 1 DM riski %80 e varan oranda azalmaktadır **(2)**.

Pek çok çalışma vitamin D eksikliği ile diyabet ve glukoz intoleransı arasında ilişki olduğunu göstermektedir. 25 hidroksivitamin D₃ hipovitaminozu prevalansı diabetik hastalarda (%24) kontrol grubundan (%16) daha yüksek görülmüş. Çalışmalardaki pek çok kanıt, tip 1 diyabetin özellikle başlangıç döneminde D vitamini düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir **(3)**.

D vitamini ve kalsiyum desteğinin tip 2 diyabet tedavisi açısından değerlendirilmesi neticesinde, 25 hidroksivitamin D₃ (400-1000 IU/gün) ile birlikte kalsiyum desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının, özellikle

tip 2 DM ve glukoz intoleransı için riskli gruplarda, tip 2 DM için önleyici rol olabileceğini göstermektedir **(4)**.

Vitamin D'nin vasküler etkileri geniş kapsamlı olmakla birlikte düz kas hücre proliferasyonu, inflamasyonu ve trombozun regülasyonunu içerir. Lenfositlerden sitokin salınımını inhibe eder **(5)**. Antienflamatuar etkiyle, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe ederek damar duvarını korur. Aterosklerotik hastalığı suprese eder ve trombogenezi azaltır **(6)**. 25 hidroksivitamin D3 eksikliği, C-reaktif protein ve interlokin 10'u içeren inflamatuvar faktörlerin kan düzeyleri ile ilişkilidir **(7)**.

D vitamini eksikliği yüksek plazma trigliseridleri, yüksek VLDL seviyeleri, bozulmuş insülin metabolizması ile de ilişkilidir **(8)**. Vitamin D etkileri glisemik hemostaz regülasyonunu içerir. Bunun aracılığıyla azalan 25 hidroksivitamin D3 seviyeleri ile insülin sekresyonunun azaldığı haliyle insülin rezistansının arttığı gözlemlenmiştir **(6)**.

Çalışmamızdaki amaç ASCUS, LGSIL ve smear sonucu benign HPV pozitif sitoloji sonucu olan ve vitamin D eksikliği nedeni ile D vitamini alım öyküsü olan ve olmayan hastalarda HPV regresyonu, glikoz homeostazisi parametreleri, lipid konsantrasyonları, inflamasyonun biyobelirteçleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

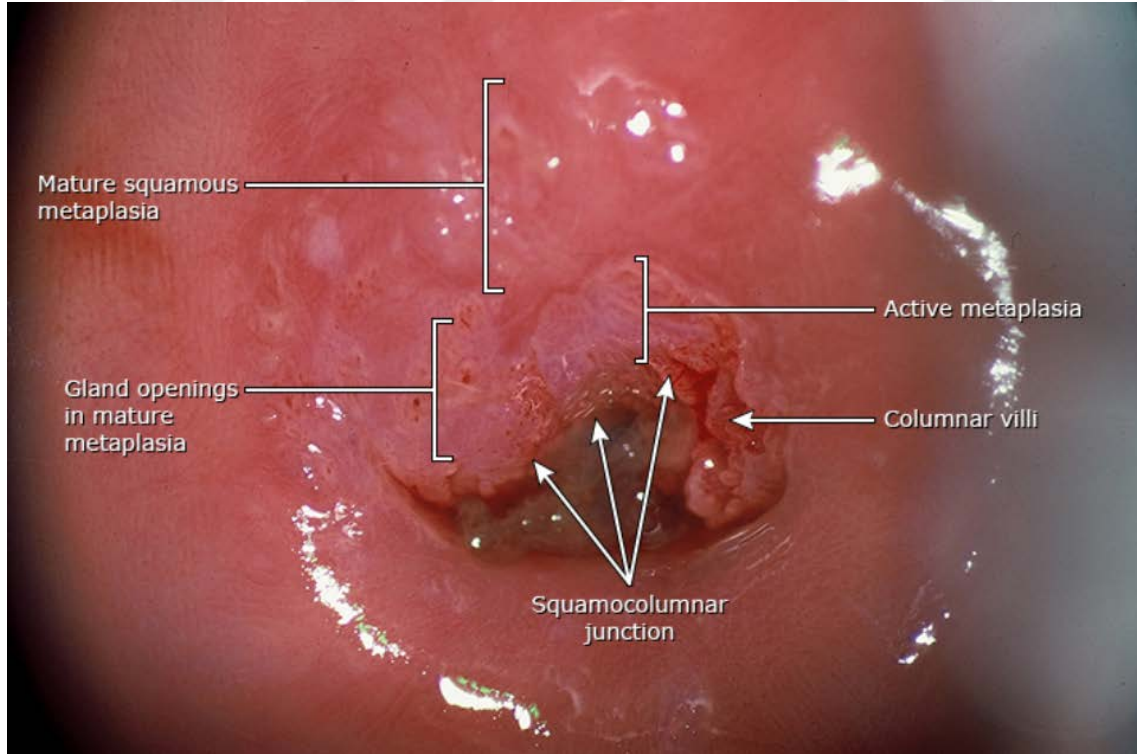
GENEL BİLGİLER

Servikal İntraepitelyal Neoplazi(CIN)

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) serviks uterusinin premalign bir durumudur (10). Ektokerviks (vajinal spekulum muayenesinde görüntülenen serviksin yüzeyi) skuamöz epitel ile kaplıdır ve servikal kanal dahil endoserviks glandüler epitel ile kaplıdır. CIN, skuamöz anormallikleri ifade eder. Glandüler servikal neoplazi, adenokarsinom in situ ve adenokarsinomu içerir.

Serviks kanseri taraması, serviks sitolojisini ve insan papilloma virüsünün (HPV) onkojenik alt tiplerinin test edilmesini içerir. Kolposkopi ve servikal biyopsi ile yapılan tarama testlerinde anormalliklerin izlenmesi, CIN veya rahim ağzı kanseri tanısına neden olur (11).

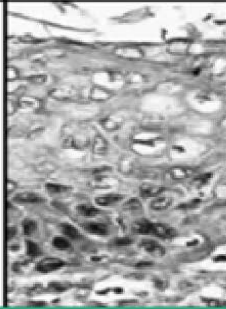
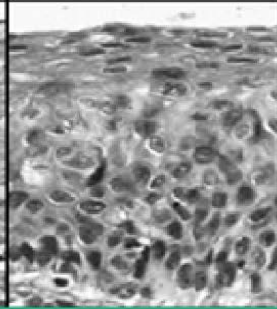
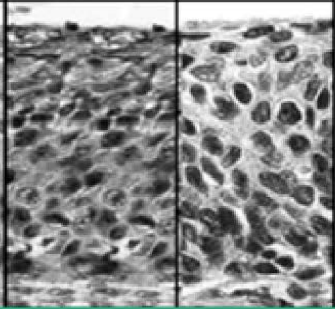
CIN düşük dereceli veya yüksek dereceli olabilir. Düşük dereceli CIN'li kadınlar servikal malignite gelişimi için minimum potansiyele sahipken, yüksek dereceli lezyonları olanlarda maligniteye ilerleme riski yüksektir.



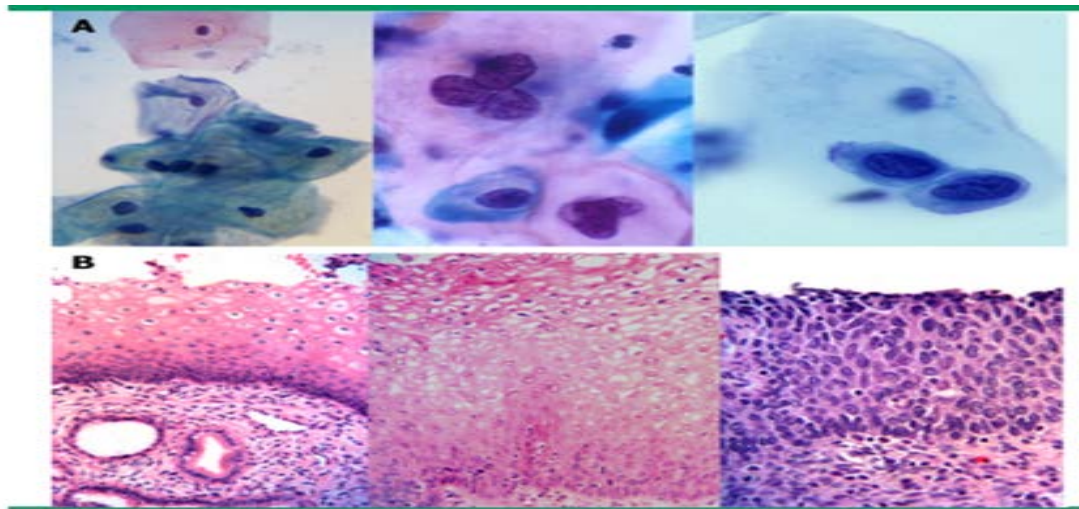
Şekil 1

TERMİNOLOJİ

Servikte premalign yassı skuamöz değişiklikler hafif, orta veya şiddetli servikal displazi olarak tanımlandı. 1988'de Bethesda klasifikasyonu adında yeni bir terminoloji sistemi tanıtıldı, daha sonra 1991 ve 2001'de revize edildi. Bu sistemde, sitolojik (Pap testinde) ve histolojik (biyopside) bulguları için farklı terminoloji kullanıldı (12). Sitolojik bulgular "skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)" ile, histolojik değişiklikler "servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)" ile tanımlanmıştır. CIN terimi üç histolojik dereceye sahiptir.

LAST System ^[1]	sitoloji	LSIL	HSIL		
	histoloji	LSIL	p16 boyaması	HSIL	
Bethesda Classification System ^[2]	sitoloji	LSIL	HSIL		
	histoloji	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
önceki terminoloji		hafif displazi	orta displazi	şiddetli displazi	karsinoma insitu
histolojik görüntü					

Şekil 2



Şekil 3 (sitolojik ve histolojik normal, LGSIL, HGSIL karşılaştırması)

- CIN 1 düşük dereceli bir lezyondur. Epitelin alt üçte birini tutan hafif atipik hücresel değişiklikleri ifade eder. İnsan papilloma virüsü (HPV) sitopatik etkisi (koilositotik atipi) sıklıkla mevcuttur.
- CIN 2 yüksek dereceli bir lezyon olarak kabul edilir. Epitelin bazal üçte ikisine (eski terminoloji orta dereceli displazi olarak adlandırılırdı.) sınırlı olan atipik hücresel değişiklikleri ifade eder.
- CIN 3 yüksek dereceli bir lezyondur. Epitelin üçte ikisinden daha fazlasını veya tam kat tutulumu içeren (eski terminoloji şiddetli displazya veya karsinoma in situ olarak adlandırılırdı.) ciddi atipik hücresel değişiklikleri ifade eder.

CIN 2'nin zayıf tekrarlanabilirliği nedeniyle, CIN 2 ve 3 genellikle birlikte CIN 2,3 olarak sınıflandırılır. 2012 yılında Amerikan Patoloji Koleji ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin(ASCCP) Alt Anogenital Squamous Terminolojisi (LAST) projesi, anogenital sistemin HPV ile ilişkili skuamöz lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terminolojide değişiklikler yayınladı **(13,14)**.

- Önceki terminoloji sistemindeki CIN 1, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL) olarak adlandırılır.
- CIN 2, prekanseröz lezyonları tanımlamak için p16 immun boyamaya göre sınıflandırılır. CIN 2 zayıf tekrarlanabilirliğe sahiptir ve muhtemelen CIN 1 veya 3 olarak adlandırılacak lezyonları içeren heterojen bir karışımdır. P16-negatif olan numunelere LSIL ve p16-pozitif olanlara yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL) denir.
- CIN 3, HSIL olarak adlandırılır.

İNSİDANS

Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanseri taramasından geçen kadınlarda tahmini yıllık insidans CIN 1 için % 4 ve CIN 2,3 için % 5'tir **(28)**. Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak 25 ila 35 yaş arasındaki kadınlarda teşhis edilirken, invaziv

kanser daha yaygın olarak 40 yaşından sonra, tipik olarak yüksek dereceli bir lezyonun teşhisinden 8 ila 13 yıl sonra teşhis edilir.

PATOGENEZ

Human papillomavirüs rolü:Human papilloma virüsü (HPV) servikal prekanser ve kanserin ana etiyolojik ajanıdır. HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, diğer davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik değişkenlerin çoğu HPV enfeksiyonuna bağımlı bulunmuştur ve bağımsız risk faktörleri olarak tutulmamaktadır **(15)**.

HPV enfeksiyonu servikal neoplazinin gelişimi için gereklidir, ancak HPV ile enfekte olmuş kadınların büyük çoğunluğu yüksek dereceli servikal lezyonlar veya kanser geliştirmediklerinden, yalnızca HPV bu lezyonlara neden olmak için yeterli değildir **(16,17)**.

Yüksek dereceli CIN ve rahim ağzı kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktör, HPV'nin alt tipi ve virüsün kalıcılığıdır. Çevresel faktörler (örneğin sigara içmek) ve immünolojik etkiler de rol oynar.

Human papillomavirüs tipleri: 100'den fazla HPV tipi vardır; anogenital epitel için yaklaşık 40 tip spesifiktir ve malign transformasyona neden olma potansiyelleri vardır **(18)**. HPV alt tiplerinin popülasyondaki dağılımı coğrafi bölgelere göre değişmektedir **(16)**. Farklı HPV alt tipleri ile sıralı enfeksiyon ve birden fazla HPV alt tipi ile eşzamanlı enfeksiyon yaygındır **(19,20)**. Bir HPV enfeksiyonu alt tipinin alınması ve bir başka HPV enfeksiyonu alt tipinin temizlenmesi, bağımsız olaylardır.

HPV tipi, enfeksiyonun klinik belirtilerini ve virüsün onkogenik potansiyelini (düşük veya yüksek) belirler.

-yüksek riskli HPV tipleri: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82

- HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler, konakçı genomuna entegre olmaz ve sadece düşük dereceli lezyonlara (CIN 1) ve iyi huylu kondilomatöz genital siğillere neden olur **(21,22,23)**. Genel olarak, HPV 6 ve 11 düşük dereceli lezyonların yüzde 10'unu ve kondilomatous genital siğillerin % 90'ını oluşturur.

- 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri, yüksek dereceli lezyonlarla (CIN 2, 3), persiste lezyonlara ve invaziv kansere ilerleme ile güçlü şekilde ilişkili ve ayrıca düşük dereceli lezyonlarla ilişkili olabilir. HPV 16 ve 18 düşük dereceli lezyonların % 25'ini, yüksek dereceli lezyonların % 50 ila 60'ını ve serviks kanserlerinin % 70'ini oluşturur **(24)**.

Yüksek dereceli lezyonların yüzeyi genellikle yassıdır , ancak kanserler nodüler, ülseratif, egzofitik veya endofitik olabilir.

Yüksek riskli HPV alt tiplerinin onkojenik potansiyelinde ve hatta belirli bir alt tipteki değişkenler arasında bile farklılıklar vardır **(23,25)**. Diğer onkojenik tiplerle karşılaştırıldığında prekanseröz lezyonun ve serviks kanserinin HPV 16 ile daha fazla ilişkisi olduğu düşük dereceli lezyonları olan ve HPV 16 pozitif olan kadınlarla ilgili bir çalışmada gösterilmiştir **(26)**. İki yıllık kümülatif mutlak CIN 3 gelişme riski, HPV 16 enfeksiyonu olan kadınlarda, diğer yüksek riskli alt tipleri içeren kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

HPV, başlıca iki histolojik serviks kanseri tipinde rol oynar: skuamöz hücreli karsinom (serviks kanserlerinin % 69'u) ve adenokarsinom (% 25) **(27)**. Skuamöz kanser ile ilişkili HPV alt tipleri adenokarsinom ile ilişkili olanlardan biraz farklıdır. 30.000'den fazla serviks kanseri ile ilgili uluslararası bir çalışmada HPV alt tiplerinin dağılımı **(28)**:

	HPV	%
Skuamoz hücreli karsinom	HPV 16	59
	HPV 18	13
	HPV 58	5
	HPV 33	5
	HPV 45	4
Adenokarsinom	HPV 16	36
	HPV 18	37
	HPV 45	5
	HPV 31	2
	HPV 33	2

Tablo 1**(28)**

YAŞ VE PERSİSTANS: Servikal HPV enfeksiyonlarının çoğu geçicidir ve genç kadınlarda görülür. Onkojenik HPV alt tipleri ile persiste enfeksiyon, yüksek dereceli servikal lezyonlarının ve serviks kanserinin gelişiminde anahtar faktördür, HPV enfeksiyonu klirensi, CIN regresyonunu öngörür **(29,30,31,32,33,34,35)**.

