

12036

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SERVİKS EROZYONU OLAN HASTALARDA
SERUM BETA KAROTEN VE
RETİNOL DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**V. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi**

Dr. Mehmet KUNDAKÇI

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	35
7. ÖZET.....	37
8. KAYNAKLAR.....	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks erozyonu jinekolojik problemler arasında sık karşılaşılan hastalıklardandır. Travma ve irritasyona sürekli maruz kaldığı için, serviks inflamasyon bölgesidir. Serviksin benign lezyonları infertiliteye, düşükklere yol açmasının yanısıra servikal maligniteler için prekürsör rol oynayabilir.

Serviksin iltihabi olaylarında etyolojide pek çok faktör suçlanmıştır: Travmalar; hormonal faktörler ve enfeksiyonlar hem serviksin inflamatuar olaylarında rol oynamakta, hem de aynı faktörler servikal neoplazilerin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Son yıllarda diyet ve kanser arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Esansiyel elementlerin yanısıra A ve C vitamini gibi nütrisyonel faktörlere bağlı olarak vitamin eksiklikleri de yara iyileşmesinde gecikmeye yol açmaktadır. Ayrıca A vitamini ile metaplastik değişiklikler ve kanser oluşumu arasındaki ilişki de dikkat çekicidir.

Çalışmamızın amacı, jinekolojik bir problem olarak sık karşılaşılan servikal erozyonun, ortaya çıkışında, düşük A vitamini düzeylerinin rolü olup olmadığını araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

A vitamini ilk keşfedilen vitaminlerdendir. A vitamini, ara metabolizmada, detoksifikasyonda, mRNA ve tRNA sentezinde, glikoprotein sentezinde ve hücre yüzeyinde bir hormon veya bir kofaktör olarak rol oynamaktadır. Büyüme ve gelişmede rolü olan A vitamini vücutta sentez edilemez, mutlaka besinlerle alınması gereklidir (5, 25, 60).

A vitamini alkolu (Retinol) ve esterleri veya provitamini (β eta karoten) olarak alınır. A vitamini, karaciğer, balık yağı, süt, peynir, tereyağı ve diğer süt ürünlerinde, yumurta sarısında bulunur. Bitkisel olan karotenoidlerin kaynağı ise, havuç, yeşil sebzeler, domates, kayısı, muz, portakal, erik, şeftali gibi meyvalar ve diğer sebzelerdir. A vitamini ihtiyacımızın % 60'ı β karoten ile karşılanmaktadır (60, 64).

A vitamini, suda erimez, yağda erir, normal pişirmede ısiya dayanıklıdır. Oksidasyon, kuruluk, çok yüksek ısı ile yıkıma uğrar (9, 12, 27).

All-trans-retinol (vitamin A alkol) esas A vitamini yapısıdır, en fazla palmitik asit esterleri halinde bulunur. Doğal olarak görülen diğer

esterler, retinil fosfat ve metabolik olarak aktif olan mannosil retinil fosfattır. Aldehit formu (retinal) gözün retinasında bulunur ve görme fonksiyonu ile ilişkilidir. Retinoik asit bir metabolittir ve A vitamininin aktif formudur (11, 12, 60).

All-trans-retinal'in geometrik isomerleri, 11 cis retinal ve 13 cis retinoik asittir. 11 cis Retinal opsine bağlanır ve gözde rodopsin haline geçer. 13 cis retinoik asit kanser kemopreventif yapı olarak rol oynar (5, 40, 60).

Retinolün prekürsörleri (provitaminları) bitkilerde, beta, alfa veya gama karoten olarak bulunur.

β Karoten : A vitamini prekürsördür. Kloroplastlarda bulunur. Yeşil sebzeler β karotenden zengindir. β karoten ince barsaklardan mıçel formasyonu yaparak emilir. Emileşimde yağlar ve safra tuzları etkilidir. E vitamini de oksidatif destrüksiyona karşı koruyarak emileşimde etkilidir. Emileşim lümendeki konsantrasyonla ilgili olarak pasif difüzyonla olur. Yağ asitleri β karoteni retinale parçalar. İntestinal absorbsiyondan sonra karotenoidler şilomikronlar tarafından tutulur, lenf yolu ile kan dolaşımına katılır. Daha sonra plazmada LDL (low density lipoprotein) fraksiyonunda yer alır, yağ dokusunda depolanır.

A vitamini eksikliği veya fazlalığı dışında, retinol plazma seviyesi diyetle bağlı değilken β karoten kan düzeyi direkt olarak diyetle ilgilidir. β karoteninin diyetle alınması ve kanser riski arasında ilgi dikkat çekicidir. Çünkü β karotenin antikanserojen etkili olduğu gösterilmiştir.

β karoten ince barsak hücrelerinde retinole parçalanır ve karaciğerde retinol esterlerine çevrilir. Parçalayıcı enzim, diyetteki proteinden etkilenir. Düşük protein diyeti verilen hayvanlarda β karoten parçalanması önemli ölçüde azalmıştır.

β karotenin retinole çevrilmesi, absorbsiyonu, intestinal parçalanması, esterleşmesi enzimlerle sınırlanır. Serbest retinol, sınırsız absorb edilip karaciğerde depolanırken, β karotenin retinole dönüşümü sınırlıdır. O nedenle retinol entoksikasyonu olabilirken, β karoten entoksikasyonu söz konusu değildir (11,12,23,60).

Retinol : Diyetteki öncü A vitamininin çoğu retinil esterleri halindedir ve et süt gibi hayvansal gıdalardan elde edilirler. Bunun emilimi de intestinal safra tuzları, diyetteki protein ve E vitamininden etkilenir. Diyetle alınan retinil esterleri intestinal lümende sindirim esterazları tarafından hidrolize edilirler. Böylece vitaminin gerçek şekli (retinol) intestinal lümene alınır. Serbest doymuş yağ asitleri emilimi inhibe eder. Retinil esterleri pasif difüzyonla girdikleri barsak hücrelerinden lenf kanalcıkları yoluyla çıkarlar. Lenf yollarına geçişleri safra tuzları konsantrasyonunun artışı ve yüksek pH ile artar. Retinil esterleri barsağın lenf yollarına şilomikronlarla girer ve karaciğere taşınır. Karaciğer, şilomikron artıklarını temizler ve lipoproteine bağlar. Yemekten kısa bir süre sonra kanda karaciğere taşınmadan önce lipoproteine bağlanmış şekilde bulunur.