Yeni HPV enfeksiyonlarının % 50'sinden fazlası 6 ila 18 ay arasında temizlenir ve % 80 ila 90'ı iki ila beş yıl içinde düzelir **(36,37)**. Geçici enfeksiyonlar, yeni tanı almış bir HPV enfeksiyonunun ortalama süresinin 8 ila 13 ay olduğu genç kadınlarda özellikle yaygındır **(38)**. HPV negatif olan ve daha öncesinde HPV pozitif saptanan kadınların, virüsü vücutlarından gerçekten temizledikleri veya virüsü etkin olmayan veya düşük seviyeli bir durumda tutup tutmadıkları açık değildir.

HPV'nin yaş dağılımı, 14 ila 59 yaşları arasındaki kadınlarda yapılan çalışmaya göre (n = 1921); genel prevalans % 26,8 olarak saptandı **(39)**. HPV'nin yaş grubuna göre saptanma oranı: 14 ila 19 yaş (% 24,5), 20 ila 24 yaş (% 33,8), 25 ila 29 yaş (% 27,4), 30 ila 39 yıl (% 27,5), 40 ila 49 yaş (% 25,2) ve 50 ila 59 yaş (% 19,6) olarak belirlendi.

HPV'nin persiste etmesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Persiste bir HPV enfeksiyonu değişken olarak en az 6 ila 12 ay boyunca mevcut olan bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. HPV servikte ne kadar uzun süre kalırsa, CIN gelişimi için risk o kadar artar. Prospektif bir kohort çalışmasında, 12 aydan uzun süren yüksek onkojenik HPV enfeksiyonu olan hastaların % 21'inde CIN 2 gelişti veya 30 aylık takip süresinde lezyonda ilerleme belirlendi **(26)**. Bununla birlikte, CIN gelişen kadınlarda genellikle lezyon temizlenir. CIN 2 gelişen 13 ile 24 yaş arasındaki kadınların analizinde, % 38'inde bir yılda, % 63'inde 2 yılda ve % 68'inde 3 yılda gerileme belirlendi **(24)**.

Persistans olasılığı birkaç faktörle ilgilidir:

- İleri yaş - yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının yüzde 50'si 55 yaşından büyük kadınlarda, % 25'i 20 yaş altındaki kadınlarda kalıcılık oranıyla devam eder **(24)**.
- Enfeksiyonun süresi - Bir HPV enfeksiyonu ne kadar uzun sürerse persiste olma ihtimali o kadar artmaktadır. ASCUS-LSIL Triyaj Çalışmasında (ALTS), en az 18

ay boyunca gözlemlenen enfeksiyonların % 65'i altı ay daha devam ederken, yeni gözlenen HPV enfeksiyonlarının % 37'si altı ay devam etmektedir **(20)**.

- Yüksek onkojenik HPV alt tipi - Yüksek onkojenik riskli HPV alt tiplerinin, düşük onkojenik tiplerden daha uzun süre persiste etmesi olasıdır.

Viral enfeksiyon veya HPV aşısının uygulanmasından sonra, bir konakçı immün tepkisi gelişir. Papillomavirüslere immünolojik cevap hala tam olarak anlaşılmamıştır; bununla birlikte, yeterli bir antikor tepkisi genellikle aynı viral tipin reenfeksiyonunu önler.

SEKSÜEL GEÇİŞ: HPV cinsel temas yoluyla bulaşır. Serviks kanseri ve öncül lezyonları cinsel ilişkide bulunmayan kadınlarda neredeyse yoktur **(41)**.

Serviksin veya alt genital traktın HPV enfeksiyonu asemptomatiktir ve sadece genital siğiller veya neoplastik lezyonlar gelişirse klinik olarak görülür.

TRANSFORMASYON ZONU: Serviksin transformasyon zonu, HPV'nin onkojenik alt tipleri ile enfekte olarak karsinogenetik lezyonların meydana geldiği bölge olarak kabul edilir.

"Transformasyon zonu" ve "squamokolumnar junction" terimleri literatürde birbirlerinin yerine sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, bunlar iki ayrı terminolojilerdir. Squamokolumnar junction, ektoserviksin skuamöz epitelinin endoserviksin glandüler epitelini karşıladığı alandır. Servikal transformasyon zonu, bir kadının yaşamı boyunca dinamik bir metaplazi alanıdır ve histolojik olarak, glandüler epitelin, skuamöz epitel ile yer değiştirdiği alandır. Bu nedenle, squamokolumnar junction transformasyon zonun bir parçasıdır, ancak transformasyon zonu sadece squamokolumnar junctiondan daha büyük bir alan içermektedir.

Bazı veriler, kanserojen HPV ile ilişkili CIN ve serviks kanserinin primer bölgesinin, bütün transformasyon bölgesi olmadığını, ancak squamokolumnar junctionda yer alan küçük bir küboidal hücre popülasyonu olduğunu göstermektedir **(42)**. Bu hücre grubu, skuamöz ve glandüler yüksek dereceli CIN ve karsinomlarda bulunan benzer bir gen ekspresyon profiline sahiptir.

MOLEKÜLER MEKANİZMA: Serviksin veya alt genital traktın HPV enfeksiyonu asemptomatiktir ve sadece genital siğiller veya neoplastik lezyonlar gelişirse klinik olarak belirgindir.

Akut HPV enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilecek klinik senaryolar şunlardır:

- Latent enfeksiyon-Fiziksel, sitolojik veya histolojik bulgular olmadan meydana gelen enfeksiyon. Bu, enfekte kadınların % 90'ından fazlasında meydana gelen HPV enfeksiyonunun en yaygın klinik sekeldir.
- Aktif enfeksiyon-HPV'nin vejetatif replikasyona uğradığı fakat genomla bütünleşemediği enfeksiyon.

Aktif olarak çoğalan HPV virüsü nükleer genişleme, multinükleasyon, hiperkromazi ve perinükleer sitoplazmik halolar gibi karakteristik hücresel değişiklikler yapar **(43)**. Ortalama olarak, bu değişiklikler kadına ilk bulaştıktan iki ila sekiz ay sonra meydana gelir. Sitolojik bulgular ayrıca düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (LGSIL) ve belirsiz öneme sahip atipik skuamöz hücrelerin (ASC-US) sitolojik özellikleridir. Bu nedenle, LGSIL ve HPV-pozitif ASC-US, aktif HPV enfeksiyonunun sitolojik belirtileri olarak kabul edilebilir.

Enfeksiyonun gerilemesi, sitolojik değişikliklerin gerilemesiyle ilişkilidir. Enfeksiyonda gerileme HPV antikorlarının oluşumu, makrofaj, natural killer hücrelerin ve CD4 + T lenfositlerin aktif olmasıyla ilgili görünmektedir. Çoğu kadında, immün yanıt baskındır, bu nedenle enfeksiyon gizli kalır veya hızlı bir şekilde baskılanır; ancak, bu süreçte antikorların gelişmesi aylar alabilir veya hiç gelişmeyebilir.

HPV'nin insan genomuna entegre olduğu neoplastik sürecin klinik belirtileri yüksek dereceli lezyonları ve kanseri içerir. Bu işlem akut enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkar.

HPV epitelyotropiktir; epitel enfekte olduğunda virüs ya sitoplazmada kalabilir ya da konakçı genomuna entegre edilebilir. HPV, epizomal bütünleşmemiş bir durumda kaldığında, sonuç düşük dereceli bir lezyondur. Virüs insan genomuna entegre olduğunda, yüksek dereceli lezyonlar ve kanser gelişebilir **(44)**.

Enfeksiyondan sonraki erken evrelerde önemli bir faktör, konağın bağışıklık sistemi tarafından belirlenen onkogenik HPV tiplerine duyarlılığıdır **(45)**. Konak genomuna viral entegrasyon, E1 ve E2 open reading frame'in bozulmasına neden olur ve bu nedenle, bu onkoproteinlerin aşırı ekspresyonu ile E6 ve E7'nin transkripsiyonel düzenlemesinin kaybıyla sonuçlanır. HPV E6 proteini, p53'e bağlanır ve p53'ün hücresel bozulmasını indüklerken, E7, transkripsiyon faktörü

E2F'nin ayrışmasına ve hücre döngüsü ilerlemesinin teşvik edilmesine neden olan retinoblastoma proteini (Rb) ile etkileşime girer **(46)**. Bu iki ana tümör baskılayıcı genin, p53 ve Rb'nin devre dışı bırakılmasının, HPV tarafından indüklenen hücre transformasyonu ve enfekte hücrelerin ölümsüzleştirilmesi için merkezi olduğu düşünülmektedir. Hücre dışı E7'nin varlığı servikal endotel hücrelerini aktive eder, interlökin 6 ve 8'in aşırı üretimi ile sonuçlanır, kanserin % 80'inden fazlasında ve CIN 2,3'ün ilerlemesinde rolü olan iki sitokindir **(47)**.

PATOGENEZDEKİ KOFAKTÖRLER

-İmmunosupresyon

-Sigara

-HPV ilişkili seksüel geçişli enfeksiyonlar :

- herpes simpleks (HSV 1 ve HSV 2), clamidya trochamatosıs, neisseria gonore, sifiliz (treponema pallidum), HIV, sitomegalivirüs, molluscum contagiosum, genital ülser hastalıkları (şankroid, granüloma inguinale, lenfogranuloma venerum)

-Oral kontraseptif ilaçlar

HPV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA

Primer korunma: CIN'in önlenmesinde birincil yaklaşım, onkojenik insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonuna karşı aşılama dır.

Sekonder korunma: Sekonder korunma CIN lezyonundan ziyade serviks kanserine yöneliktir. CIN lezyonu olan kadınlar için malign hastalığa ilerlemenin önlenmesi için uygun izleme ve tedavi kullanılır.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) smear tarama kriterleri (2003) (48)

1-Hayatı boyunca herhangi bir dönemde veya halen seksüel aktif olan veya 21 yaşına gelmiş olan tüm kadınlar yıllık pelvik muayene ve Pap testi yaptırmalıdır.

2-30 yaş üstü ve 3'den fazla ardışık yıllık normal pelvik muayene ve Pap testi sonrasında, düşük risk gurubu kadınlarda (HIV pozitifliği, intrauterin DES ile karşılaşma ve immün yetmezlik olmaması) hekimin değerlendirmesi uyarınca kontroller daha uzun aralarla yapılabilir

- a. HIV pozitifliği varsa ilk yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda 1 kez
- b. Geçmişte CIN 2 veya 3 nedeniyle tedavi veya servikal kanser varsa yılda 1 kez
- c. Daha önceki smear sonuçları negatif olan hastanın şimdiki smear testinde endoservikal hücreler görülememiş veya kan hücreleri ile kontamine olmuş ise yılda bir kez taramaya devam edilmelidir.

3-Total histerektomi geçirmiş ve HGSIL anamnezi olmayan kadınlar taramadan çıkartılabilir.

- a. Histerektomi geçirmiş, ancak HGSIL anamnezi olan kadınlar, 3 kez yıllık smear sonucu negatif olarak saptandıktan sonra taramadan çıkartılabilir
- b. Histerektomi geçirmiş ve daha öncesinde HGSIL nedeniyle tedavi alıp, 3 kez yıllık smear sonucu negatif olarak saptanmış olan kadınlar taramadan çıkartılabilir

BETHESDA 2014 (49)

ÖRNEK/SPESMEN TÜRÜ

- Konvansiyonel
- Pap Smear
- Diğer

ÖRNEK/SPESMENİN YETERLİLİĞİ

- Değerlendirme için yeterli
(Endoservikal veya transformasyon zonunun varlığı veya yokluğu ya da kısmi kan veya inflamasyon varlığı)
- Değerlendirme için yetersiz (nedenini belirtiniz.
- Örnek reddedildi veya işleme alınmadı (nedenini belirtiniz)
- Örnek işleme alındı ve değerlendirildi fakat epiteliyal anormalliklerin değerlendirilebilmesi için yeterli bulunmadı.

GENEL SINIFLAMA (isteğe bağlı)

- İntraepitelyal Lezyon veya Malignite için Negatif
- Epitelyal hücre anomalisi (Yorum/sonuca Bakınız)
- Diğer (Yorum/sonuca Bakınız)

YORUM/SONUÇ

- İntraepitelyal Lezyon veya Malignite Negatif
- Non-neoplastik Bulgular

➤ Non-neoplastik hücresel değişiklikler

- Skuamöz metaplazi
- Keratotik değişiklikler
- Tubal metaplazi
- Atrofi
- Gebelikle ilgili değişiklikler

➤ Reaktif hücresel değişiklikler

- İnflamasyon (tipik onarım dahil)
- Lenfosittik (foliküler) servisit
- Radyasyon
- Rahim içi kontraseptif araç (RİA)
- Histerektomi sonrası glandüler hücreler

-Organizmalar

Trichomonas Vaginalis

Morfolojik olarak Candida ile uyumlu fungal organizma

Bakteriyel Vaginozisi düşündüren flora değişikliği

Morfolojik olarak Actinomyces türleri ile uyumlu bakteriler

Herpes Simpleks virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler

Cytomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler

-Diğer

Endometrial hücreler (45 yaşında bir kadında)

("skuamöz intraepitelyal lezyon negatif" varsa ayrıca belirtin)

-Epitel Hücre Anomalileri

➤ **Skuamöz Hücre**

- Atipik skuamöz hücreler:

Önemi belirlenemeyen (ASC-US)

HGSIL göz ardı edilemez (ASC-H)

- Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LGSIL)
(HPV/Hafif Displazi/CIN I)
- Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL) (Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN II/CIN III)
- Skuamöz hücreli karsinom

➤ **Glandüler hücre**

- Atipik :

Endoservikal hücreler

Endometrial hücreler

Glandüler hücreler (AGC)

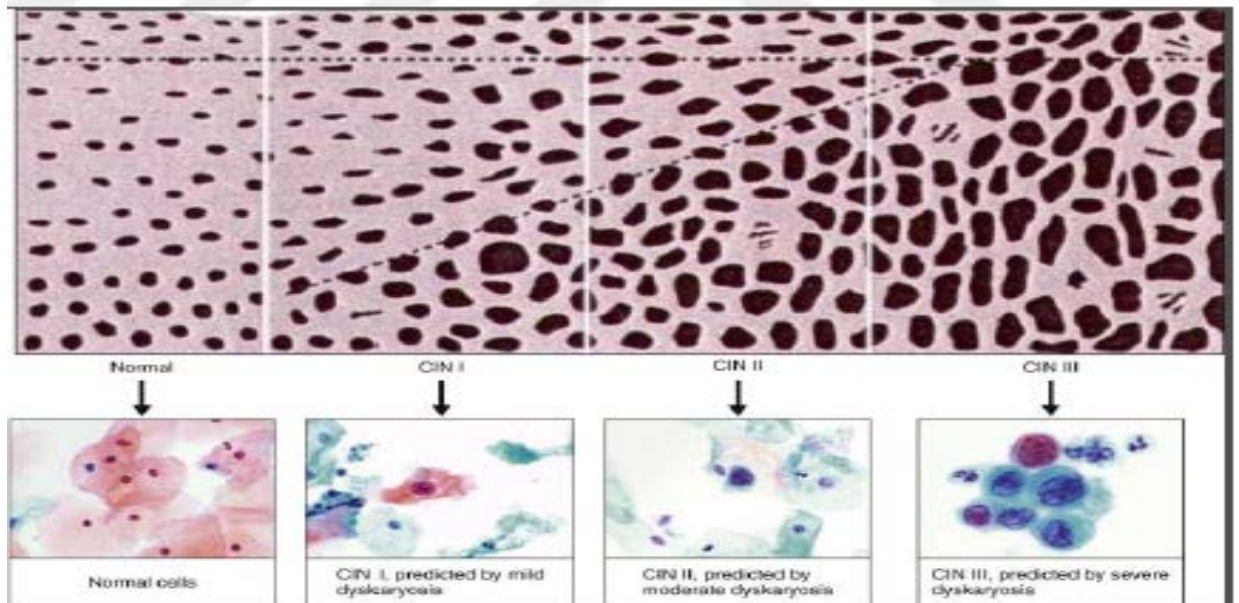
- Atipik :

Endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine

Glandüler hücreler,daha çok neoplazi lehine

- Endoservikal insitu adenokarsinom
- Adenokarsinom (Endoservikal/ Endometrial /Ekstrauterin Spesifiye edilemeyen (NOS))

➤ Diğer Malign tümörler



Şekil 4(Normal, CIN 1, CIN 2, CIN3 displazisine sahip serviksin, servikal smeardeki hücresel değişiklikleri)

Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler(ASC-US) / Atipik Skuamöz Hücreler-Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Dışlanamıyor(ASC-H)

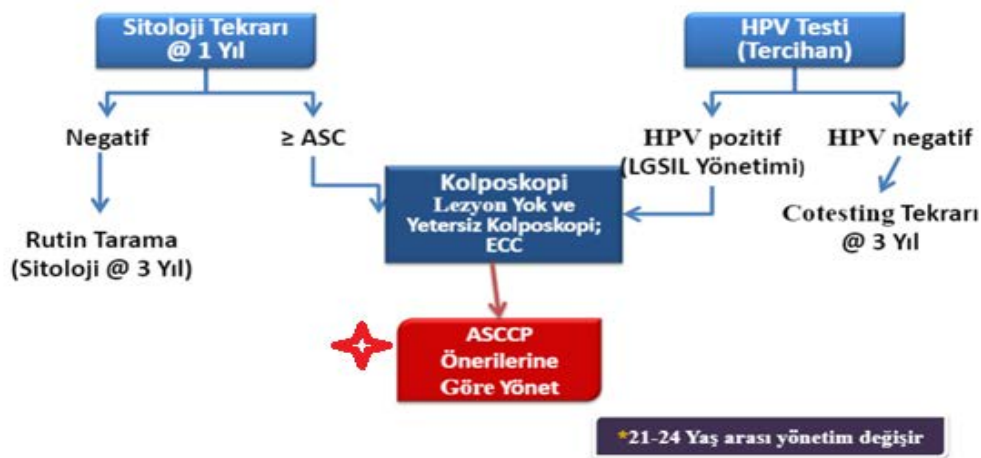
Servikal sitoloji sonuçlarının rapor edilmesine yönelik mevcut terminoloji, normal hücrelerden farklı olan ancak premalign bir hastalık için kriterleri karşılamayan atipik skuamöz hücrelerin (ASC) kategorisini içerir (skuamöz intraepitelyal neoplazi [SIL]). ASC , ASC-US "belirsiz önem taşıyan" veya ASC-H "yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun (HSIL) dışlanamayan" olarak

sınıflandırılabilir. Bir ASC-H bulgusu, ASC-US'dan belirgin bir şekilde yüksek premalign hastalık ve serviks kanseri riski ile ilişkilidir.

Kotest: Hem servikal sitoloji (Pap testi) hem de HPV testinin birlikte kullanılması

Refleks HPV testi: Sadece sitoloji sonuçları ASC-US olduğunda sitoloji örneği alındıktan sonra HPV testi yapılır.

ASC-US Yönetimi



Gebelik yok ve Lezyon Yok	ECC
Yapılır	
Yetersiz Kolposkopi	ECC
Yapılır	
Yeterli Kolposkopi ve Lezyon var	ECC
Yapılabilir	



Improving Lives Through the Prevention & Treatment
of Anogenital & HPV-Related Diseases

Tablo 2

25 yaş ve üstü kadınlar: 25 yaş ve üstü kadınlarda (ASC-US) iki yoldan biriyle yönetilir **(50,51)**.

1)Human papillomavirüs (HPV) testi: Tercih edilen strateji HPV testini gerçekleştirmektir. Bu çoğu kurumda refleks testi olarak gerçekleştirilir. ASC-US sitolojisi ile birlikte HPV sonuçları aşağıdaki şekilde yönetilir:

-HPV negatif: Üç yıl içinde servikal sitoloji ve HPV testi ile birlikte kotest tekrarı

-HPV pozitif: Kolposkopi yapılmalı.

2) Alternatif olarak, servikal sitoloji yılda bir tekrar edilebilir ve sonuçlar aşağıdaki gibi yönetilebilir:

-Negatif sitoloji: Hasta rutin taramaya devam edebilir.

- ASC-US veya daha şiddetli bir anormal sitoloji (ASC-H, LGSIL, HGSIL, atipik glandüler hücreler) - Kolposkopi yapılmalıdır.

Kolposkopi yapılırsa, lezyonu olmayan ve yetersiz kolposkopisi olanlarda endoservikal örnekleme tercih edilir; diğer kadınlarda da yapılabilir. ASC-US'ta sitolojik bulgu ve kolposkopik görsel bulgulara dayanarak tanısal bir eksizyonel prosedür (servikal konizasyon) izin verilmez.

-HPV ve smear tekrarı: HPV triyajı, serviks kanseri riskini daha da değerlendirmek için serviks sitolojisine ek olarak HPV testinin kullanılmasıdır. HPV testinin uygulanmasından önce, Pap testinin tekrarlanması ASC-US için standart bir yaklaşımdır.

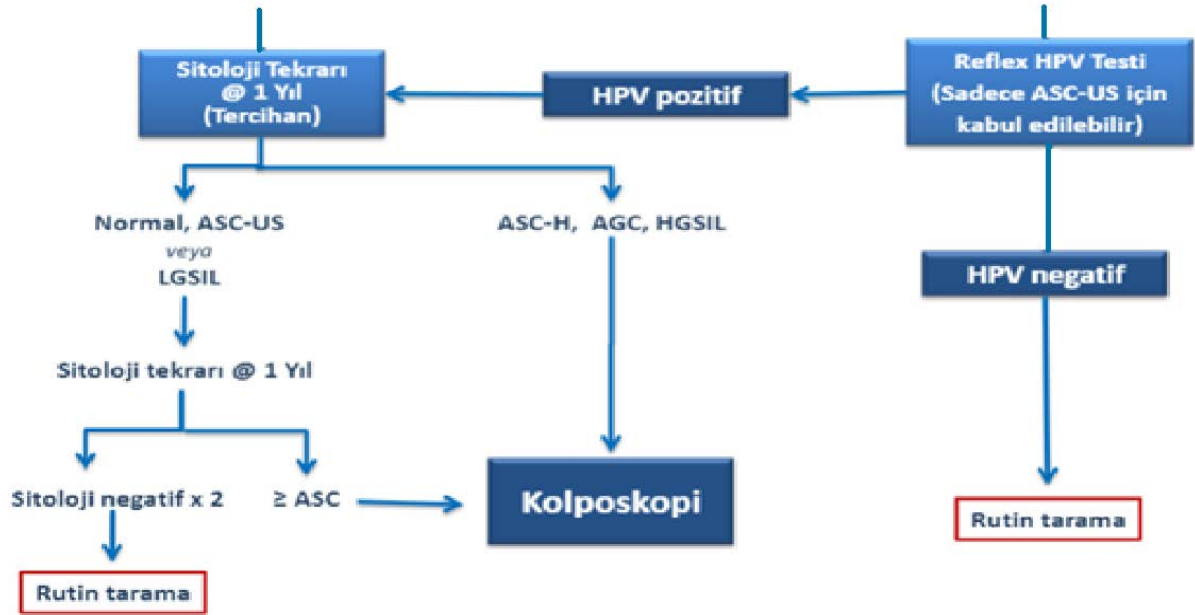
ASC-US sitoloji sonuçlarının triyajı için bir başka seçenek de HPV genotiplemesi yapmaktır. HPV testinin sonuçları, yüksek riskli HPV tiplerinin herhangi biri için pozitif veya negatif olarak rapor edilir. En yüksek serviks kanseri riski HPV 16 ve HPV 18 ile ilişkilidir. ASC-US'u değerlendirmek için HPV genotiplemesinin kullanılması önerilmiştir, ancak 16 ve 18 dışındaki yüksek riskli HPV tipleri, CIN 3 veya daha ciddi hastalık riski (CIN 3+) ile en az yüzde 5 oranında ilişkilidir ve dolayısıyla kolposkopi yapılabilir. Fakat HPV genotiplemesi, pozitif bir HPV testinin yönetimde bir değişikliğe yol açmayacak (52).

PERSİSTE HPV POZİTİF ASCUS: Persiste HPV pozitif ASC-US ve negatif kolposkopisi olan hastalar klinik bir sorun teşkil etmektedir. Persiste HPV enfeksiyonu olan kadınlar, geçici enfeksiyonu olanlardan daha fazla servikal neoplazi riski altındadır. Bu kadınlara yıllık kolposkopi gerektirir. HPV enfeksiyonu çoğu hastada geçicidir, ancak bazı hastalarda kalıcı enfeksiyon olabilir. Persiste HPV pozitif ASC-US ve negatif kolposkopisi olan hastalarda, bir lezyonun kaçırılmadığından emin olmak önemlidir. Endoservikal örnekleme düşünülmelidir.

PERSİSTE HPV NEGATİF ASCUS: Persiste HPV negatif ASC-US büyük olasılıkla inflamasyon veya atrofi nedeniyledir. Bu tür kadınlar postkoital veya

anormal uterin kanama semptomları yoksa ve pelvik muayenenin normal olması durumunda her üç yılda bir HPV / servikal sitoloji ile takip edilebilir.

ASC-US veya LGSIL Yaş 21 – 24



Improving Lives Through the Prevention & Treatment
of Anogenital & HPV-Related Diseases

Tablo 3

21-24 YAŞ KADINLAR: Bu popülasyonda anormal sitoloji sonuçları şiddetli veya kalıcı ise kolposkopi önerilir ve HPV testi daha az güvenilirdir. Bunun nedeni serviks kanseri riskinin bu hasta popülasyonunda düşük olmasıdır. Bu hasta popülasyonunda HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden geriler (53,54,55,56,57). Ek olarak, bu hasta popülasyonunda HPV enfeksiyonu oranı yüksektir. ASC-US sitolojisi olan 21 ila 24 yaş arasındaki kadınlarda HPV testi sonuçlarının yorumlanmasındaki güçlük ve lezyonlarda çoğunlukla gerileme nedeniyle, refleks HPV testinden ziyade 12 ay içinde sitolojiyi tekrarlamayı tercih ediliyor.

ASC-US sitolojisine sahip bu yaş grubundaki kadınlar iki yoldan biriyle yönetilebilir:

1)12 ayda bir sitoloji tekrarı:

-sitoloji negatif, ASCUS, LGSIL :12 ayda bir sitoloji tekrarı önerilir. Sitolojinin tekrarı negatifse, 12 ay içinde tekrarlanmalıdır ve tekrar negatifse, hasta rutin taramaya geri dönebilir. Sitolojinin tekrarı ASC-US veya daha şiddetli bir lezyon ise, kolposkopi yapılmalıdır.

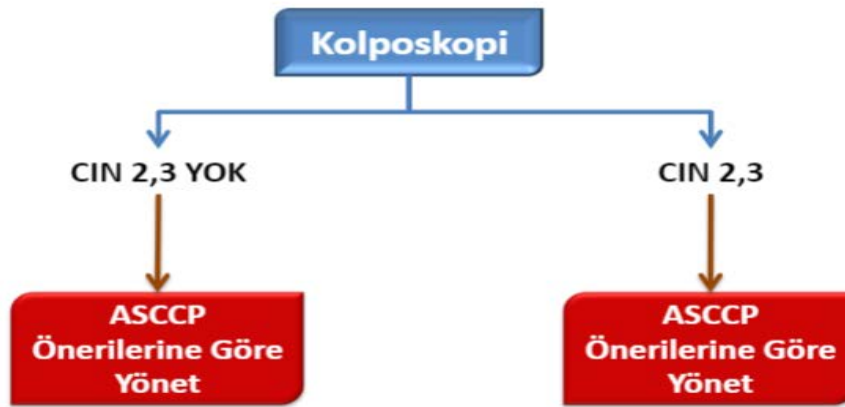
-ASC-H, HGSIL, AGC : Kolposkopi yapılmalı.

2)Alternatif HPV testi yapılabilir.

-HPV pozitif: Bir yıl içinde sitolojiyi tekrarlayın ve daha sonra yukarıda açıklanan şekilde bu yaş grubu için tercih edilen tekrar sitoloji yaklaşımıyla aynı şekilde izleyin.

-HPV negatif: Rutin taramaya devam edilmeli.

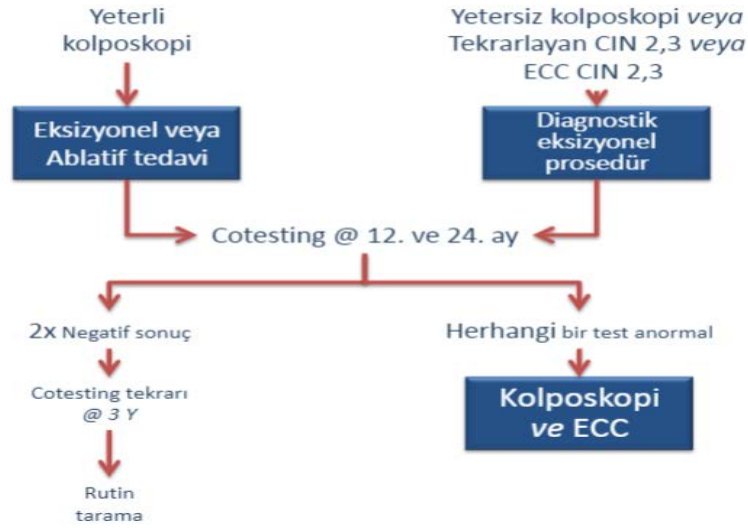
ASC-H Yönetimi



Improving Lives Through the Prevention & Treatment of Anogenital & HPV-Related Diseases

Tablo 4

CIN 2,3 Yönetimi (Gebe ve 21-24 Yaş Hariç)



Improving Lives Through the Prevention & Treatment of Anogenital & HPV-Related Diseases

Tablo 5

CIN 2,3 Yönetimi (21-24 Yaş)

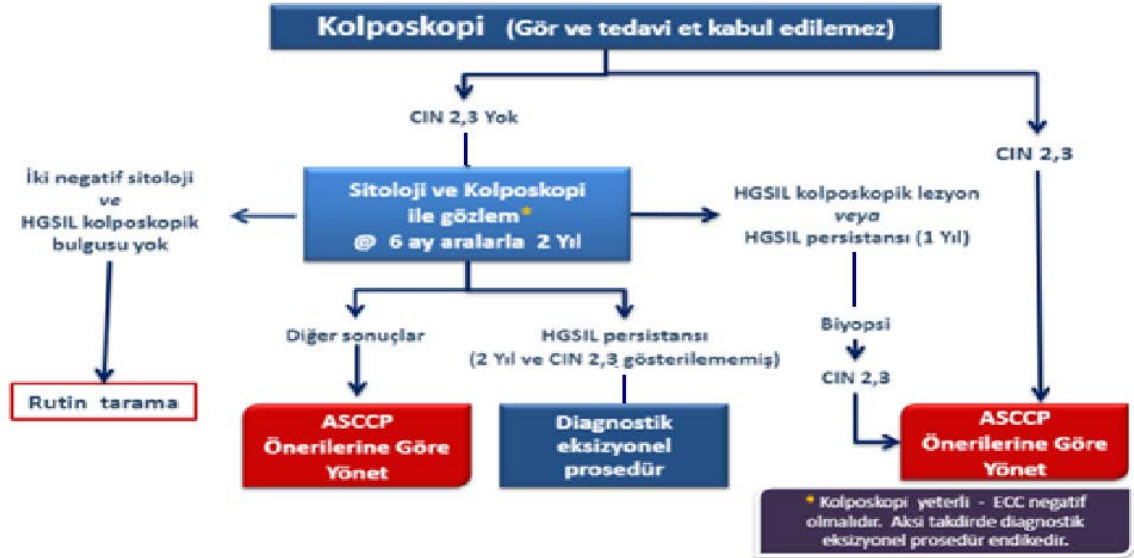


Improving Lives Through the Prevention & Treatment of Anogenital & HPV-Related Diseases

Tablo 6

Kolposkopi yapılmalı. Human papilloma virüsü (HPV) testi gerekli değildir, çünkü ASC-H'li kadınlar yüksek oranda HPV enfeksiyonuna sahiptir ve sonuçlar yönetimi etkilemez (58). Negatif bir kolposkopi, yeterli bir kolposkopinin yapılmasını gerektirir; kolposkopi yetersizse (squamocolumnar junction ve transformasyon zonu tam olarak görünmüyorsa), endoservikal küretaj düşünülmelidir. Negatif bir kolposkopi ve / veya negatif endoservikal küretaj elde edilemezse, tanı eksizyonel bir prosedür uygulanmalıdır.

ASC – H ve HGSIL Yaş 21 – 24



Tablo 7

21-24 YAŞ KADINLAR: Kolposkopi yapılmalı. Negatif bir kolposkopi, yeterli bir kolposkopinin yapılmasını gerektirir; Kolposkopi yetersizse (skvamokolumnar junction ve transformasyon zonu tamamen görselleştirilemezse), endoservikal küretaj düşünülmelidir. Negatif bir kolposkopi ve / veya negatif endoservikal küretaj elde edilemezse, tanı eksizyonel bir prosedür uygulanmalıdır.

GEBE KADINLAR: Gebelik ile ilgili fizyolojik ve anatomik değişiklikler, daha fazla metaplastik hücre üretilmesine neden olur ve reaktif değişiklikler ve inflamasyon, bu popülasyonda atipik skuamöz hücrelerin değerlendirmesini daha zorlaştırır. ASCUS gebe olmayan kadınlarla aynı şekilde yönetilir. Bunun istisnaları:

- Küret ile endoservikal örnekleme ve endometrial örnekleme yapılmamalıdır, çünkü gebeliği bozma riski vardır; Bununla birlikte, endoservikal kanal bir sitobrush ile hafifçe örneklenebilir.