Böbrekteki serbest retinol, muhtemelen plazmada retinol bağlayan proteine (RBP) bağlı küçük miktardaki retinolden kaynaklanır. Bu parçalar, glomerulden filtre edilir, tubulilerden reabsorbe edilir, RBP nin metabolik parçalanmasından sonra serbest retinol haline geçer. Retinil esterleri karaciğerde depolanır. Çoğu parankimal hücrelerde, az bir kısmı Kuppfer hücrelerinde bulunmaktadır. Ayrıca sinüoidal epitelyum ve hepatositler arasındaki Disse aralığındaki hücrelerde de (Stellat hücreler) bulunmuştur. Bu hücreler yağ depolanması gösterirler. Bu yağ depolanması A vitamininin alımının artışı ile artış gösterir. Normalde stellat hücrelerde az miktarda yağ damlacıkları vardır. A vitamini yoktur. A vitamini çok miktarda alınınca bu hücrelere de girer. (4,11,23,54,56).

Karaciğerden sonra A vitamini depolanması için en önemli organ böbreklerdir. Fakat böbrek tam bir depo organı olarak kabul edilemez çünkü RBP'e bağlı kısmı glomerulden filtre edilir ve tubuliden reabsorbe edilir, retinol serbest kalırken RBP yıkılır.

Retinolün diğer depolanma yeri de retinanın pigment epitelidir. Buraya dolaşımdan holo-RBP halinde gelir, esterleşir ve lipid damlacıkları içinde depolanır (41,55,60,61) . A vitamininin depolanması için hem pigment epitelinde hem de karaciğerde E vitamini gereklidir (1,4,60).

Karaciğerde depolanan A vitamini esterleri büyük molekül ağırlıklı bir lipoprotein kompleksine bağlıdır. Bu komplekste %3 A vitamini vardır. Karaciğerdeki A vitamininin %10'u retinil ester hidrolaz aktivitesine sahiptir.

Plazma retinol düzeyini diyetteki çinko veya vitamin A eksikliği, hormonal değişiklikler, kronik ve akut hastalıklar etkiler. Plazma retinol düzeyi ve karaciğerden salınımı ekstrahepatik dokuların A vitamini ihtiyacına göre belirlenir(60).

İntraselüler retinol ve retinoik asit bağlayıcı proteinlerin varlığı, vitamin A'nın hücrenin genetik şifresinde etkili olup olmadığını veya epigenetik düzeyde fonksiyon görüp görmediğini düşündürmektedir (23,60).

Altı tip retinoid bağlayan protein bulunmuştur:

1. Serum retinol bağlayan protein (RBP).
2. Selüler retinol bağlayan protein (CRBP).
3. Selüler retinoik asit bağlayan protein (CRABP).
4. Selüler retinal bağlayan protein (CRALBP) (sadece gözde).
5. İnterforeseptör retinal bağlayan protein (sadece gözde).
6. Selüler retinol bağlayan protein tip II (CRBP tip II) (15,23,54,56,).

Sitozol, CRBP ihtiva eder. Bu retinolü bağlar ve retinol hücre içine alınır. Retinoik asit retinolün metabolik ürünüdür, vitamin A aktivitesi vardır. Bunu da CRABP bağlar (23,60).

A Vitamininin Nükleer ve Ekstranükleer Fonksiyonları

1. Hücre nükleusu üzerindeki etkileri ile genetik yapıyı etkiler, epitelial hücrelerde diferansiasyonu kontrol eder.

2. Endoplazmik retikulumda veya hücre yüzeyindeki etkileri: Epitelial hücreler, basal hücrelerden değişirler. A vitamininin etkili olduğu bir başka diferansiasyon embriyo gelişmidir. A vitamini eksikliği olan dişi hayvan gebe kalabilir fakat fetus ölürlü. Kuşlarda A vitamini eksikliği olduğunda, fertil olmalarına rağmen fertilizasyondan iki gün sonra üreme olmamaktadır. Bu yumurtalara retinol enjeksiyonu ile % 74 gelişim olmaktadır (60) .

Retinoidler, normal hücrelerin kanser hücrelerine transformasyonunu da inhibe eder (2,60).

Retinoidlerin en önemli antikarsinojenik etkisi hücre nükleusunu etkileyerek başlangıç döneminde değil, tümör gelişimi evresinde görülmektedir. Bazı yayınlar, retinoidlerle, karsinojen, virus ve radyasyonla başlatılan taransformasyonun inhibe edildiğini bildirmektedirler. Bu inhibisyon reversibildir.

Retinoidlerin Hücre Duvarı Üzerindeki Etkileri:

A vitamini etkisini genel olarak plazma yüzey membranı üzerinden yapar. Bu membran endoplazmik retikulum ve golgi sisteminden oluşmaktadır.

A vitamininin primer fizyolojik fonksiyonu epitelial hücre diferansiasyonu üzerindedir. Bu fonksiyon keratin için mRNA'nın salinimini kontrol ederek hücre nükleusu üzerinde etkisiyle olur. Ayrıca retinoik asit keratinozitleri başka şekilde de etkiler. Keratinizasyon, kısmen keratinozitin plazma membran permeabilitisinin kontrolü ile düzenlenir. Keratinizasyon için terminal diferansiasyon olarak membranın permeabitesi artar, -SH grupları, -S-S gruplarına okside olur, insolubl keratin serbest kalır. bundan başka, kornifiye hücreler keratinize hücre karakteri kazanırlar. Burada membran geçirgenliğini artıran kalsiyum iyonuna bağımlı transglutaminaz酶 rol oynar.

Keratonosit kültürüne retinoik asit eklendiğinde keratinin -S-S çapraz bağlarını inhibe ettiği gibi kornifiye hücre envelop ve terminal diferansiasyonu da inhibe edilmektedir. Bu etki, keratinozit membranı stabilizasyonuna, kalsiyum iyonunun içeri girmesinin önlenmesine bağlıdır. Retinoik asitin keratinizasyonu mRNA'yı etkilemeden inhibe ettiği bulunmuştur. Retinoik asit keratinozitlerde transglutaminaz酶'ini indüklese bile kalsiyum iyonuna bağımlı aktivitesini etkiyelerek bu酶'in aktivitesini ve böylece terminal diferansiyasyonu inhibe etmektedir.