- Kolposkopi postpartum altı haftaya kadar ertelenebilir.

- Kolposkopi yapılırsa, servikal biyopsi ancak yüksek dereceli görünen bir lezyon mevcutsa yapılmalıdır. CIN 2 teşhis edilmezse veya şüphelenilmezse doğum sonrası takip yapılabilir.

Gebelik sırasında immatür skuamöz metaplazideki önemli bir artış durumu ASC-H'İ taklit edebilir. Ayrıca, kolposkopik bulgular güvenilir olmayabilir. ASC-H'li gebe kadınlar kolposkopi ile değerlendirilmeli ve bu hasta postpartum olana kadar ertelenmemelidir. Servikal biyopsi ancak yüksek dereceli bir lezyondan şüpheleniliyorsa yapılmalıdır.

POSTMENAPOZAL KADINLAR: Postmenapozal kadınlar, premenopozal kadınlarla aynı şekilde yönetilir, önemli bir istisna dışında **(50)**. 65 yaşında bir kadının serviks kanseri tarama öyküsü, taramanın kesilip kesilmeyeceğini belirlemek için gözden geçirilmelidir. 65 yaş ve üstü kadınlarda, negatif bir insan papilloma virüs testi ile birlikte ASC-US saptanması anormal olarak değerlendirilmelidir. Bu sonuca sahip kadınlar, HPV ve sitoloji kotesti ile bir yılda tekrar değerlendirilmelidir. HPV testi mevcut değilse, sitoloji tekrarı önerilir.

Menopoz sonrası bir kadında ASC-US ve negatif HPV varsa, iki olasılık vardır:

-Atrofik değişiklikler: Bu hastalarda kısa süreli vajinal östrojen kremini kullanımı sonrası Pap testini tekrarlamak önerilir.

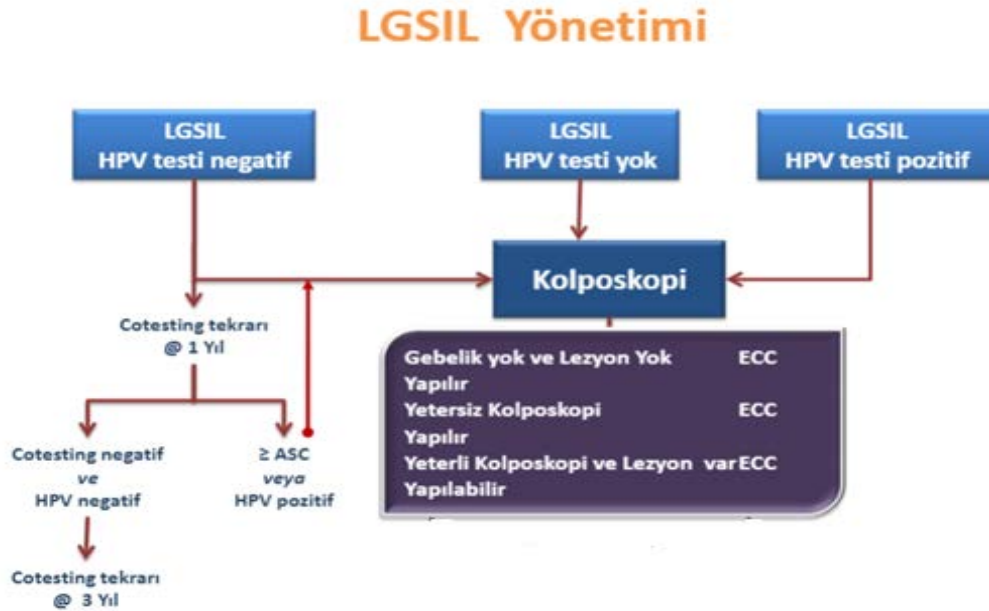
-Üst genital trakt hastalığı: ASC-US, vajinal östrojen ile tedaviden sonra devam ederse anormal hücreler endometriyum, tüpler veya yumurtalıklardan kaynaklanabilir **(59)**.

ADOLESAN: Serviks kanseri taramasına 21 yaşında başlanması gerektiği American College of Obstetricians and Gynecologists, United States Preventive Services Task Force, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Cancer Society, and American Society for Clinical Pathology klavuzlarında belirtilmiştir. Adölesanlar istenmeden taranırsa, anormal sonuçların yönetimi 21 ila 24 yaş arasındaki kadınlar için öneriler takip edilmelidir.

21 ila 24 yaşları arasındaki kadınlarda olduğu gibi, HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden gerilemektedir (60,61).

İMMUNSUPRESYON: HIV enfeksiyonu da dahil olmak üzere immünoşüpresif koşullara sahip kadınlarda serviks kanseri tarama anormallikleri (sitoloji veya HPV testi), immün yetmezliği olan kadınlarla aynı şekilde yönetilmelidir (50).

Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LGSIL):



Tablo 8

25 YAŞ VE ÜZERİ KADINLAR: 25 yaş ve üstü kadınlarda servikal sitolojide düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (LGSIL) tedavisi, hastanın yüksek riskli insan papillomavirüsü (HPV) testine tabi tutulup tutulmadığına bağlıdır (50). Bu yaş grubundaki kadınlar rahim ağzı kanseri tarama stratejileri açısından iki farklı popülasyondan oluşmaktadır. Profesyonel kuruluşlar, 25 ila 29 yaşları arasındaki kadınların yalnızca sitoloji ile taranmasını, 30 yaş ve üstü kadınların sitoloji ve HPV kotesti ile taranmasını önerir. Bu nedenle, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP), tarama sırasında bir HPV testi

yapılmış olsa bile, 25 ila 29 yaş arasındaki kadınların HPV sonuçlarına dayanarak yönetilmemesini tercih etmektedir.

30 yaş ve üzeri kadınlar:

-HPV negatif: Tercih edilen yaklaşım, HPV ve servikal sitoloji kotestinin bir yıl içinde tekrarlanmasıdır. Kotest sonuçları hem normal sitoloji hem de HPV negatif ise kotest üç yıl içinde tekrarlanmalıdır. Kotest sonuçları pozitif sitoloji (ASC-US veya daha ciddi bir lezyon) veya HPV pozitif ise, kolposkopi yapılmalıdır.

Alternatif olarak, kolposkopi HPV-negatif LGSIL'nin bulunmasının ardından doğrudan yapılabilir.

-HPV pozitif: Kolposkopi yapılmalıdır.

-HPV sonucu bilinmiyorsa: Kolposkopi yapılmalıdır. Bu, başlangıçta yalnızca sitolojiyle taranan kadınlar için geçerlidir, tipik olarak HPV testinin mevcut olmaması nedeniyle.

25-29 yaş: Kolposkopi yapılmalıdır. Bu yaş grubundaki tüm kadınlar için tercih edilen yönetim HPV testi negatif olsa bile budur.

HPV TESTİNİN ROLÜ

30 YAŞ VE ÜZERİ KADINLAR: HPV triyajına rağmen, LGSIL'li kadınların çoğu kolposkopi gerektirecektir. Bunun nedeni, LGSIL'li kadınların çoğunluğunun, yaşına bakılmaksızın HPV pozitif olmasıdır. Bu, genç kadınlarda HPV enfeksiyonu ile ilişkili olması muhtemel olan ASC-US sitolojisinin aksinedir.

25-29 YAŞ: 25 ila 29 yaşları arasındaki (ve 21 ila 24 yaşları arasındaki) kadınlar, HPV enfeksiyonu prevalansının yüksek olmasına karşın, servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden geriler ve serviks kanseri riski düşüktür **(60,61)**. Bu yaş grubunda önerilen rahim ağzı kanseri taraması HPV testi olmadan sadece sitolojiden oluşur. Bu hasta popülasyonunda HPV test sonuçlarının yorumlanmasındaki zorluk göz önüne alındığında, istem dışı olarak HPV için test edilmiş ve HPV negatif olan LGSIL'li 25 ila 29 yaş arasındaki kadınlar için, yalnızca sitoloji sonuçlarına dayanarak yönetimi önerilir.

21-24 YAŞ: ; LGSIL sitolojisi olan tüm kadınlar için kolposkopiye tavsiye eden önceki konsensüs kılavuzlarına kıyasla artık sadece anormal sonuçlar şiddetli veya rekürren ise kolposkopi tavsiye edilir **(62)**. Bunun nedeni serviks kanseri riskinin düşük olması ve bu hasta popülasyonunda geçici HPV enfeksiyonu

oranının yüksek olmasıdır. Bundan dolayı bu hasta popülasyonunda önerilen serviks kanseri taraması, HPV testi olmadan, sadece sitolojidir. Benzer şekilde, LGSIL sitolojisinin takibi sadece sitolojiye dayanmalıdır.

Bu yaş grubundaki LGSIL'li hastalar bir yıl içinde tekrar sitoloji ile değerlendirilmelidir (refleks HPV testinin kullanımı LGSIL değil sadece ASC-US için bir seçenektir) Sonuçlar aşağıdaki şekilde yönetilir:

-sitoloji negatif, ASCUS, LGSIL : Sitoloji tekrarı 12 ayda bir yapılmalıdır. Sitoloji negatifse, 12 ay içinde tekrarlanmalıdır ve tekrar negatifse hasta rutin taramaya geri dönebilir. Sitoloji ASC-US veya daha ciddi bir anormal lezyon ise kolposkopi yapılmalıdır.

-ASC-H, AGC:kolposkopi yapılmalıdır.

GEBE KADINLAR:Kolposkopi yapılmalıdır **(50,51)**. Gebe kadınların yönetim ilkeleri aşağıdakileri içerir:

Gebelik sırasında kolposkopi tercih edilen seçenektir. Alternatif olarak, kolposkopi postpartum altı hafta kadar ertelenebilir. CIN 2,3 bulunmazsa, hastanın doğum sonrası izlem yapması gerekir.

Gebelik sırasında kolposkopi yapılırsa:

-Küretle endometriyal örnekleme ile endoservikal örnekleme yapılmamalıdır, çünkü gebeliği bozma riski vardır; Bununla birlikte, endoservikal kanal bir sitobrush ile hafifçe örneklenebilir.

-Servikal biyopsi ancak yüksek dereceli görünen bir lezyon mevcutsa yapılmalıdır.

-Yaşları 21 ile 24 arasında olan gebe kadınlar, bu yaş grubundaki gebe olmayan kadınlarla aynı şekilde yönetilmelidir.

POSTMENAPOZAL KADINLAR: Menopoz sonrası kadınların LGSIL değerlendirmesi için üç seçeneği var **(50,51)**.

-Refleks HPV testi: HPV pozitifse kolposkopi yapılmalıdır. HPV negatif ise sitoloji 12 ay içinde tekrarlanmalıdır. Art arda iki test için sitoloji negatifse, hasta rutin taramaya devam edebilir.

-Alternatif olarak hasta 6 ve 12 ay sonra sitoloji tekrarı ile izlenebilir. Tekrarlanan sitoloji bir anormallik gösteriyorsa (ASC-US veya daha şiddetli lezyon),

kolposkopi yapılmalı. Eğer iki ardışık test için sitoloji negatifse, hasta rutin taramaya devam edebilir.

-Direk kolposkopi yapılabilir.

LGSIL'li genç kadınların aksine, LGSIL'li menopoz sonrası kadınlarda HPV için bir test yapılması bu popülasyondaki HPV enfeksiyonunun düşük prevalansı nedeniyle kolposkopiye triyaj için faydalıdır **(63,64,65)**.

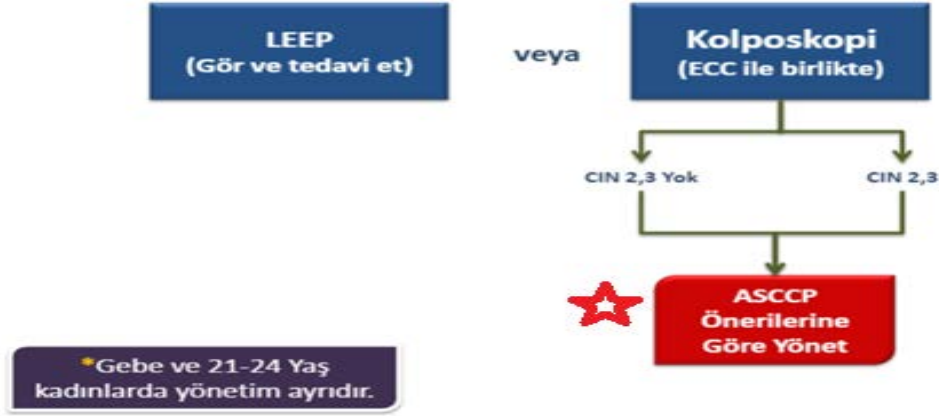
ADOLESAN: American College of Obstetricians and Gynecologists, United States Preventive Services Task Force, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), American Cancer Society, and American Society for Clinical Pathology klavuzlarına göre servikal kanser taraması 21 yaşında başlamalıdır. Adölesanların istenmeden taranması durumunda, anormal sonuçların yönetimi 21 ila 24 yaş arası kadınlar için öneriler takip edilmelidir.

21 ila 24 yaşları arasındaki kadınlarda olduğu gibi, HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden gerilemektedir **(60,61)**.

İMMUNSUPRESYON: HIV enfeksiyonu da dahil olmak üzere immünosüpresif koşullara sahip kadınlarda serviks kanseri tarama anormallikleri (sitoloji veya HPV testi), immün yetmezliği olan kadınlarla aynı şekilde yönetilmelidir **(50)**.

Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (HGSIL):

HGSIL Yönetimi



★ Bu bilgi tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.



Improving Lives Through the Prevention & Treatment of Anogenital & HPV-Related Diseases

Tablo 9

25 YAŞ VE ÜZERİ KADINLAR: İki izleme seçeneği var (50,51).

-Kolposkopi

-Alternatif olarak elektro cerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) yapılabilir. Kolposkopi yapılmadan LEEP, 21 ila 24 yaş arası kadınlarda ve gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu seçenek tanı ve tedavi sağlar. Bununla birlikte, serviksin tanısız eksizyonel prosedürleri bazı obstetrik komplikasyon riskini artırabilir. Bu nedenle, klinisyenler bu seçeneği fertilitatesini tamamlamış olan kadınlarda kullanmalıdır. Ayrıca, eğer kolposkopi yapılmamışsa servikal ablasyon işlemi yapılmamalıdır.

HGSIL'li kadınların çoğu, yüksek riskli human papilloma virüsü (HPV) tipleri pozitif ve HPV negatif olanlar için bile serviks kanser riski yüksektir, bu nedenle, HPV testiyle HSIL bulgusunun triyajı önerilmemektedir. Kolposkopi yapılırsa endoservikal örnekleme yapılmalıdır. Kolposkopik muayenenin yetersiz olması durumunda, gebelik hariç, tanısız eksizyonel prosedür uygulanmalıdır.

Negatif bir kolposkopi, kolposkopinin yeterli olmasını ve endoservikal kürtaj yapılmasını gerektirir.

Yeterli kolposkopi yapılan 21 ila 24 yaş arası kadınlarda tanı için eksizyonel biyopsi obstetrik komplikasyon riski ve bu hasta popülasyonunda düşük serviks kanseri riskine bağlı olarak önerilmemektedir.

Bu yaş grubundaki servikal sitolojide HGSIL'in değerlendirilmesi için öneriler ASC-H ile aynıdır.

GEBELİK: Servikal sitolojide yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonları (HGSIL) olan gebelerin kolposkopi ile değerlendirilmesi gerekir **(50,51)**. Gebe kadınların yönetim ilkeleri aşağıdakileri içerir:

Diagnostik eksizyonel prosedür yapılmamalıdır.

Gebelik sırasında kolposkopi yapıldığında:

-Küret ve endometriyal örnekleme ve endoservikal örnekleme yapılmamalıdır, çünkü gebeliği bozma riski vardır. Bununla birlikte, endoservikal kanal bir sitobrush ile hafifçe örneklenebilir.

- Servikal biyopsi ancak kanser açısından yüksek riskli veya şüpheli görünen bir lezyon varsa yapılmalıdır.

-Muayene tatmin edici değilse, kolposkopinin 6 ila 12 hafta sonra tekrarlanması, tüm skuamokolumnar junction görselleştirilmesine izin vermelidir.

- Gebe kadınlarda mikroinvaziv veya invaziv servikal kanser düşündüren bir biyopsi, jinekolojik onkolog ve maternal-fetal tıp uzmanıyla tanışal ve tedavi planlaması için konsültasyon gerektirir.

Herhangi bir invaziv kanser kanıtı olmadan, her 12 haftada bir kolposkopik ve sitolojik muayeneler yapılması kabul edilebilir. Biyopsi, yalnızca lezyonların kolposkopide daha kötü görünmesi ve / veya sitolojinin invazif serviks kanserine işaret ettiği durumlarda önerilmektedir. Değerlendirmeyi ertelemek postpartum altı haftaya kadar mümkündür **(50,51)**.

Doğum şekli obstetrik faktörlere dayanmaktadır; CIN 2,3 sezaryen doğum için bir endike değildir.

POSTMENAPOZAL KADINLAR: Servikal sitolojide HGSIL saptanan menopoza sonrası kadınlar, 25 yaş ve üstü diğer kadınlarla aynı şekilde yönetilir.

ADOLESAN: American College of Obstetricians and Gynecologists, United States Preventive Services Task Force, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), American Cancer Society, and American Society for Clinical Pathology klavuzlarına göre servikal kanser taraması 21 yaşında başlamalıdır. Adölesanların istenmeden taranması durumunda, anormal sonuçların yönetimi 21 ila 24 yaş arası kadınlar için öneriler takip edilmelidir. 21 ila 24 yaşları arasındaki kadınlarda olduğu gibi, HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla kendiliğinden gerilemektedir **(61,62)**.

İMMUNSUPRESYON: HIV enfeksiyonu da dahil olmak üzere immünosüpresif koşullara sahip kadınlarda serviks kanseri tarama anormallikleri (sitoloji veya HPV testi), immün yetmezliği olan kadınlarla aynı şekilde yönetilmelidir **(50)**.



VİTAMİN D

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Doğal olarak çok az sayıda besin D vitamini içerir , bu nedenle dermal sentez, vitaminin ana doğal kaynağıdır. Diyet veya dermal sentezden elde edilen D Vitamini biyolojik olarak etkin değildir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. D Vitamini karaciğerde enzimatik olarak D vitaminin ana dolaşım şekli olan 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) 'ye, daha sonra da böbrekte D vitamini aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüştürülür.

D vitamini ve metabolitleri, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması ile ilişkileri nedeniyle önemli bir klinik role sahiptir. Şiddetli D vitamini eksikliğinden dolayı raşitizm (çocuklar) ve osteomalazi (yetişkinler), düşük güneşe maruz kalan popülasyonlar ve malabsorptif sendromlar dışında, artık nadirdir. Düşük serum 25 (OH) D ile ölçüldüğü gibi subklinik D vitamini eksikliği çok yaygındır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES) 2005-2006 arasında yetişkin katılımcıların yüzde 41,6'sının (≥ 20 yaş) 20 ng / mL'nin (50 nmol / L) altında 25 (OH) D düzeyi vardı. D vitamini eksikliğinin bu derecesi osteoporoz gelişimine ve yaşlı erişkinlerde artmış kırık ve düşme riskine katkıda bulunabilir (66). D vitamini ayrıca diğer birçok hücresel işlevi de düzenleyebilir.

D Vitamini veya kalsiferol genel bir terimdir ve dört halkalı bir kolesterol compounduna sahip olan bir grup lipitte çözünür bileşiktir. 25 hidroksivitamin D (25 [OH] D), D vitamini için ana dolaşım şeklidir. İki ila üç haftalık bir yarı ömre sahiptir. Kemikte ve bağırsakta aktiviteye sahiptir, ancak D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D kadar güçlü değildir, 1,25-dihidroksivitamin D'nin yarı ömrü yaklaşık dört ila altı saattir. 1,25-dihidroksivitamin D, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler. Çekirdekli hücrelerde eksprese edilen tek bir D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla işlev görüyordur. Reseptör, sınıf II steroid hormon reseptörünün bir üyesidir ve retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilişkilidir (67). En önemli biyolojik etkisi, enterosit farklılaşmasını ve kalsiyumun bağırsak emilimini arttırmaktadır. Diğer etkiler arasında bağırsak fosfat emiliminin daha az uyarılması, paratiroid bezinden paratiroid hormonunun (PTH) salınmasının

doğrudan baskılanması, osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesi ve PTH kaynaklı osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonu sayılabilir.

D Vitamin Kaynakları

Doğal olarak çok az sayıda besin D vitamini içerir ; dermal sentez, vitaminin ana doğal kaynağıdır. Previtamin D3, güneş ışığında ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma sırasında 7-dehidrokolesterolden ciltte nonenzimatik olarak sentezlenir. Previtamin D3, D3 vitamini (kolekalsiferol) oluşturmak için sıcaklığa bağlı yeniden düzenlemeye tabi tutulur. Bu sistem aşırı derecede verimlidir ve kolların ve yüzün kısa süreli maruz kalmasının günde 200 ıu yutulmasıyla eşdeğer olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, oral D vitamini takviyesinin güneş ışığına eşdeğer bir miktar elde etmek için gereken günlük maruz kalma süresinin bireysel olarak tahmin edilmesi zordur ve cilt tipine, enlemine, mevsimine ve günün saatine göre değişir **(68,69)**. Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalması, önleyici D3 ve D3 vitaminlerinin aktif olmayan metabolitlere (lumisterol; taşıstrol; 5,6-transvitamin D; ve suprasterol 1 ve 2) foto-çevrimi nedeniyle toksik miktarda D3 vitamini üretmez. Ayrıca güneş ışığı melanin üretimine neden olur ve bu da ciltteki D3 vitamini üretimini azaltır.

Bununla birlikte, oral D vitamini takviyesinin güneş ışığına eşdeğer bir miktar elde etmek için gereken günlük maruz kalma süresinin bireysel olarak tahmin edilmesi zordur ve cilt tipine, enlemine, mevsimine ve günün saatine göre değişir **(68,69)**. Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalması, toksik miktarda D3 vitamini üretmez D3 vitaminlerinin aktif olmayan metabolitlere foto-çevrimi nedeniyle (lumisterol; taşıstrol; 5,6-transvitamin D; ve suprasterol 1 ve 2) dönüşümünü sağlar **(70)**. Ayrıca güneş ışığı melanin üretimine neden olur ve bu da ciltteki D3 vitamini üretimini azaltır.

Bebekler, engelli insanlar ve daha yaşlı yetişkinler güneşe maruz kalmada yetersiz kalabilirken, 70 yaşından büyüklerin derileri de D vitaminini etkili bir şekilde dönüştürmez. Ek olarak, kuzey enlemlerinde, özellikle kış aylarında D vitamini dönüştürmek için yeterli radyasyon yoktur. Bu nedenlerden dolayı Amerika Birleşik Devletleri'nde süt, bebek maması, kahvaltı gevrekleri ve diğer bazı gıdalar, bitkilerde bulunan ergosterol radyasyonundan, küf ergotundan ve planktondan elde edilen sentetik D2 (ergokalsiferol) D3 ile birlikte takviye edilir.

Dünyanın diğer bölgelerinde, tahıl ve ekmek ürünleri genellikle D vitamini ile takviye edilmektedir.

ABSORBSİYON

Diyetteki D vitamini miçellere dahil edilir, enterositler tarafından absorbe edilir ve sonra şilomikronlara paketlenir. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, kistik fibroz, kısa bağırsak sendromu ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ emilim bozukluğu ile ilişkili bozukluklar düşük serum 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) seviyeleri ile ilişkilidir.

METABOLİZMA

Diyet veya dermal sentezden çıkan D vitamini biyolojik olarak etkin değildir ve karaciğerde ve böbrekte aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. D vitaminin 2 formu vardır: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 sentezinde ilk basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır. D vitamini, gıdalardan; vitamin D2 (ergokalsiferol) ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve daha az derecede yumurtada bulunur. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25OHD) oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25OHD, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alpha-1- hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25OHD üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar.

KARACİĞER: D vitamini karaciğere gider, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır ve sürekli ve endojen olarak sentezlenen D3 vitamini metabolize edildiği şilomikronlar ve lipoproteinlerle birlikte taşınır (71). Hepatik enzim 25-hidroksilaz, D vitamini molekülünün 25 pozisyonunda bir hidroksil grubu yerleştirir, bu da 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D, kalsidiol) oluşumuna yol açar. 25-hidroksivitamin D2, D vitamini bağlayıcı proteine 25-hidroksivitamin D3'ten daha düşük bir afiniteyle bağlanır. Dolayısıyla, 25-hidroksivitamin D2, 25-hidroksivitamin D3'ten daha kısa bir yarı ömre sahiptir ve D2 vitamini ile tedavi serum toplam 25 (OH) D seviyelerini D3 vitamini kadar verimli bir şekilde arttıramayabilir.

BÖBREK: Karaciğer tarafından üretilen 25-hidroksivitamin D2 ve D3 dolaşıma girer ve böbreğe gider, yine D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır. Bu protein, D vitamini ve tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlanma yerine sahiptir. Toplam dolaşımdaki bağlanma bölgelerinin sadece % 3 ila 5'i normal olarak işgal edilir; Sonuç olarak, bu protein nefrotik sendromda olduğu gibi idrarda çok miktarda kayıp olmadıkça D vitamini metabolizmasında hızı sınırlandırmamaktadır. Renal tübülde, filtrelenmiş 25 (OH) D-D vitamini bağlayıcı protein kompleksinin hücrelere girmesi, reseptör aracılı endositozla kolaylaştırılır. Birbiri ardına koşullu olarak çalışan en az iki protein bu sürece dahil olur: cubilin ve megalin (72) Renal proksimal tübülde eksprese edilen Cubilin ve megalin, hücre dışı ligandların alımını kolaylaştıran multiligand reseptörleridir. Bu proteinlerden herhangi birinin eksikliği, idrarda ve en azından deneysel modellerde 1,25-dihidroksivitamin D eksikliği ve kemik hastalığında 25 (OH) D atılımının artmasıyla sonuçlanır (72,73).

Tübüler hücrede, D vitamini bağlayıcı proteinden 25 (OH) D salınır. Renal tübüler hücreler, 25 (OH) D'yi hidroksilatlayabilen iki enzim, 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) içerir. Her iki enzim de P450 sisteminin üyesidir. D vitamini eksikliği bulunan hayvanlarda yapılan çalışmalar proksimal tübülün önemli bir sentez bölgesi olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, normal insan böbreğindeki çalışmalar, distal nefronun, D vitamini yeterliliği koşulları altında 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunun baskın bölgesi olduğunu göstermektedir. 1-alfa-hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, cilt, vasküler, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dahil ekstrarenal bölgelerde de eksprese

edilir **(74,75)**. 1,25-dihidroksivitamin D'nin ekstrarenal sentezinin en çok bilinen örneği sarkoid gibi granüloamatöz hastalığı olan hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. 1,25-dihidroksivitamin D'nin paratiroid hormonu (PTH) bağımsız ekstrarenal üretimi aktive edilmiş makrofajlarla akciğer ve lenf düğümlerinde meydana gelir.

Plazma 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonu, hem 25 (OH) D'nin mevcudiyetinin hem de 1-alfa-hidroksilaz ve 24-alfa-hidroksilaz enzimlerinin aktivitelerinin bir fonksiyonudur. Renal 1-alfa-hidroksilaz enzimi öncelikle aşağıdaki faktörlerle düzenlenir **(71,72,73)**.

-PTH

-serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu

-fibroblast growth faktör 23 (FGF23)

Artmış PTH salgılanması (genellikle plazma kalsiyum konsantrasyonundaki bir düşmeye bağlı olarak) ve hipofosfatemi, enzimi uyarır ve 1,25 dihidroksivitamin D üretimini artırır. 1,25 dihidroksivitamin D, sırayla, 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin negatif feedback düzenlemesini sağlayarak PTH'nin sentezini ve salgılanmasını inhibe eder. 1,25-dihidroksivitamin D sentezi ayrıca hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörleri (VDR'ler) tarafından modüle edilebilir; Bu reseptörlerin downregülasyonu D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

FGF23, renal proksimal tübül içindeki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlandırarak ve aynı anda 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu ve 24, 25-dihidroksivitamin D (inaktif bir metabolit) üretimini artırarak, 1,25-dihidroksivitamin D'nin renal üretimini inhibe eder **(76)**. 1,25-dihidroksivitamin D, bir fosfatürik hormon olan FGF23'ü uyarır ve bir feedback döngüsü yaratır. Deneysel veriler FGF23'ün, fosfatın homeostazını koruyarak 1,25-dihidroksivitamin D tarafından indüklenen gastrointestinal fosfat yeniden emilimini azalttığını ve böylelikle fosfatın emilimini azalttığını göstermektedir **(77)**.

Hem 1,25-dihidroksivitamin D hem de 25 (OH) D, 24-hidroksilaz ile hidroksilasyon ile kısmen degrade olur **(71,72,73)**. 24-hidroksilaz geninin aktivitesi 1,25-dihidroksivitamin D ile artar, bu nedenle kendi inaktivasyonunu artırır ve PTH ile azalır, böylece daha aktif hormonun oluşmasını sağlar.

GEREKSİNİMLER

Yeterli Alım

2010 yılında Tıp Enstitüsü (IOM), kalsiyum ve D vitamini için diyet alımına ilişkin bir rapor yayınladı **(78)**. 1-18 yaş arası çocuklar ve 70 yaşından büyük yetişkinler için D vitamini için Önerilen Diyet İzni (RDA) günlük 600 İU (15 mcg) , 71 yaşından sonra günlük 800 İU (20 mcg)'dır **(78)**. Hamile ve laktasyondaki anneler için günde 600 İU (15 mcg) önerir. Alım diyet veya D vitamini takviyesi olarak sağlanabilir. D vitamini alımı, düzenli olarak etkili güneş ışığına maruz kalmayan yaşlı erişkinlerde genellikle düşüktür. Bu nedenle, yaşlı yetişkinler için günlük 600 ila 800 İU D vitamini takviyesi öneririz. Kapalı alanlarda ve diğer yüksek risk gruplarında olan yaşlı insanlar, daha düşük serum 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) konsantrasyonlarına sahip olabilir ve daha yüksek D vitamini gerektirebilir.

12 aya kadar bebekler için tahmini yeterli alım günlük 400 İU (10 mcg) 'dır. Sadece anne sütü alan bebeklere D vitamini desteği verilmelidir, çünkü insan sütünün D vitamini içeriği düşüktür. Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Topluluğu ayrıca, yalnızca emzirilen bebekler için doğduğu günler içinde başlayan günlük D vitamini 400 iu takviye edilmesini önerir **(79)**. Bebek formülalarının çoğu, en az 400 İU/ Litre D vitamini içerir, bu nedenle formüle ile beslenen bebekler, günde en az 1000 mL tüketmedikleri sürece, bu hedefe ulaşmak için takviye de isteyeceklerdir. Günlük en az 1 litre D vitamini içeren formüle tüketmeyen çocuklar için günde en az 400 İU D vitamini alımı önerilir **(79)**.

Diyetteki D vitamini alımına ilişkin öneriler kalsiyum ve D vitaminin iskelet sağlığı üzerindeki faydalı etkilerine dayanıyor. D vitamininin iskelet sistemi dışı sonuçları üzerindeki yararını destekleyen kanıtlar tutarsızdır, nedensellik açısından yetersiz olduğu için referans olarak kullanılmadı **(80)**.

D vitamini gereksinimlerinin tahminleri kısmen güneş ışığına ve yetersiz bir durumu tanımlamak için kullanılan standartlara bağlı olarak değişebilir. Güneş ışığına kısa süre maruz kalmak, birçok insanda raşitizmi önlemek için yeterli miktarda D vitamini sağlar ancak coğrafi konum, mevsim, güneş kremi losyonunun kullanımı ve cilt pigmentasyonundan etkilenir.

D vitamini gereksinimleri de hastalık durumlarına ve eşlik eden ilaçlara bağlı olabilir. Örnek olarak, uzun süre glukokortikoid tedavisi gören hastalar daha yüksek D vitamini ve kalsiyum desteği seviyesinden faydalanabilir.

Optimal serum 25-hidroksivitamin D: D vitamini yeterliliğinin en iyi laboratuvar göstergesi serum 25 (OH) D konsantrasyonudur. 25 (OH) D seviyeleri için normal alt sınır, coğrafi konuma ve referans popülasyonun güneş ışığına maruz kalmasına bağlı olarak değişir (aralık 8 ila 15 ng / mL). Bununla birlikte, iskelet veya iskelet sistemi dışı sağlık için optimal 25 (OH) D konsantrasyonu konusunda fikir birliği yoktur. IOM (The Institute of Medicine) , 20 ng / mL (50 nmol / L) serum 25 (OH) D konsantrasyonunun çoğu birey için yeterli olduğu sonucuna varmıştır, ancak diğer uzmanlar (Endokrin Topluluğu, Ulusal Osteoporoz Vakfı [NOF], Uluslararası Osteoporoz Vakfı [IOF], Amerikan Geriatri Derneği [AGS]) yaşlı yetişkinlerde düşme ve kırılma riskini en aza indirmek için minimum 30 ng / mL (75 nmol / L) seviyesinin gerekli olduğunu göstermektedir **(81,82,83,84,85)**. Serum paratiroid hormonu (PTH) seviyesi tipik olarak yetişkinlerde 25 (OH) D seviyeleri ile ters orantılıdır ve D vitamini yetersizliğinin ikincil göstergesi olabilir. Optimum serum 25 (OH) D konsantrasyonlarını çevreleyen tartışmalara bakıldığında, D vitamini yeterliliği, yetersizliği ve eksikliği tanımları yalnızca yaklaşık değerlerdir. Şu anda yetişkinlerde D vitamini durumunu sınıflandırmak için aşağıdaki değerler kullanılmaktadır **(86)**:

	25 hidroksivitamin D konsantrasyonu
D vitamini yeterliliği	>20 ng/ml (50 nmol/L)
D vitamini yetersizliği	12-20 ng/ml (30-50 nmol/L)
D vitamini eksikliği	<12 ng/ml
D vitamini toksisitesi	>100 ng/ml (250 nmol/L)

Tablo 10

Eksiklik ve Direnç

D vitamini eksikliği veya direncini dört mekanizmadan biri neden olur.