A vitamini eksikliğinde organ kültürlerinde su kamoz metaplazi vardır. Bu da hücreler arası bağlantının bozulmasına bağlıdır.

A vitamini gelişme ve büyümeye için gereklidir. Retinol veya retinoik asit, deri, trakea ve kornea epitel hücre kültürlerinde büyümeyi

stimüle etmektedir. Diğer taraftan retinoidlerin hücre kültürlerinde saturasyon yoğunluğunu azaltarak veya büyümeye hızı oranının inhibe ederek büyümeyi inhibe ettiği de bildirilmiştir.

Hücre büyümesi, büyümeye faktörleri, spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanan polipeptidler ile düzenlenir. Bunlar, EGF (Epidermal Growth Factor) dür. Retinoik asit, EGF'yi hücrelere bağlanarak stimüle eder. EGF'ye affine artışından çok hücre yüzeyinde EGF reseptör sayısını artırarak yapar. EGF mitojenik olduğu için ve hücre büyümeyi stimüle ettiği için, retinoik asit tedavisi ile bu hücrelerin büyümeyindeki paradoksal reaksiyon dikkati çekebilir. Belki de transforme hücrelerde EGF için gereksinim azalmaktadır. Retinoik asit bunların gereksinimini normal hücreler düzeyine getirmektedir.

Virüs transforme hücrelerde EGF reseptörleri daha az bulunmaktadır. Bunların büyümesi transforme hücrelerin kendileri tarafından salgılanan bir başka polipeptid faktör (Sarcom Growth Factor : SGF) tarafından stimüle edilmektedir. Bu faktör karsinojen değildir. A vitamininin plazma membranı üzerindeki etkileri esas olarak çeşitli faktörler için reseptörleri (fibronektin, EGF, SGF) etkileyerek olmaktadır.

A vitamini, glikoprotein sentezi üzerinde rol oynar. Sadece yüzey glikoproteinleri değil aynı zamanda sekrete edilen musinler ve bazı glikozaminglikanlar da retinoidler tarafından yapılır.

A Vitaminin Epitelizasyonda ve Yara İyileşmesindeki Rolü

A vitamini epitelyal diferansiasyonunun indüklenmesinde ve kontrolünde rol oynar. Vitamin A eksikliği epitelyal hücrelerde bazı bozukluklara neden olur. Mukus sekrete edilen hücre sayısı azalır ve skuamöz metaplazi ortaya çıkar. Bu durum, kimyasal karsinojenlerle ortaya çıkan prosese benzemektedir. Buna zıt olarak A vitamini fazlalığı keratinize dokuların mukus sekresyonu yapar hale gelmesi ve tipik Goblet hücresi oluşumuna yol açar. Böylece vitamin epitelyal dokuda diferansiyatif fonksiyonların yapılması ve idamesi için rol oynar. A vitamininin epitelyal tümör oluşumunu baskıladığını bildiren pek çok araştırma vardır.

Vitaminin sistemik ve topik uygulanması arasında pek çok farklılıklar vardır. Sistemik yolla vitamin hepatik regulasyona uğrar, dokulara RBP ye bağlı kompleksler halinde gider. Topik uygulamada oksidasyona maruz kalır, fizyolojik etkisinin çok azını göstererek belki de membran yapılarının parçalanması ve lizozomal enzimlerin açığa çıkması ile etki eder. Pek çok araştırmacı, viral yada kimyasal yolla ortaya çıkan tümörlerin inhibisyonunda topik uygulama ile iyi sonuçlar bildirmiştir (7).

A vitamini eksikliği ile en ciddi değişiklikler, epitelyal yapıda mukus sekrete eden epitelin yerini çok katlı yassı epitel almıştır. Keratinize epitelyumu olan epidermis hiperkeratotik hale gelir. İntestinal mukozada Goblet hücreleri önemli ölçüde azalır fakat burada keratinizasyon yoktur.

Respiratuvar epitelyum gibi diğer dokularda da A vitamini eksikliği ile mukus sekrete eden elementlerde azalma ve keratinizasyon görülür (7).

A vitamininin lokal ve sistemik uygulanmasının yara iyileşmesinde hızlanmaya yol açtığı gösterilmiştir. A vitamini insanda ve hayvanda kortizonun yara iyileşmesindeki inhibitör etkisini antagonize ederek yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (8,10,44).

A vitamini fibroplazi ve kollagen akümülasyonunu stimüle eder. Topik ya da sistemik verildiğinde epitelyal mitotik indekste artışa neden olur. A vitamininin yara iyileşmesinde, granülasyon dokusuna, asit mukopolisakkarid sentezini artırarak etki ettiği gösterilmiştir (8,24,32,33,44,63).

Katarakt insizyonlarında yara iyileşmesinde topikal uygulamanın (35), deney hayvanlarında arteriyel iyileşmede diyeten katılan A vitamininin (28), yine deney hayvanlarında kolon anastomozunda anastomoz yerinin iyileşmesinde diyeten katılan A vitamininin (59) yararlı etkileri gösterilmiştir.

A vitaminine günlük ihtiyaç, yaş, gelişme, kalori ihtiyacı fizik yapı, gebelik ve emzirme durumuna göre değişebilir. İhtiyaç, gelişme dönemleri, gebelik, emziklilik durumlarında ve protein kalori eksikliği, enfeksiyon hastalıkları ve yağ absorbsiyonunun bozulduğu durumlarda artar. (35,64)

Günümüzde, protein malnutrisyonundan sonra en önemli beslenme yetersizliği probleminin A vitamini yetersizliği olduğu kabul edilmektedir.

Yetersizlik diyetteki eksikliğe ilaveten kronik diare, sprue, kolit, karaciğer hastalıkları, yağ metabolizması bozuklukları sonucu ortaya çıkan absorbsiyon bozuklukları ile artar. Diyette protein yetersizliği, retinol absorbsiyonunu ayrıca β karotenin barsaklarda retinole dönüşmesini etkiler. Kanda A vitamini konsantrasyonunun $200 \mu\text{g}/\text{lt}$ nin altına düşüğü durumlarda organizmanın bütün epitelyal dokularında fonksiyonel bozukluklar başlar ve fotoreseptörlerin çalışma düzeni bozulur (64).

A vitamini eksikliğinde kseroftalminin yanısıra epitelyal dokularda değişiklikler bildirilmiştir (1,5,18,37,38,).

Epidermal proliferasyon ve inflamasyonla seyreden pek çok hastalıkta (liken planus, atopik dermatit, iktiyozis vulgaris gibi) plazma retinol / dehidroretinol düzeyleri bozulmuş olarak bulunmuştur. Bu durum kutanöz A vitamini metabolizmasının bozukluğunu, A vitamininin epitelyal diferansiyonundaki kontrolünün ortadan kalktığını düşündürmektedir (47). A vitamini eksikliği ile solunum, gastrointestinal ve ürogenital sistem epitelinde metaplastik değişiklikler bulunmuştur. Bu metaplastik değişikliklerin, normal dokudan neoplastik dokuların gelişmesinde ilk adım olduğu dikkati çekmektedir. Vitamin A eksikliği olan hayvanlarda epitelyal dokulardaki histolojik bulgular ile deri ve mukozaların bazı prekanseröz lezyonları arasındaki benzerliklerin farkedilmesi ile bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bazı çalışmalarda karsinomalar olduğu gibi, benign epitelyal tümörler ve metaplaziler gibi prekanseröz lezyonlara karşı A vitamini verilmesinin proflaktik etkileri gösterilmiştir. Epidemiyolojik

çalışmalarda plazma retinol veya β karoten düzeyleri ile kanser insidansı arasında ters bir ilişki gösterilmiştir (5,11,12,22).

İn vitro olarak pek çok etki ile malign transformasyona uğratılmış hücre kültürlerinde retinoidlerin bu transformasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. aynı zamanda keratinizasyonu ve diğer premalign değişiklikleri de tersine çevirebilmektedir. Deney hayvanlarında A vitamini eksikliği oral kavitede, akciğerlerde, mesane ve kolonda kanser oluşumunu indüklemektedir. Ayrıca retinoid verilmesi bu tümörlerin gerilemesine ve transplante tümör gelişiminde duraklamaya yol açmaktadır (16,22).

Son yıllarda, kanser oluşumundaki etyolojik faktörler arasında pek çok çevresel faktörün yanısıra diyetin önemine giderek daha çok önem verilmektedir (6,17,62). Çeşitli organ kanserlerinede A vitamini düzeyinin düşük bulunmasının yanısıra, diyete β karoten ilavesinin kanser oranını azaltacağı da ileri sürülmektedir (43,52). Meme ve endometrium gibi endokrin hedef organların malignitelerinde, satüre yağlar kalori fazlalığı gibi spesifik diyet faktörlerinin kanser oluşumunda pozitif bir korelasyonla etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Yapılan bir başka araştırmada kanserli ve kanser dışı hastalıklar nedeniyle hastanede yatan hastalarda A vitamini ve serum kolesterol düzeyleri araştırılmıştır. Araştırmacılar, diyetin kanser etyolojisinde önemli bir yeri olduğunu henüz tam olarak isbat edilmese bile kanser etyolojisinde, A vitamininin rolü olduğunu ileri sürmektedirler. A vitamini metabolizmasında kolesterolinin etkili olması nedeniyle, kanser ve A vitamini

arasındaki ilişkiye sekonder olarak kanser ve kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki saptanmıştır (13).

Özet olarak A vitamini epitelizasyonda ve yara iyileşmesinde rolü olan bir vitamindir. Ayrıca A vitamini ve kanser gelişimi arasında yakın bir ilgi de dikkat çekmektedir.

Serviks Erozyonu :

Serviskin inflamatuvar lezyonları, anatomik konumu nedeniyle travmaya çok maruz kalan bir organ olduğu için sık görülür. Travma görmüş normal kolumnar epitleyumin servisitten ayrılması güç olabilir.

Akut servosit ödem, eritem, ekspoze kolumnar epitelyum (ektopi), mükopülen akıntı, nadiren kanlı akıntı ile karakterizedir. Akut servisitte irrit edici vaginal uygulamalar, tampon kullanımı, kryoterapi, koter, cerrahi travmalar ve infeksiyonlar en yaygın nedenlerdir. İnfeksiyonlar arasında Chlamydia trachomatis Neisseria gonorrhoea ve Herpes simplex virus (:HSV, tip II), ve papillomavirüsler (HPV: Human papillomavirus) sebep olan patojenlerdir.

Kronik servosit ve bununla ilişkili değişiklikler genellikle travma ve doğumla ilgili laserasyonlarda reaksiyon olarak gelişmektedir. Bunlar aynı zamanda diğer travma ve müdahaleler, akut infeksiyonlar veya östrojen eksikliği ile birlikte olan epitelyal atrofinin bir sonucu olabilir. Kronik servosit, serviksin ve servikal açılığın şeklinde ve boyutlarında

değişikliklerle birliktedir. İnfamasyonun mikroskopik bulgularına dayanarak tanı konduğunda doğurmuş kadınların %90ının üzerinde kronik servisit bulunmaktadır. Spesifik olarak kabul edilen çok az semptom vardır. Vajinal akıntı, pelvik ağrı, bel ağrısı, disparene olabilir. Genital kanama kronik servisitin bir belirtisi olabileceği gibi, servikal kanseri de düşündürmelidir. serviks'in kronik iltihabi olayları servikal faktöre bağlı infertiliteye yol açabilir.

Tanıda semptomatolojiden çok fizik muayene bulguları değerlidir. Serviks hipertrofiye olabilir. Tek, bilateral veya multipl laserasyonlar, endoservikal kanaldan yapışkan mükopürülün akıntı olabilir. Servikal os çevresinde kırmızı alanlar görülebilir. Bu bölgeler skuamöz epitelyumun soyulmuş alanlarıdır. Erozyon olarak da adlandırılan bu alanlar değişik büyülüklük ve şekillerde olabilir. Nabboth kistleri, endosevikal glandlarının veya boşlukların muköz retansiyonuna bağlı olarak gelişir. Mavimsi renkte, hafifçe kabarık 1-3 mm. boyutlarında nodüller vardır. Endoservikal kanalın ekspoze alanlarında görülen iyileşen servikal laserasyonlar eversiyon olarak adlandırılan kırmızı granüler bir alan oluşturur. Erozyon, eversiyon ve ektropion kolumnar epitelyum ile kaplı ekzoserviks alanlarını tanımlar.

Endoservikal mukusun mikroskopik incelemesi tanıya yardımcı olabilir. Normal mukusta lökosit yoktur. Servisit olduğunda çok sayıda lökosit görülür (34).