- Yetersiz D vitamini alımı, D vitamini, emilim bozukluğu ve / veya güneş ışığı yetersizliğine (fotoizomerizasyon) bağlı olarak D vitamini eksikliği
- 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) üretmek için karaciğerde bozulmuş hidroksilasyon
- Böbreklerde 1,25-dihidroksivitamin D üretimi için bozulmuş hidroksilasyon (D vitamini bağımlı raşitizm tip 1, kronik böbrek yetmezliği)
- D vitamini metabolitlerine karşı end organ duyarsızlığı (kalıtsal D vitamini dirençli raşitizm [HVDRR, D vitamini bağımlı raşitizm tip 2])

Aktif D vitamini eksikliği, kalsiyum ve fosforun bağırsak emiliminin azalmasına yol açar. D vitamini eksikliğin erken döneminde hipofosfatemi, hipokalsemiden daha belirgindir. Kalıcı D vitamini eksikliği ile hipokalsemi ortaya çıkar ve sekonder hiperparatiroidizme yol açar, bu da fosfatüri, kemiklerin demineralizasyonuna ve uzun ve şiddetli olduğunda erişkinlerde osteomalazi ve çocuklarda osteomalazi hastalığına yol açar.

Çocuklarda raşitizme , yetişkinlerde osteomalaziye yol açan şiddetli D vitamini eksikliği, çoğu gelişmiş ülkede nadir görülen bir durumdur. Bununla birlikte, subklinik D vitamini eksikliği gelişmiş ülkelerde bile görülür ve osteoporoz, düşme riskinde artış ve kırıklarla ilişkilidir.

Glukokortikoidler, kronik olarak yüksek dozlarda kullanıldığında, kronik glukokortikoid fazlalığının osteoporoz ve kırıklara yol açtığı mekanizmalardan biri olan bağırsak D vitamini bağımlı kalsiyum emilimini inhibe eder.

D vitamini depoları özellikle kış aylarında yaşla birlikte azalır. Kontrollü çalışmalar, D vitamini ve kalsiyum desteğinin yaşlı erişkinlerde düşme ve kırık riskini azaltabileceğini göstermiştir.

Fazlalık

D vitamini dozunun toksik hale geldiği alım sınırı açık değildir. Tıp Enstitüsü (IOM), D vitamini için "tolere edilebilir üst alım seviyesini" (UL) sağlıklı yetişkinler ve 9-18 yaşları arasındaki çocuklar için günlük 100 mcg (4000 IU) olarak tanımlamıştır (78). Bu aynı zamanda hamile ve laktasyonda olan kadınlar için de geçerlidir. Dokuz yaşın altındaki çocuklar ve bebekler için daha düşüktür. Malabsorpsiyonu olan hastalar için (örn. Çölyak hastalığı, gastrektomi, enflamatuar barsak hastalığı), oral D vitamini dozu, hastanın emilim kapasitesine

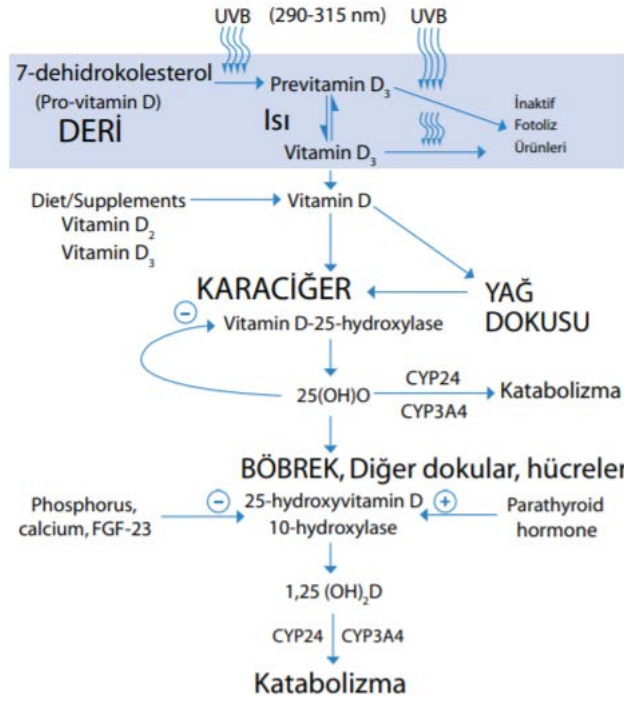
bağlıdır. Bazı hastalarda D vitamini almak için günlük 10.000 ila 50.000 İU yüksek doz D vitamini gerekebilir. Bu tür hastalarda toksisiteyi önlemek için dikkatli izleme gerektirir.

D vitamini toksisitesi genellikle D vitamini preparatlarının uygun olmayan kullanımından sonra ortaya çıkar. Malabsorpsiyon, renal osteodistrofi, osteoporoz veya psoriasis hastalığı için D vitamini yerine koyma tedavisi alan hastalarda ortaya çıkabilir. Vaka raporları, yanlılıkla D vitamini ile aşırı derecede takviye edilmiş süt de dahil olmak üzere, üretim, formülasyon veya reçetede hatalardan dolayı hipervitaminoz D tarif etmiştir **(87)**. Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalması, previtamin D3 ve D3 vitaminlerinin inaktif metabolitlere fotodönüşümü nedeniyle toksik miktarda D3 vitamini (kolekalsiferol) üretmez **(70)**. Çok sayıda çalışma, cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalmasının, maksimum serum 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) <80 ng / mL (200 nmol / L) seviyesine yol açtığını ortaya koymaktadır **(69,88,89)**.

Akut zehirlenme belirtileri hiperkalsemiye bağlıdır ve bunlara konfüzyon, poliüri, polidipsi, anoreksi, kusma ve kas güçsüzlüğü dahildir. Kronik zehirlenme nefrokalsinozise, kemik demineralizasyonuna ve ağrıya neden olur.

Hepatik 25-hidroksilazın bazı negatif feedback düzenlemeleri vardır ve karaciğer, aktif olmayan metabolitlere 25 (OH) D'yi metabolize etme kapasitesine sahiptir. Bu, P450 sistemi ile gerçekleştirilir ve alkol, barbitüratlar ve fenitoin ile arttırılır. Ancak, yüksek miktarda D vitamini alımının ardından D vitamini zehirlenmesini önlemek yetersizdir. Karaciğer, D vitamini için normal depolama sistemidir. Çok miktarda D vitamini alındığında, fazla D vitamini çoğu yağ dokusunda depolanır **(90)**.

D Vitamini sentezi basamakları



Şekil 5

VİTAMİN D VE DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM) artmış morbidite, mortaliteye yol açması nedeni ile önde gelen sağlık sorunlarından. Son zamanlarda D vitamininin diyabetin gelişiminde değiştirilebilir bir risk faktörü olabilme ihtimali nedeni ile yapılan araştırmalar artmıştır. D vitamini, diyabet üzerindeki potansiyel etkileri açısından hem Tip 1'in, hem de Tip 2 DM'nin primer olarak önlenmesinde etkin olabileceği değerlendirilmektedir. Diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğine sık rastlanmaktadır. Pankreatik beta-hücrelerinde hem VDR hem de 1 alfa hidroksilaz mevcut olup, D vitamini insülin sentezi ve salınımı için önemlidir. Pankreatik ada hücrelerinin hem vitamin D reseptörleri hem de D vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayıcı proteinlere (CaBP) sahip oluşu D vitamininin insülin sekresyonu üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. Aktif D vitamininin beta-hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, hedef hücrelerde insülin duyarlılığını artırdığı, beta-hücresini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda çeşitli hipotezler mevcuttur. D vitamininin immün yanıt üzerindeki etkisi ile doğrudan ve dolaylı yoldan beta-hücrelerinde koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Çeşitli

çalışmalarda hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM'nin önlenmesinde ve tedavisinde D vitamininin yararlı etkileri gösterilse de, bazı çalışmalar tutarsız ve çelişkilidir. Mitri ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemeye göre 25 hidroksivitamin D3 alımı > 500 İU/ gün, tip 2 diyabet riskini, 25 hidroksivitamin D3 alımı <200 İU/ gün'e kıyasla % 13 azalttı. 25 hidroksivitamin D3 seviyesinin en yüksek olduğu kişiler (> 25 ng / ml), en düşük gruptakilere (<14 ng / ml) kıyasla %2 daha düşük tip 2 diyabet gelişme riskine sahipti **(91)**. Targher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 1,25 dihidroksivitamin D3'ün renin-anjiyotensin sistemini düzenleyip vasküler hücre düz kasının çoğalmasını baskıladığı, insülin direncini arttırdığı, endotel hücreye bağımlı vazodilatasyonu artırıp miyokardiyal hücre hipertrofisini inhibe ettiği sonucuna varmıştır **(92)**. Littorin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre plazma 25 hidroksivitamin D3 düzeyi, otoimmün tip 1 diyabet tanılı grupta kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve tip 1 diyabet gelişiminde rol oynayabileceğini akla getirdi **(93)**. Pozzilli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 25 hidroksivitamin D3'ün tip 1 diabetlilerde patojenik faktör olabileceği ve takviyesinin Th 2 immun yanıtını destekleyip beta hücrelerini daha fazla yıkımdan koruyacağını düşündürdü **(94)**. Afzal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre düşük plazma 25 hidroksivitamin D3 ile tip 2 diyabet riski arasında bir ilişki olduğu belirlendi **(95)**. Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 25 hidroksivitamin D3 seviyelerinde her 10 nmol / L'lik artışın % 4 daha düşük tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir **(96)**.

D VİTAMİNİ VE DİSLİPİDEMİ

Kardiyovasküler (KVS) hastalıklar önde gelen mortalite nedenleri arasındadır. Bazı gözlemsel alışmalar D vitamini eksikliği ile düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid ve apoprotein E düzeyleri arasında ilişki olduğunu belirtmektedir **(97,98)**. 25 hidroksivitamin D3 düzeylerinin ve kan lipidlerini değerlendiren bir çalışmada düşük vitamin D düzeyleri ile hiperkolesterolemi arasında ilişki belirtilmiştir **(99)**. Schnatz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve 25 hidroksivitamin D3 desteğinin D vitamini konsantrasyonlarını arttırdığını aynı zamanda LDL-kolesterol seviyesini azalttığını göstermişler. Bu çalışmada kadınların 25 hidroksivitamin D3 düzeyinin

artmasıyla HDL kolesterolünde artma, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin azalmasıyla olumlu lipid profiline sahip olduklarını göstermişlerdir **(100)**. Kan lipidleri üzerine 25 hidroksivitamin D3 suplementasyonunun etkisini değerlendiren bazı klinik çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiştir **(101,102)**.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2016-Ekim 2018 tarihleri arasında İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı jinekoloji polikliniğine başvuran kadınları kapsayan retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir klinik çalışmadır. Çalışmaya dahil olma kriterleri smear sonucu benign, ASCUS, LGSIL tanısı alan 22-60 yaş arası yüksek riskli HPV pozitif olan kadınlardır. Dışlama kriterleri servikal kanser öyküsü veya alt genital traktın diğer kanserleri, histerektomi öyküsü, gebe kadınlar çalışma dışında tutuldu. Hastalar yaş, ek hastalık mevcudiyeti, vücut kitle indeksi, ilk koitus yaşı, sigara kullanımı, parite, oral kontraseptif kullanımı, kronik immunsupresyon, yapılan operasyon durumuna göre karakteristik olarak sınıflandırıldı. D vitamini eksikliği nedeni ile d vitamini kullanımı olan hastalar sistemden saptanıp 6 ay süreyle aylık 300.000 IU oral çözelti içeren D3 vitamini takviyesi alan hastalar belirlendi. 110 hasta çalışmanın başlangıcında değerlendirildi fakat 10 hastanın kontrol muayene sonucu sistemde mevcut olmamasından dolayı çalışmadan çıkarıldı. 100 adet yüksek riskli hpv pozitif hastanın 50 tanesine d vitamini takviyesi alan ve 50 tanesi d vitamini takviyesi almayan olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların baseline serum d vitamin değerleri, lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit) , insülin, hba1c, crp değerleri ile 6 ay d vitamini kullanım sonrası serum değerlerindeki değişim ve hpv regresyonları sistemden belirlendi. Çalışmada 29 adet hpv 16, 4 adet hpv 18, diğer yüksek riskli hpv pozitif olan hasta 67 adet mevcuttu. Smear sonucu olarak 4 adet LGSIL, 4 adet ASCUS ve 92 adet smear sonucu normal olan hasta belirlendi.

4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Elde edilen veriler SPSS for Windows 15 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin sıklığı ve numerik verilerin ortalama ve standart sapmaları bulundu.

5.BULGULAR

Ocak 2016-Ekim 2018 tarihleri arasında İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı jinekoloji polikliniğine başvuran ve D vitamini eksikliği nedeni ile D vitamini kullanımı olan 110 vakanın sistemden smear, hpv ve laboratuvar değerleri incelendi. 10 vakanın sistemde eksik verileri

olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Aşağıdaki tablolarda çalışmamızın veri analizi bulunmaktadır.

Ek hastalık

			Grup		P
			D vit.(-)	D vit.(+)	Ki-kare
ek hastalık	yok	sayı	39	38	0,812
		% yüzde	50,6%	49,4%	
		% yüzde grup	78,0%	76,0%	
	var	sayı	11	12	
		% yüzde	47,8%	52,2%	
		% yüzde grup	22,0%	24,0%	

Tablo 11

Çalışmamızdaki hastaların ek hastalık oranları ve sayıları tablo 7’de gösterilmiştir. D vitamini alım öyküsü olmayan hasta grubunda ek hastalığı olan kişi sayısı 11, ek hastalığı olmayan kişi sayısı 39’dur. D vitamini alım öyküsü olan hasta grubunda ek hastalığı olan kişi sayısı 12 , ek hastalığı olmayan kişi sayısı 38’dir. Her 2 grupta ek hastalık oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. (p:0,812)

Sigara

			grup		p
			D vit.(-)	D vit.(+)	Ki-kare
sigara	yok	sayı	29	33	0,41
		% yüzde	46,8%	53,2%	
		% yüzde grup	58,0%	66,0%	
	var	sayı	21	17	
		% yüzde	55,3%	44,7%	
		% yüzde grup	42,0%	34,0%	

Tablo 12

Çalışmamızdaki hastaların sigara kullanım oranları ve kişi sayıları tablo 8’de gösterilmiştir. D vitamini alım öyküsü olmayan hasta grubunda sigara kullanımı olan kişi sayısı 21, sigara kullanımı olmayan kişi sayısı 29’dur. D vitamini alım öyküsü olan hasta grubunda sigara kullanımı olan kişi sayısı 17 , sigara kullanımı olmayan kişi sayısı 33’dür. Her 2 grupda sigara kullanım oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. (p:0,41)

Parite

			grup		p
			D vit.(-)	D vit.(+)	Ki-kare
parite	yok	sayı	6	16	0,016
		% yüzde	27,3%	72,7%	
		% yüzde grup	12,0%	32,0%	
	var	sayı	44	34	
		% yüzde	56,4%	43,6%	
		% yüzde grup	88,0%	68,0%	

Tablo 13

Çalışmamızdaki hastaların sigara parite oranları ve sayıları tablo 9’da gösterilmiştir. D vitamini alım öyküsü olmayan hasta grubunda bir veya daha fazla doğum yapan kişi sayısı 44, hiç doğum yapmayan kişi sayısı 6’dır. D vitamini alım öyküsü olan hasta grubunda bir veya daha fazla doğum yapan kişi sayısı 34 , hiç doğum yapmayan kişi sayısı 16’dır. Her 2 grupda parite oranları açısından anlamlı fark saptandı. (p:0,016) D vitamini kullanım öyküsü olmayan grupta parite oranı daha fazla belirlendi.