Hormonal değişiklikler veya inflamasyonun sonucu olarak endoserviks'in kolumnar epitelyumu çok katlı yassı epitele dönüşebilir ve

endoservikal glandlar, skuamöz hücrelerle dolabilir. Bu olaya "Epidermidizasyon", "Skuamöz metaplazi", "Prosoplazi" ve "Reserve cell hiperplazi" denir.

Epidermidizasyon, skuamöz epitelyumun kolumnar epitelyumun yerini alacak şekilde çoğalmasıdır. Skuamöz metaplazı ile skuamöz görünümdeki bazal hücreler ve yüzeysel kolumnar hücreler çok katlı epitelyum haline gelir. Yeni skuamokolumnar junction alanı "transformasyon zonu" olarak tanımlanır. Bu alanda metaplastik epitelyum alanları vardır. Rezerve cell olarak adlandırılan hücreler infant serviksinde görülür ve adult hayatı da devam edebilir. Bazı otörler bu hücrelerin serviks karsinomunun histogenezinde rolü olduğunu savunurlar (14,34,45,58).

Daha az görülen patolojik bulgu adenomatöz hiperplazidir. Burada endoservikal glandlar, tipik kolumnar epitel hücrelerinden çok kuboidal epitelyum ile dolmuştur. Bu lezyon oral steroid kontraseptif kullanan kadınlarda da görülebilir. Bu durumda glandların immatüritesi nedeniyle lezyon, adenokarsinoma ile karıştırılır. Papovavirus infeksiyonu koilositik atipi olarak adlandırılan morfolojik değişikliklerle birliktedir.

Benign servikal hastalık ve buradan gelişen maligniteler arasında ilişkileri destekleyen bulgular vardır (20,26,34).

Bu nedenle pek çok otör, serviks erozyonlarını, serviksin benign hastalıkları arasında değil, prekanseröz lezyonlar arasında kabul ederler (53). Ayrıca hayvan deneylerinde, deneysel olarak oluşturulan serviks

erozyonlarının servikal kanserlere öncülük ettiği gösterilmiştir (57). İnsanda da servikste invaziv epidermoid karsinomanın, serviksteki displastik değişiklikleri izleyerek geliştiği düşünülmektedir (14,46,51). Bunun dışında, servikal prekanseröz lezyonların tedavisiz bırakıldığında er veya geç klinik olarak serviks kanserine dönüseceği bildirilmektedir (42). Servikal karsinogeneze yol açan faktörler arasında, sperm, hormonlar, virüsler, düşük sosyoekonomik durum, bozuk hijyen şartları, serviksin infeksiyonları, ilk cinsel temas yaşı ve çok eşli cinsel davranış sayılabilir (50).

Seroimmünolojik çalışmalar, HSV infeksiyonu ve serviks kanseri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bununla beraber HSV nin servikal kanserde primer karsinojen olarak rol oynadığına ilişkin yeterli veriler yoktur (19,34). Serviksin invaziv kanserinde human papilloma virus infeksiyonunun bulunması papillomavirus infeksiyonunun serviks kanseri gelişiminde prekürsör bir lezyon rolü oynadığını düşündürmektedir (19,29,34). Klamidyal infeksiyon da serviksin malign ve premalign lezyonları ile birlikte olabilir. Serviks karsinomu, uzun süren kronik inflamasyonu olanlarda bu kronik inflamatuvar proses üzerinden metaplastik ve neoplastik değişikliklerle ve prekanseröz lezyonu olanlarda da tedavisiz bırakılan prekanseröz lezyonlar üzerinden gelişmektedir (30,34).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Kasım 1989 ile Şubat 1990 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, Jinekolojik muayene ile serviks erozyonu tesbit edilen 34 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Hastaların yaşıları 18 ile 45 yaş arasında değişiyordu, ortalama yaşı 26.47 idi.

Hastalara jinekolojik anamnezde, yaşı, evlilik yaşı, doğum sayısı, sigara içme durumu, vajinal akıntının süresi, koitus ile ilgili şikayetler sorularak kaydedildi.

Jinekolojik muayene, direkt ışık altında ve kuru spekulum kullanılarak yapıldı. Muayenede portioda, servikal eksternal os çevresinde kırmızı erode ve granüler alanlar araştırıldı. Erozyonun çapı tesbit edildi; kaydedildi. Kuru tahta spatüle PAP smear alındı. Sitolojik yapıyı bozmak için bimanuel jinekolojik muayene smear alındıktan sonra bırakıldı.

Tablo I'de hasta grubuna ait özellikler özetlenmiştir.

Tablo I : Hasta Grubu

Sıra No	Adı	Yaş	Evlilik Yaşı	Doğum Sayısı	Sigara (Adet/ünl)	Erozyon Çapı(cm)	Pap Smear Class
1	S.E.	18	14	-	4-5	2	II
2	E.Ö.	35	18	2	-	2	II
3	M.K.	24	23	1	10	1	II
4	K.K.	20	15	2	-	2	II
5	Y.E.	24	22	1	-	3	II
6	D.K.	40	16	5	-	2	II
7	N.A.	26	20	1	-	3	II
8	K.F.	32	23	2	-	3	II
9	F.C.	36	18	3	-	2	Yeterli mat.
10	S.E.	18	15	-	2	2	II
11	S.L.	45	18	10	-	3	III
12	M.S.	32	21	2	-	2	II
13	E.K.	32	16	3	-	3	II
14	B.T.	29	18	2	-	2	II
15	R.G.	28	20	4	-	2	II
16	S.C.	23	16	2	-	3	II
17	P.A.	23	22	-	4	2	II
18	F.S.	22	20	-	4	2	II
19	P.U.	25	16	2	-	4	II
20	S.B.	29	15	4	-	2,5	II
21	Y.E	26	22	1	-	3	II
22	K.Ö.	25	16	2	-	2	II
23	S.M.	19	17	1	-	2	II
24	S.S.	24	19	2	-	2	II
25	G.K.	27	19	2	-	2,5	II
26	M.M.	26	16	1	4	2	II
27	S.E.	18	18	-	-	4	II
28	A.K.	24	17	2	-	3	II
29	Z.Y.	39	17	5	-	2	II
30	S.O.	19	18	-	-	2	II
31	M.C.	25	15	3	-	4	II
32	Z.A.	24	22	2	-	2	II
33	S.K.	25	20	2	-	3	II
34	N.K.	29	24	2	4	2	II

Kontrol grubu olarak jinekolojik şikayetçi olmayan ve muayenede jinekolojik patoloji tesbit edilemeyen benzer yaş grubunda 20 sağlıklı birey değerlendirmeye alındı.