Oral Kontraseptif Kullanımı

			grup		p
			D vit.(-)	D vit.(+)	Ki-kare
oks	yok	sayı	28	21	0,161
		% yüzde	57,1%	42,9%	
		% yüzde	56,0%	42,0%	
		grup			
	var	Count	22	29	
		% yüzde	43,1%	56,9%	
		% yüzde	44,0%	58,0%	
		grup			

Tablo 14

Çalışmamızdaki hastaların oral kontraseptif kullanım oranları ve sayıları tablo 10'da gösterilmiştir. D vitamini alım öyküsü olmayan hasta grubunda oral kontraseptif kullanan kişi sayısı 22, oral kontraseptif kullanmayan kişi sayısı 28'dir. D vitamini alım öyküsü olan hasta grubunda oral kontraseptif kullanan kişi sayısı 29, oral kontraseptif kullanmayan kişi sayısı 21'dir. Her 2 grupta oral kontraseptif kullanım oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. (p:0,161)

Kronik İmmüsupresyon

		grup	
		D vit.(-)	D vit.(+)
kr.immüsupresyon	sayı	0	0
	% yüzde	50,0%	50,0%
	% yüzde grup	100,0%	100,0%

Tablo 15

Çalışmamızda kronik immüsuprese hasta yoktu , tablo 11 bunu göstermektedir.

Operasyon

			grup		p
			D vit.(-)	D vit.(+)	Ki-kare
operasyon	yok	sayı	25	34	0,067
		% yüzde	42,4%	57,6%	
		% yüzde grup	50,0%	68,0%	
	var	sayı	25	16	
		%yüzde	61,0%	39,0%	
		% yüzde grup	50,0%	32,0%	

Tablo 16

Çalışmamızdaki hastaların geçirilmiş operasyon oranları ve sayıları tablo 12’de gösterilmiştir. D vitamini alım öyküsü olmayan hasta grubunda operasyon geçiren kişi sayısı 25, operasyon geçmişi olmayan kişi sayısı 25’dir. D vitamini alım öyküsü olan hasta grubunda operasyon geçiren kişi sayısı 16, operasyon geçmişi olmayan kişi sayısı 34’dür. Her 2 grupta geçirilmiş operasyon oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. (p:0,067)

HPV Regresyon

			grup		p
			D vit.(-)	D vit.(+)	Ki-kare
HPV	yok	sayı	36	35	0,804
		% yüzde	50,7%	49,3%	
		% yüzde grup	78,3%	76,1%	
	var	sayı	10	11	
		% yüzde	47,6%	52,4%	
		% yüzde grup	21,7%	23,9%	

Tablo 17

Çalışmamızdaki hastaların HPV regresyon oranları ve sayıları tablo 13'de gösterilmiştir. HPV regresyonlarının karşılaştırılmasında smear sonuçları benign olan HPV pozitif hastaların verileri kullanıldı. 8 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmedi. (D vit. Kullanımı olmayan grupta üç hastanın smear sonucu ASCUS, bir hastanın smear sonucu LGSIL, D vitamini kullanım öyküsü olan grupta bir hastanın smear sonucu ASCUS, üç hastanın smear sonucu LGSIL geldi.) D vitamini alım öyküsü olmayan hasta grubunda HPV sonucu regrese olan kişi sayısı 10, HPV sonucu regrese olmayan kişi sayısı 36'dır. D vitamini alım öyküsü olan hasta grubunda HPV sonucu regrese olan kişi sayısı 11, HPV sonucu regrese olmayan kişi sayısı 35'dür. Her 2 grupta HPV regresyon oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. (p:0,804)

	grup	mean	Min.	Max.	Mann-Whitney U P
YAŞ	D vit. (-)	40,24	30	60	0,992
	D vit. (+)	40,98	25	61	
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	D vit. (-)	27,80	27	29	0,668
	D vit. (+)	27,76	27	28	
İLK KOİTUS YAŞI	D vit. (-)	23,24	16	48	0,983
	D vit. (+)	22,44	16	40	
D VİTAMİN BAŞLANGIÇ	D vit. (-)	12,776	4	97,7	0,001 ★
	D vit. (+)	16,206	6,5	55	
D VİTAMİN SON	D vit. (-)	14,59	4	98	<0,001 ★
	D vit. (+)	23,62	9	35	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
D VİTAMİN SON-BAŞLANGIÇ		0,001 ★	<0,001 ★		
İNSÜLİN BAŞLANGIÇ	D vit. (-)	16,69	2	69	0,964
	D vit. (+)	14,01	2	71	
İNSÜLİN SON	D vit. (-)	15,19	3	65	0,189
	D vit. (+)	11,16	3	40	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
İNSÜLİN SON-BAŞLANGIÇ		0,306	<0,001 ★		
HBA1C BAŞLANGIÇ	D vit. (-)	5,436	4	9,5	0,438
	D vit. (+)	5,310	4,5	6,2	
HBA1C SON	D vit. (-)	5,35	4	9	0,781
	D vit. (+)	5,212	4	6	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
HBA1C SON-BAŞLANGIÇ		0,134	0,098		

TOTAL KOLESTROL BAŞLANGIÇ	D vit.(-)	200,8	115	272	0,44
	D vit.(+)	197,4	134	318	
TOTAL KOLESTROL SON	D vit.(-)	200,80	117	281	0,649
	D vit.(+)	198,52	140	321	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
T. KOLESTROL SON-BAŞLANGIÇ		0,896	0,002	★	
TRİGLİSERİT BAŞLANGIÇ	D vit.(-)	139,38	40	434	0,426
	D vit.(+)	129,1	56	557	
TRİGLİSERİT SON	D vit.(-)	143,14	43	430	0,764
	D vit.(+)	122,24	62	377	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
TRİGLİSERİT SON-BAŞLANGIÇ		0,395	0,019	★	
LDL BAŞLANGIÇ	D vit.(-)	114,8	52	192	0,551
	D vit.(+)	134,07	67	991	
LDL SON	D vit.(-)	113,41	53	176	0,581
	D vit.(+)	119,75	70	377	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
LDL SON-BAŞLANGIÇ		0,309	0,248		
HDL BAŞLANGIÇ	D vit.(-)	55,4	34	75	0,062
	D vit.(+)	60,15	40	82	
HDL SON	D vit.(-)	56,02	35	79	0,031 ★
	D vit.(+)	61,43	40	83	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
HDL SON-BAŞLANGIÇ		0,764	0,063		
CRP BAŞLANGIÇ	D vit.(-)	3,756	0,2	17,6	0,031 ★
	D vit.(+)	5,280	0,4	17,3	
CRP SON	D vit.(-)	3,45	0	13	0,176
	D vit.(+)	4,51	1	15	
Wilcoxon test-p		grup 1	grup 2		
CRP SON-BAŞLANGIÇ		0,459	<0,001	★	

★ p: <0,05 : Anlamlı

Tablo 18

Çalışmamızdaki hastaların D vitamini, insülin, HBA1C, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, CRP başlangıç ve son değerleri, ilk koitus yaşları, vücut kitle indeksleri ve yaşlarının minimum, maksimum, ortalama değerleri ve bu değerlerin anlamlı farklılık açısından karşılaştırılması Tablo 14’de yer almaktadır. Aşağıda tablo 14’de belirtilen hastaların değerleri özetlenmiştir:

D vitamini kullanım öyküsü olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında D vitamini başlangıç değerleri (p:0,001), D vitamini son değerleri (p:<0,001), HDL

son değerleri ($p:0,031$), CRP başlangış değerleri ($p:0,031$) arasında anlamlı fark saptandı. D vitamini kullanım öyküsü olan hastaların insülin başlangış ve son değerleri arasında ($p:<0,001$), total kolestrol başlangış ve son değerleri arasında ($p:0,002$), trigliserit başlangış ve son değerleri arasında ($p:0,019$), CRP başlangış ve son değerleri arasında ($p:<0,001$) anlamlı fark saptandı.



TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan papilloma virüsü (HPV) serviks kanseri için birincil nedendir **(103)**. HPV kaynaklı CIN, prekanseröz bir durumdur. Serviks kanseri genellikle skuamöz hücreli karsinom (SHK) tipinde oluşur ve servikal SHK dünyada kadınlarda sık görülen kanserdir **(104)**. Servikal kanserin önlenmesinde tarama programlarının önemi büyüktür. Servikal kanserden korunma ve erken tanı için tarama testlerinin uygulamaya girmesiyle ölüm oranlarında azalma sağlanmıştır. Servikal lezyonları tespit etmek için, tarama testi olarak Papanicolaou (PAP) smear testi kullanılır. Metabolik profiller, inflamasyonun biyobelirteçleri ve CIN arasındaki ilişki çalışmalarla belgelendi. Çalışmamızdaki amaç ASCUS, LGSIL ve smear sonucu benign HPV pozitif sitoloji sonucu olan ve vitamin D eksikliği nedeni ile D vitamini alım öyküsü olan ve olmayan hastalarda HPV regresyonu, glikoz homeostazisi parametreleri, lipid konsantrasyonları, inflamasyonun biyobelirteçleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Nutrisyonel faktörlerden vitamin D ve servikal neoplazi arasındaki ilişkiye dair veriler kısıtlıdır fakat önceki epidemiyolojik çalışmalar D vitamininin çeşitli antikanser etkilerine sahip olduğunu göstermiştir **(105,106)**. Bununla birlikte, kanser hücrelerinde D vitamininin biyolojik mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. D Vitamini, hücre büyümesini ve farklılaşmasını ve çeşitli dokularda bağışıklık sistemini düzenleyen 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25 (OH) 2D3] 'e metabolize edilir. Friedrich ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada, D vitamini reseptörü ve D vitamini aktive edici enzimin haberci RNA ve protein ekspresyonunun, normal dokularla karşılaştırıldığında serviks kanseri dokusunda arttırıldığı gösterilmiştir **(107,108)**. Hosono ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre diyetle kalsiyum ve 25 hidroksivitamin D3 alımı ile servikal neoplazi riski arasında ters bir ilişki görülmüştür **(109)**. Ek olarak, Tworoger ve arkadaşları **(110)**, serum 25 hidroksivitamin D3 seviyesinin düşüklüğü aşırı kilolu ve obez kadınlarda over kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, başka bir çalışmada Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre **(111)** serum 25 hidroksivitamin D3 seviyesinin düşüklüğü ve over kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki görülmemiştir. Garcia Carrasco ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada SLE'li kadınlarda serum 25 hidroksivitamin D3 seviyesinin düşüklüğü HPV enfeksiyonu ile ilişkisi değerlendirilmiştir. 25 hidroksivitamin D3 düzeyi <20 ng / ml olan hastalarda, servikal HPV enfeksiyonu prevalansı >20 ng / ml olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonu değerlendirildiğinde D vitamini düşük olan grup ile D vitamini normal olan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak, SLE'li kadınların D vitamini eksikliği ve servikal HPV enfeksiyonu prevalansı yüksekti. Ancak D vitamini eksikliği ile servikal HPV arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda smear sonucu benign HPV pozitif hasta grupları karşılaştırıldığında D vitamini kullanan ve kullanmayan grup arasında HPV regresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı. Daha önceki çalışmaların sonuçlarına baktığımızda çelişkili sonuçlar ortaya çıksa da D vitamini takviyesinin HPV regresyonuna katkıda bulunduğu makaleler de mevcut. Bizim çalışmamızda D eksikliği nedeni ile D vitamini kullanım öyküsü olan kadınlarda anlamlı olarak HPV enfeksiyonunu geriletmedi.

Miettinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 25 hidroksivitamin D3 takviyesinin, kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek, hücre proliferasyonunu inhibe ederek, diferansiasyon ve apoptozu indükleyerek kanser riskini azaltmıştır **(112)**. Bu bulgular D vitamininin servikal karsinogeneze malign transformasyon ve proliferasyondaki rolü hakkında fikir vermektedir. Uebbing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik rekürren servikal enfeksiyonları ve serviks displazisi (CIN 1, CIN 2) olan 200 kadının verileri değerlendirildi. Primer 25 hidroksivitamin D3 takviyesinden sonra (12.500 IU, haftada 3 gece, 6 hafta vajinal fitil) vajinal enfeksiyonlarda gerileme olduğu saptandı. D vitamini çok iyi antiinflamatuvar etki gösterdi. CIN 1 grubunda, tedaviden altı hafta sonra çok iyi antidisplastik etki izlenirken CIN 2 grubunda daha düşük antidisplastik etki izlendi. Yüksek riskli HPV olan hastalarda anlamlı derecede HPV regresyonu saptanmadı. Bu nedenle vajinal D vitamini tedavi yöntemi, kronik servikal enfeksiyonların ve CIN 1'in tedavisi ve önlenmesi için bir seçenek olabilir. Ayrıca yüksek riskli HPV olan olgularda anlamlı derecede HPV regresyonuna katkıda bulunmadı **(113)**. Bizim çalışmamızda D vitamin alım öyküsü olmayan hasta grubunda smear sonucu ascus olan 3 hastanın kontrol smear sonuçlarından 2 hastanın sonucu benign

geldi, 1 hastanın ASCUS geldi, smear sonucu LGSIL olan 1 hastanın kontrol smear sonucu değışmedi. Bu hastaların HPV sonuçlarına bakıldığında 4 hastanın 3 tanesinde HPV regrese olmadı, 1 hastanın regrese oldu. (smear sonucu ASCUS kontrol smear sonucu benign olan hasta) D vitamin alım öyküsü olan hasta grubunda smear sonucu LGSIL olan 3 hastanın kontrol smear sonucu 2 hastanın benign, 1 hastanın LGSIL geldi, smear sonucu ASCUS olan 1 hastanın kontrol smear sonucu benign geldi. Bu hastaların HPV sonuçlarına bakıldığında 4 hastanın 3 tanesinde HPV regrese olmadı, 1 hastanın regrese oldu. (smear sonucu LGSIL kontrol smear sonucu benign olan hasta). Literatürü taradığımızda D vitaminin ASCUS,LGSIL,HGSIL'i aktif olarak geriletmediği fakat vajinal enfeksiyonlara faydalı olduğu sonucu karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda D vitamini smear sonucu ASCUS ve LSİL gelen hastalarda aktif olarak bu lezyonları yoketmedi. D vitamini vajinal enfeksiyon tedavisinde iyi bir alternatif olabilir fakat servikal intraepitelyal lezyonları geriletme açısından HPV aşısına iyi bir alternatif olamaz.

Vahedpoor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada servikal biopsi sonucu CIN1 olan hastaların uzun süreli D vitamini (6 ay boyunca her 2 haftada bir 50,000 İU vitamin 25 hidroksivitamin D3 takviyesi) uygulamasının regresyon ve metabolik durumu üzerindeki etkilerini araştırdı. D vitamini takviyesinin CIN 1 regresyonuna neden olduğu belirlendi. Ayrıca insülin ve lipid profilinde anlamlı olarak düşme saptandı **(114)**. Asemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre normal veya obez erkeklerde 8 hafta boyunca 1250 µg/haftalık ve gestasyonel diabetes tanısı olan kadınlarda 6 hafta boyunca haftalık 100.000 İU 25 hidroksivitamin D3 alımının insülin metabolizmasıyla ilgili markerları düşürdüğü saptandı **(115)**. Benzer şekilde, Karamali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre preeklamps riski taşıyan gebe kadınlara 12 hafta boyunca her 2 haftada bir 50.000 İU 25 hidroksivitamin D3 verilmesini takiben insülin metabolizması belirteçlerinde anlamlı bir farklılık göstermiştir **(116)**. Ayrıca Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 24 hafta boyunca her 3 ayda bir 150.000 İU 25 hidroksivitamin D3 takviyesi, fazla kilolu ve obez gençlerde lipid profillerini değıştirmede **(117)**. Bununla birlikte, bazı çalışmalar D vitamini desteğinin glukoz homeostazı

parametreleri üzerindeki olumlu etkilerini bildirmemiştir. Javed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 12 hafta boyunca günde 400 İU veya 2000 İU 25 hidroksivitamin D3 desteğinin, nispeten iyi D vitamini statüsüne sahip obez diyabetik olmayan adölesanlarda β hücre fonksiyonunu veya insülin fonksiyonunu etkilememiştir **(118)**. Ayrıca, Strobel ve arkadaşlarının çalışmasına göre 24 hafta 25 hidroksivitamin D3 takviyesi sonrası tip 2 diabetes mellitus olan hastalarda da benzer bulgular gözlenmiştir **(119,120)**. Fakat D vitamininin anti-enflamatuar aktivitesi ve D vitamini tarafından insülin reseptör ekspresyonunun ve insülin sinyal kaskad proteinin artması, insülin sekresyonu ve duyarlılığında önemli bir rol oynayabilir **(121,122)**. Hasim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CIN'li hastalarda dolaşımdaki VLDL-kolesterol düzeylerinin artması, CIN'deki doku hasarına yanıt olarak anormal lipid metabolizması olasılığını desteklemektedir **(123)**. Ayrıca, Chandler ve arkadaşlarının çalışmasına göre 1000, 2000 veya 4000 İU / gün 3 ay boyunca oral 25 hidroksivitamin D3 alımının, CRP konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır **(124)**. Bununla birlikte, Asemi ve arkadaşlarının çalışmasına göre günde 1000 mg kalsiyum ve çalışma sırasında iki kez 50.000 İU 25 hidroksivitamin D3 vitamini ile yapılan 6 haftalık bir takviye (çalışmanın başlangıcında ve 21. gününde) gestasyonel diabetli hastalar arasında HS-CRP (high sensitive c reaktif protein) konsantrasyonlarını değiştirmedir **(125)**. Bizim çalışmamızda D vitamini alım öyküsü olan grupta insülin, total kolestrol, trigliserit ve CRP değerlerinde anlamlı olarak düşme saptandı. D vitamininin yapılan çalışmalarla sadece iskelet sistemine değil metabolizmanın birçok basamağına etki ettiği saptandı. Bunlar arasında kan şekeri regülasyonu, lipit profili, antioksidan olarak etkilerini sayabiliriz. Bizim çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak insülin seviyelerini düşürerek , daha iyi bir lipit profili ve CRP değerlerinde olumlu olarak düşme sağladı. D vitamini diabeti , hiperlipidemi ve aterosklerozu önleme veya regresyona katkısı açısından hastalara önerilebilir.