Kontrol grubunun yaş dağılımı 16 ile 30 yaş arasında değişiyordu, ortalama yaş 27.20 idi.

Kontrol grubuna ait özellikler Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II : Kontrol Grubu

Sıra No	Adı	Yaş	Evlilik Yaşı	Doğum Sayısı	Sigara
1	N.C.	28	23	1	5-6
2	Y.E.	16	16	-	-
3	S.E.	29	20	-	10-15
4	F.A.	29	27	1	-
5	N.K.	23	22	-	-
6	E.K.	23	"	-	-
7	A.G.	23	"	-	20
8	A.U.	37	21	2	12
9	H.T.	30	22	1	-
10	K.D.	27	14	2	-
11	L.B.	25	18	1	20
12	A.G.	20	18	-	3
13	T.B.	30	"	-	20
14	Ü.P.	30	"	-	7
15	Ş.K.	26	"	-	6
16	D.N.	29	22	1	-
17	T.K.	35	18	2	-
18	H.A.	29	21	2	20
19	K.K.	31	20	2	20
20	A.A.	24	22	-	5

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri aç karnına 6 ml. venöz kan olarak cam tübe alındı. Kan tüplerde alüminyum kâğıda sarılarak laboratüra ulaştırıldı. Işıktan korunarak santrifuj edildi ve ayrılan serumlar en fazla üç gün içinde analiz edilmek üzere saklandı. Bütün çalışma boyunca hafif ışık altında çalışılmasına özen gösterildi.

Retinol ve Beta karoten düzeyleri, Neeld ve Pearson makrometodu ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Laboratuarlarında tayin edildi.

Neeld ve Pearson Metodu:

2 ml serum cam kapaklı tüpe konuldu. Üzerine, karıştırılarak 2 ml % 95 lik etanol ve 3 ml petroleum eter ilave edildi. Kuvvetle çalkalanıp, 3 dakika santrifüp edildi.

Üst fazdan (petroleum eter fazı) 2 ml Coleman tüpüne alındı. Ağızı kapatılarak 450 nm dalga boyunda petroleum eter körüne karşı OD (optik dansite) okundu. Grafikten, OD'ye göre β -karoten değerleri bulundu.

Petroleum eter fazı (Coleman tüpüne aldığımız), 35°-40° C su banyosunda evapore edildi. Sıvı kısım tamamen uçunca (3-4 saat sonra), residüel kısım üzerine 0.1 ml kloroform ve 0.1 ml asetik anhidrid eklendi.

1 ml Trifluoroasetik Asit (TFA) + 2 ml Carr Price reaktifinden oluşan solüsyondan 1 er ml her bir örneğe ilave edilip, 30 saniye içinde 620

nm dalga boyunda köre karşı OD okundu [Kör: 0.1 cal Kloroform + 1 ml Carr Price solüsyonu 1 ml TFA + 2 ml Carr Price sol)].

A vitamininin hesaplanması şu formüle göre yapıldı.

$$\mu\text{g A vit}/100 \text{ ml} = \text{OD}_{620} - (\text{OD}_{450} \times 0.3) \times 337$$

A vitamini normal değerleri = % 30-65 μg .

β - Karotenin normal değerleri = 0.91 - 2.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde iki grubun tek tek değişkenler üzerinden değerlendirilmesinde Student t testi, iki değişen bir arada ele alınarak kontrol grubunun ve hasta grubunun birbirinden ne derece ayırtedilebildiğini tesbit etmek amacıyla da diskriminant analizi uygulanmıştır.

BULGULAR

Hasta grubunda serum β Karoten düzeyleri (normal değerleri: 0.91-2.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 9 olguda alt sınırın altında düşüklük göstermiştir (% 26.47). Hasta grubunda serum β karoten düzeyleri ortalama değer $1.31765 \pm 0.488 \mu\text{g}/\text{ml}$ olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda serum β karoten düzeyi tüm bireylerde normal sınırlar arasında bulunmuş, yüksek veya düşük değere rastlanmamıştır. Kontrol grubunda elde edilen ortalama serum β karoten düzeyi $1.93500 \pm 0.344 \mu\text{g}/\text{ml}$ olarak hesaplanmıştır.

Hasta grubunda serum retinol düzeyleri (normal değerleri: % 30-65 μg) 4 olguda normal sınırların altında düşüklük göstermiş (% 11.76), olguların hiç birinde yüksek değerler saptanmamıştır. Hasta grubunda ortalama serum retinol düzeyi $4.20088 \pm 0.952 \mu\text{g}/\text{ml}$ olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda serum retinol düzeyleri tüm bireylerde normal sınırlar içinde bulunmuş, ortalama serum retinol düzeyi $5.40050 \pm 0.497 \mu\text{g}/\text{ml}$ olarak hesaplanmıştır.

Hasta ve kontrol grubunun serum β karoten ve Retinol düzeyi sonuçları Tablo III ve Tablo IV de verilmiştir.

Tablo III : Hastalar Grubunda Serum Beta Karoten ve Retinol Düzeyleri

SIRA NO	ADI	BETA KAROTEN (0.91-2.34 µg/ml)	RETINOL (%30-65 µg/ml)	SIRA NO	ADI	BETA KAROTEN (0.91-2.34 µg/ml)	RETINOL (%30-65 µg/ml)
1	S.E.	1	55.4	18	F.S.	1.2.	30.6
2	E.O.	1.3	40.9	19	P.U.	1.4	38.7
3	M.K.	1.4	54.2	20	S.B.	0.9	30
4	K.K.	1.6	40.9	21	Y.E.	1.5	29.3
5	Y.E.	1.9	44.7	22	K.O.	1.8	58.9
6	D.K.	1.8	38	23	Ş.M.	1.2	42.4
7	N.A.	1.7	56.7	24	S.Ş.	2.1	43.4
8	K.F.	1.4	22.8	25	G.K.	1.7	39.2
9	F.C.	0.89	41.4	26	M.M.	0.9	53
10	S.E.	1	47.3	27	S.E.	1.3	38.3
11	S.I.	0.5	42	28	A.K.	0.9	28
12	M.Ş.	1.7	36.8	29	Z.Y.	0.4	20.2
13	E.K.	1.4	39.5	30	Ş.O.	0.6	40.1
14	B.T.	2	54.3	31	M.C.	0.6	40.6
15	R.G.	2.2	49.2	32	Z.A.	2.1	40
16	S.C.	1	42.2	33	S.K.	0.8	55.4
17	P.A.	1	46.1	34	N.K.	1.6	47.3

Tablo IV : Kontrol Grubunda Serum Beta Karoten ve Retinol Düzeyleri

SIRA NO	ADI	BETA KAROTEN (0.91-2.34 $\mu\text{g/ml}$)	RETINOL (% 30-65 μg)	SIRA NO	ADI	BETA KAROTEN (0.91-2.34 $\mu\text{g/ml}$)	RETINOL (% 30-65 μg)
1	N.C.	2	57.2	11	L.B.	1.9	51.6
2	Y.E.	1.4	54.6	12	A.Q.	1.8	53.6
3	S.E.	23	56.4	13	T.B.	2.3	44.7
4	F.A.	1.4	50.3	14	Ü.P.	1.9	55.8
5	N.K.	1.6	59	15	Ş.K.	2.3	51.7
6	E.K.	1.8	49.3	16	D.M.	2.4	48.8
7	A.G.	1.8	53.6	17	T.K.	2.5	49.5
8	A.U.	2.1	60.3	18	H.A.	1.6	49.3
9	H.T.	2.2	61.4	19	K.K.	1.4	63.1
10	K.D.	2	58.2	20	A.A.	2.1	60.6

Hasta grubunda serum β karoten ve Retinol düzeyi düşük bulunan hastalara ait bulgular Tablo V de özetlenmiştir. Bu hastaların ortalama yaşı 29.45, ortalama evlilik yaşı 17.72, ortalama doğum sayısı 3 ve erozyonun ortalama büyülüğu 2.68 cm olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre serum β karoten ve Retinol düzeyleri üzerinde hastanın yaşı, evlilik yaşı, doğum sayısı ve erozyonun büyülüğu etkili görülmemektedir.

Tablo V : Serum Beta Karoten ve Retinol düzeyleri düşük bulunan hastaların diğer özellikleri

Adı	Yaş	Evlilik Yaşı	Doğum Sayısı	Sigara	Erozyon Çapı(cm)	Beta Karoten	Retinol
K.F.	32	23	2	-	3 cm.	1.4	28.8
F.C.	38	18	3	-	2 cm.	0.89	41.4
S.I.	45	18	10	-	3 cm.	0.5	42
S.B.	29	15	4	-	2.5 cm.	9	30
Y.E.	26	22	1	-	3 cm.	1.5	29.3
M.M.	26	16	1	4	2 cm.	0.9	53
A.K.	24	17	2	-	3 cm.	0.9	28
Z.Y.	39	17	5	-	2 cm.	0.4	20.2
Ş.O.	19	18	-	-	2 cm.	0.6	40.1
M.C.	23	19	3	-	4 cm.	0.6	40.6
S.K.	25	20	1	-	3 cm.	0.8	55.4

Tablo VI'da hasta ve kontrol grubunda elde edilen ortalama serum β karoten ve Retinol değerleri görülmektedir.

Tablo VI: Hasta ve Kontrol Grubunda Elde Edilen Ortalama Serum Beta Karoten ve Retinol Düzeyleri

	KONTROL	HASTA	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
BETA KAROTEN	1.933±0.344	1.318±0.488	(P<0.001)
RETİNOL	5.4 ± 0.497	4.2±0.952	(P<0.001)

Hasta grubundan elde edilen ortalama serum β karoten değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.001$)

Hasta grubundan elde edilen Retinol değeri kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük göstermiştir. ($p < 0.001$).

Serum β karoten ve Retinol değişkenleri kullanılarak diskirminant analizi uygalandığında elde edilen standardize edilmiş kanonik diskirminant fonksiyonu şöyle bulunmaktadır:

$$F : 6.02 + 1.418 (\beta \text{ karoten}) + 0.824 (\text{Retinol})$$

Tablo VII de değişkenlerin diskirminant fonksiyonu ve ilişkilerine göre sıralaması görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi Retinol β karotene göre daha fazla ayırt edici özelliğe sahip bulunmaktadır.

**Tablo VII : Değişkenlerin Diskriminant Fonksiyonu ve İlişkilerine Göre
Sıralanması**

<u>DEĞİŞKEN</u>	<u>FONKSİYON</u>
RETİNOL	0.78875
BETA KAROTEN	0.75087

Tablo VIII incelendiğinde, kontrol grubundaki 20 bireyin 17 si (% 85.0) β karoten ve Retinole göre ait olduğu gruba doğru olarak sınıflandırılmasına rağmen, üç bireyin (% 15) değerleri hasta grubu değerlerine daha yakın görünülmektedir.

Hasta grubunda ise 34 bireyin 29'u (% 85.3) gerçekten hasta grubunda görünmesine rağmen 5 bireyin (% 14.7) değerleri kontrol grubu değerlerine yakın bulunmuştur.

Her iki grup birlikte ele alındığında, bütün bireylerin ait oldukları gruplara doğru olarak sınıflandırılma oranı % 85.19 olarak bulunmuştur. Bu oranın serviks erozyonunda etkili olduğu görülen β karoten Retinol düzeyleri dışında, sigara içme durumu, evlilik, doğum yaşı ve doğum sayısı gibi diğer parametrelerin de istatistiksel değerlendirmeye katılmasıyla aratableceği söylenebilir.

Tablo VIII : Hasta ve Kontrol Gruplarına İlişkin Sınıflandırma Sonuçları

<u>GERÇEK GRUP</u>	<u>BİREY SAYISI</u>	<u>TAHMİN EDİLEN GRUP</u>	
		<u>KONTROL</u>	<u>HASTA</u>
KONTROL	20	17(% 85.0)	3 (% 15.0)
HASTA	34	5(% 14.7)	29(%85.3)

TARTIŞMA

A vitamininin yara iyileşmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Ehrlich ve arkadaşları sığanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada deneysel olarak oluşturulan yaraların iyileşmesinde A vitamininin, kortizonun sebep olduğu yara iyileşmesinde gecikmeye engel olduğunu göstermişlerdir (10).