Çalışmanın tüm verileri tek merkezlidir ve tek laboratuarda çalışılmıştır. Hastanenin sisteminde kayıtlı ve ulaşılabilir olması çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır. Çalışmanın zayıf yönü hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Daha büyük bir çalışma grubu ile sonuçlar doğrulanmalıdır.

Sonuç olarak D vitamini alımı hpv regresyonuna neden olmamakta fakat metabolik etkilere neden olmaktadır. Glukoz homeostazis ve lipid profili üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır.



KAYNAKÇA

1. Shim, J. et al. The Association between Serum 25-hydroxyvitamin D and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in the United States. *Journal of Infectious Disease* 2016;213:1886-92
2. Holick MF. Vitamin D: Important for Prevention of Osteoporosis, Cardiovascular Heart Disease, Type 1 Diabetes, Autoimmune Diseases, and Some Cancers. *South Med J*. 2005;98:1024- 7.
3. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:1-11.
4. Özkan B, Döneray H. D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119
5. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease, *Circulation* 2008;117:503-511.
6. Thomas GN, Hartaigh BO, Bosch JA, Pilz S et al. Vitamin D Levels Predict All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Subjects With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2012; 35: 1158–1164
7. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
8. Whayne TF. Vitamin D: Popular Cardiovascular Supplement But Benefit Must Be Evaluated. *International Journal of Angiology* 2011; 20:63-71
9. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:545.
10. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:394.
11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S1.
12. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114.

13. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1465.
14. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76.
15. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005;104:61.
16. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995.
17. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001; 85:398.
18. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17.
19. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:11.
20. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, 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.
21. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518.
22. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63.

23. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:677.
24. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* 2006;103:21.
25. Lindeque BG. Centers for Disease Control and Prevention. STD Prevention. Genital HPV infection, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19:545-61
26. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1066.
27. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
28. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128:927.
29. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325:572.
30. 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.
31. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286:3106.
32. Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer* 2004; 112:854.
33. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal

- cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002; 102:519.
34. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:123.
 35. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358:1782.
 36. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1072.
 37. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:101.
 38. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357:1831.
 39. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813.
 40. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1373.
 41. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001035.
 42. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:10516.
 43. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:1.

44. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? J Pathol 2007; 212:356.
45. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. J Pathol 2006; 208:152.
46. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. Int J Cancer 2003; 103:705.
47. D'Anna R, Le Buanec H, Alessandri G, et al. Selective activation of cervical microvascular endothelial cells by human papillomavirus 16-e7 oncoprotein. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1843.
48. Bulletins, A.C.O.P., ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). Obstet Gynecol, 2003. 102(2): p. 417-27.
49. Nayar, R. and D.C. Wilbur, *The Pap Test and Bethesda 2014*. "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). Acta Cytol, 2015. 59(2):121-32.
50. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 17:S1.
51. L. Stewart Massad, Mark H. Einstein, Warner K. et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 17, Number 5, 2013; S1-S27
52. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. J Low Genit Tract Dis 2013; 17:S78.
53. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003; 157:218.

54. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995.
55. McAllum B, Sykes PH, Sadler L, et al. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:478.e1.
56. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009; 113:18.
57. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5:24-33.
58. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:76
59. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2002; 9:145.
60. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157:218.
61. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995.
62. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11:223.
63. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis* 2001; 183:1554.)
64. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group. Effects of age and human papilloma viral load on

- colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:102.
65. Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, et al. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer* 2006; 106:1054.
 66. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48.
 67. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S.
 68. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:929.e1.
 69. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2130.
 70. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88:296.
 71. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243.
 72. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:13895.
 73. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:510.
 74. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, et al. Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006; 99:922.
 75. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:316.

- 76.Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1717.
- 77.Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1305.
- 78.Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
- 79.Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
- 80.Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53.
- 81.Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911.
- 82.Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:26.
- 83.Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21:1151.
- 84.American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:147.
- 85.2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf> (Accessed on January 23, 2014).

86. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:234.
87. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1132.
88. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem Photobiol* 2013; 89:208.
89. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4952.
90. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690.
91. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG: Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-1015.
92. Targher G, Pichiri I, Lippi G: Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:114-124.
93. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, et al: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006;49:2847-2852.
94. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al: Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680-683.
95. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG: Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 2013;59:381-391.

96. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al: Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:1422-1428.
97. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog. Lipid Res.* 2011, 50, 303–312.
98. Jaimungal, S, Wehmeier, Mooradian A.D et al. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein AI synthesis. *Nutr. Res.* 2011, 31, 805–812.
99. Skaaby T, Husemoen L.L.N, Pisinger C et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: A prospective study of a general population. *Cardiology* 2012, 123, 62–70.
100. Schnatz PF, Jiang X, Vila-Wright S et al. Calcium/vitamin D supplementation, serum 25- hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial. *Menopause.* 2014 Mar 3. [Epub ahead of print]
101. Ponda M.P, Dowd K, Finkelstein D et al. The short-term effects of vitamin D repletion on cholesterol: A randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 2510– 2515.
102. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F et al. Vitamin D3 and the risk of CVD in overweight and obese women: A randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 1866–1873.
103. Kukimoto I, Mori S, Aoyama S, Wakae K, Muramatsu M, Kondo K. Hypermutation in the E2 gene of human papillomavirus type 16 in cervical intraepithelial neoplasia. *J Med Virol* 2015; 87:1754–1760
104. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S4–S7
105. Cui Y, Rohan TE (2006) Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 15:1427–1437
106. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:684–700

107. Friedrich M, Villena-Heinsen C, Axt-Fliedner R, Meyberg R, Tilgen W, Schmidt W, Reichrath J Analysis of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in cervical tissue. *Anticancer Res* 2002;22:183–186
108. FriedrichM, Rafi L, Mitschele T, TilgenW, SchmidtW, Reichrath J Analysis of the vitamin D system in cervical carcinomas, breast cancer and ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res* 2003;64: 239–246
109. Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:400–409
110. Tworoger SS, Lee IM, Buring JE, Rosner B, HollisBW, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25- dihydroxyvitamin D and risk of incident ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;16:783–788
111. Arslan AA, Clendenen TV, Koenig KL, Hultdin J, Enquist K, Agren A, Lukanova A, Sjodin H, Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Hallmans G, Toniolo P, Lundin E Circulating vitamin d and risk of epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2009:672492
112. Miettinen S, Ahonen MH, Lou YR, Manninen T, Tuohimaa P, Syvala H, Ylikomi T. Role of 24-hydroxylase in vitamin D3 growth response of OVCAR-3 ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 2004;108:367–373
113. C Schulte-Uebbing, S Schlett, ID Craiut, L Antal and H Olah. Chronical cervical infections and dysplasia (CIN I, CIN II): Vaginal vitamin D (high dose) treatment *Dermatoendocrinol.* 2014 ;6(1):e27791
114. Zahra Vahedpoor, Mehri Jamilian, Fereshteh Bahmani , Esmat Aghadavod, Maryam Karamali, Maryam Kashanian, Zatollah Asemi. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia:a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Cancer* 2017;1:58-67

115. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1425–1432
116. Karamali M, Beihaghi E, Mohammadi AA, Asemi Z. Effects of high-dose vitamin D supplementation on metabolic status and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Horm Metab Res* 2015; 47:867–872
117. Shah S, Wilson DM, Bachrach LK. Large doses of vitamin D fail to increase 25-hydroxyvitamin D levels or to alter cardiovascular risk factors in obese adolescents: a pilot study. *J Adolesc Health* 2015;57:19–23
118. Javed A, Vella A, Balagopal PB, Fischer PR, Weaver AL, Piccinini F, Dalla Man C, Cobelli C, Giesler PD, Laugen JM, Kumar S. Cholecalciferol supplementation does not influence beta cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr* 2015;145:284–290
119. Ryu OH, Chung W, Lee S, Hong KS, Choi MG, Yoo HJ. The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med* 2015;29:620–629
120. Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Klahold E, Klepzig C, Wehrle J, Kahles H, Badenhop K. Effect of a randomised controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2014;46:54–58
121. Al-Sofiani ME, Jammah A, Racz M, Khawaja RA, Hasanato R, El-Fawal HA, Mousa SA, Mason DL. Effect of vitamin D supplementation on glucose control

and inflammatory response in type II diabetes: a double blind, randomized clinical trial. *Int J Endocrinol Metab* 2015;13:e22604.

122. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in south Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549–555
123. Hasim A, Ali M, Mamtimin B, Ma JQ, Li QZ, Abudula A. Metabonomic signature analysis of cervical carcinoma and precancerous lesions in women by (1)H NMR spectroscopy. *Exp Ther Med* 2012;3:945–951
124. Chandler PD, Scott JB, Drake BF, Ng K, Manson JE, Rifai N, Chan AT, Bennett GG, Hollis BW, Giovannucci EL, Emmons KM, Fuchs CS Impact of vitamin D supplementation on inflammatory markers in African Americans: results of a four-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7:218–225
125. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calciumvitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebocontrolled trial. *Diabetologia* 2014;57:1798–1806

EKLER

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/01-39	Tarih:18.01.2019			
	Prof.Dr. Turhan USLU'nun sorumlusu olduğu "Servikal İntraepitelyal Neoplazi ve HPV+ Olan Kadınlarda D Vitamini Suplementasyonunun Regresyona Olan Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Can SEVİNÇ (Başkan)	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	KATILMADI
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEU Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

HASTA LİSTESİ

- 1.Emine BİLGİÇ hasta no:4740833
- 2.Hatice VURAL hasta no:4958957
- 3.Ümmü Derya AKPINAR hasta no:4288082
- 4.Gülseren TÜRKEK hasta no:4921254
- 5.Pınar SELEN hasta no:4161140
- 6.Ayla SEVİL hasta no:4409235
- 7.Seray YARKA hasta no:4503094
- 8.Gülhan ERSOY PATLAR hasta no:62757
- 9.Canar GÜLER hasta no:4767244
- 10.Candan ORPAK hasta no:186531
- 11.Hayriye Nüvit ÖZGÜNTER DİVRİK hasta no:4356857
- 12.Zeynep KARAKUŞ hasta no:4861506
- 13.Nur BUZĞAN hasta no:532556
- 14.Banu GÜLER hasta no:2140206
- 15.Yurdanur BOZACI hasta no:4884400
- 16.Şule TOPRAK hasta no:4221737
- 17.Şirin GÖNÜL hasta no:4889705
- 18.Hülya ÇALIŞKAN hasta no:912090
- 19.Canar KASIN hasta no:4685407
- 20.Kader KUZUCU hasta no:177784
- 21.Derya ALTINKAYA hasta no:4628301
- 22.Özge YÜCEL KIZILÖZ hasta no:4056807
- 23.Gülümser SARIKAYA hasta no:5038858
- 24.Nesrin BACAK hasta no:5020668
- 25.Şadiye BAKIR hasta no:4941001
- 26.Birgül DANACI hasta no:4864668
- 27.Hülya ŞAHAN hasta no:4140854
- 28.Hüsniye ARSLAN hasta no:4687558
- 29.İsmet ÇERİ hasta no:4055519
- 30.Özlem KOCADÜZ hasta no:4057892

- 31.Canan ONUR hasta no:5024792
- 32.Tuğba AVCU hasta no:342509
- 33.Gülşen EROĞLU hasta no:4261576
- 34.Esra ERMAN hasta no:4728512
- 35.Fatma YILDIZ hasta no:119903
- 36.Nazlı KALKAN hasta no:1147465
- 37.Ayşe ERTOKATLI hasta no:907804
- 38.Gülşah ATMACA hasta no:4400788
- 39.Meleknaz YALÇINER hasta no:130680
- 40.Sevda GÖREKE hasta no:1041010
- 41.Semra ÖZ hasta no:4816923
- 42.Hatice EKİNCİ hasta no:569778
- 43.Saida SAİBOVA hasta no:5053399
- 44.Berna BAYLAN hasta no:4012776
- 45.Mihdiye DAĞ hasta no:4492412
- 46.Sevim AKIN hasta no:5054795
- 47.Durdu ÖZKUL hasta no:5064168
- 48.Sebat BAŞ hasta no:1157174
- 49.Fatma AKPINAR hasta no:1208177
- 50.Zerrin ATAMAN hasta no:559595
- 51.Bahar ÇAĞLAYAN hasta no:4405695
- 52.Gülçin METİN hasta no:362362
- 53.Özge YAMAN hasta no:4830253
- 54.Gülten İLAN hasta no:4957906
- 55.Suna ÇELİKBİLEK hasta no:4648835
- 56.Fatma ŞEN hasta no:140421
- 57.Habibe ÇEKİÇ hasta no:4577921
- 58.Nevin TAŞTAN TATAR hasta no:150114
- 59.Canan ONUN hasta no:5024793
- 60.Ekaterina MUKHAMETİAROVA hasta no:4786499
- 61.Devrim YILDIZ hasta no:217323
- 62.Emine Deniz BAKANER hasta no:767084

- 63.Ebru Melek BENLİGÜL hasta no:557112
64.Nilgün YIKILMAZ hasta no:4732925
65.Emine DEMİRAY hasta no:361452
66.İdil YATIKÇI hasta no:4761677
67.Neşe DİŞBUDAK hasta no:5066240
68.Hatice Naz PİDECİ hasta no:4466784
69.Nazlı KABAŞ hasta no:605875
70.Dilek ÜRETEN hasta no:1219024
71.Leyla ÇİÇEK hasta no:35205
72.Filiz AYDIN hasta no:4685581
73.Güner EKİZ hasta no:4564351
74.Nilgün YIKILMAZ hasta no:4732925
75.Ayça TOKDAĞ hasta no:4211206
76.Nuran CİHAN hasta no:5006868
77.Melek ÇEŞTE hasta no:102869
78.Deryahan AKTAŞ hasta no:4787412
79.Rabia ÇELTİK hasta no:815678
80.Tuğçe KÜÇÜKÖREN hasta no:501972
81.Zuhal YETİM hasta no:1170563
82.Ayşegül Sıdıka AŞKIN hasta no:813913
83.Derya NAZLI hasta no:589585
84.Filiz ÖZŞAT hasta no:4826239
85.Kübra GÜLEÇOĞLU hasta no:4867620
86.Filiz UÇURUM hasta no:1047098
87.Neriman ÖZCAN hasta no:56230
88.Nurkan YILMAZKEÇECİ hasta no:145637
89.Bahar ÜZÜMLÜ hasta no:4446974
90.Şükran ŞAHİN hasta no:750506
91.Gözde COŞKUNTUNCA hasta no:4862061
92.Rahime GÜNEŞ ERARSLAN hasta no:4812820
93.Emine BİLGİÇ hasta no:4740833
94.Nazlı ESKİL hasta no:4297062

- 95.Elif KARADAL hasta no:1060943
96.Şenay SEFERİNOĞLU SEYAR hasta no:972523
97.Huriye ÇARMAN hasta no:927088
98.Yeliz ÖZDEMİR hasta no:287665
99.Dilan KESİCİ hasta no:682575
100.Kadriye ARAS hasta no:4452902
101.Birgöl TOPUZ hasta no:4801013
102.Fikriye IŞIK hasta no:587066
103.Vildan DEMİR YILDIZ hasta no:4626770
104.Huriye ÇARMAN hasta no:927088
105.Öznur GÜNDOĞDU hasta no:273572
106.Nilüfer KIDİŞ hasta no:4804971
107.Songöl BOZA hasta no:110117
108.Özlem KÖSEM hasta no:896137
109.Beste BİLGİÇ hasta no:4777912
110.Tölai ÖCAL hasta no:726743