Kastl ve arkadaşları, tavşanlarda korneoskleral insizyonların iyileşmesinde topikal A vitamini uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmektedirler (28).

Lee ve Tong retinil preparatlarının yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini gösteren hayvan deneyleri bildirmekte ve A vitamininin yara iyileşmesinde pozitif etkileri olduğunu ileri sürmektedirler (32,33)

Niu ve arkadaşları sığanlarda aortada deneysel olarak arteriyel iyileşmeyi diyete katılan A vitamini ile hızlandırarak A vitamini ve yara iyileşmesi arasındaki ilgiye dikkat çekmişlerdir (36).

Prutkin, farelerde yara oluşturuktan sonra üç gruba ayırdıkları farelerden birinci gruba topik A vitamini, diğer gruplara da lanolin ve mineral yağlar uygulamışlar, yara iyileşmesinin birinci gruptaki hayvanlar-

da daha hızlı olduğunu göstermişlerdir. Bu bulguları A vitaminin yara iyileşmesindeki rolünü desteklemektedir (44).

Winsey ve arkadaşları, jinekolojik kanserli hastaların tedavisinde olduğu gibi kolorektal kanserli hastalarda da pre ve postoperatif radyoterapinin önemli bir tedavi olduğunu, fakat radyoterapiden sonra erken veya geç anastomoz yerinde açılma, spontan perforasyon riskinin önemini olduğunu ayrıca radyoterapinin yara iyileşmesinde bozulmaya neden olduğunu bildirmektedirler. Buradan yola çıkarak, deney hayvanlarında ir-radyasyondan sonra kolon anastomozunda bozulan yara iyileşmesinde, A vitamini verilmesiyle yararlı etkiler elde ettiklerini bildirmektedirler (59).

Literatür bulguları, A vitaminin yara iyileşmesindeki olumlu etkilerini ve A vitamini eksikliğinde yara iyileşmesindeki gecikmeyi desteklemektedir.

Bundan başka A vitamini ile kanser arasındaki ilişki de dikkat çekicidir.

Elaim ve arkadaşları, kanser ve kanser dışı nedenlerle hastanede yatan hastalarda serum A vitamini ve kolesterol düzeylerini inceledikleri bir çalışmada, kanserli hastalarda A vitamini düzeylerini ve bununla ilişkili olarak kolesterol düzeylerini diğer hastalara göre düşük bulmuşlardır. Araştırcı grubu A vitamininin kansere karşı koruyucu rol oynadığını, ayrıca bu bulgularının, kanser insidansı ve A vitamini alımı ya da serum A

vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışmaları desteklediğini bildirmektedirler (13).

Bernstein ve Harris, seksüel aktif dönemdeki kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi ve serum A vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Servikal intraepitelyal neoplazi görülen kadınlarda serum A vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilen düşüklük göstermiştir. Araştırmacılar, servikal intraepitelyal neoplazilerin gelişiminde A vitamini düzeylerinin etkili olabileceğini ileri sürmektedirler. Serviksın epitelyal bir yapı olarak A vitamininden etkilenebileceğini ve A vitamini eksikliğinin servikal dokuda birtakım bozukluklara yol açabileceğini bu bozuk epitelyal dokunun da karsinogenezi başlatabileceğini belirtmektedirler (3).

Orr ve arkadaşları, serviks kanserli hastalarda A vitamini ve C vitamini düzeylerini düşük bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda A vitamini eksikliğinin hücre diferansiasyonunda etkili olduğu, A vitamini eksikliğinin servikal metaplaziye yol açmasının yanısıra lokal karsinojenlerin etkilerinin potansiyalizasyonuna ya da malign hücrelerin hızlı çoğalmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (39).

Harris ve arkadaşları serviks kanserli hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum A vitamini ve β karoten düzeylerini araştırdıkları bir çalışmalarında, β karoten ve Retinol düzeylerini kontrol grubu ve hasta grubu arasında farklı bulmamışlardır. Fakat araştırmacılar, β karoten ve Retinol düzeylerine etki eden sigara içme, oral kontraseptif kul-

lanımı, sosyoekonomik durum gibi faktörlerin göz önüne alındığı daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmektedirler (21).

La Vecchia ve arkadaşları da servikal kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada A vitamini düzeylerini kontrol grubundan farklı bulmadıklarını bildirmektedirler. Fakat diyetle alınan β karotenin etkili olduğunu ileri sürmektedirler. Böylece araştırmacılar, diyetle β karoten alınmasının invaziv servikal kansere karşı risk önleyici rolü olabileceği yorumunu getirmektedirler (31).

Romney ve arkadaşları serviks kanserinde nutrisyonel faktörlerin rolü konusunda yaptıkları bir çalışmada vitamin A, C ve β karoten düzeylerini farklı bulmuşlardır. Yazarlar nutrisyonel faktörlerin kanser etyolojisindeki rolüne dikkat çekerek A vitamini eksikliğinde görülen displazilerin potansiyel karsinojenik risk oluşturduğu fikrini ileri sürmektedirler (48,49).

Hayvan modellerinde kimyasal olarak indüklenen epitelial tümörlerin artışında veya azalmasında, metaplastik değişiklerde A vitamini eksikliği ve diyete eklenen retinoidler etkili bulunmuştur.

Metaplazi, neoplastik transformasyonun ilk adımıdır. Multigravidlerde servikal transformasyon zonunda skuamöz metaplazi sık görülen bir bulgudur.

Yapılan araştırmalarda A vitamini ve β karoten eksikliğinin kanser riskini artırıcı bir faktör olduğundan bahsederken bir yandan da diyetle

alınmasının riski azaltacağı ileri sürülmekte ve A vitamini analoglarının uygun farmakolojik uygulama şekilleriyle servikal displazilerin hafif ve orta şekillerinde dikkatle uygulandığında olayın kontrol altına alınabileceği, bildirilmektedir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (48).

Literatürde, serviks erozyonunda A vitamini ve β karoten düzeyini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık.

A vitamini ve yara iyileşmesi arasındaki ilişkiyi tartışan çalışma sonuçları A vitamininin yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermekte, A vitamini eksikliğinin epitelizasyonda gecikmeye, yara iyileşmesinde bozulmaya yol açtığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Bizim çalışmamızda, serviks erozyonu olan hastalarda ortalama serum β karoten ve Retinol düzeyleri kontrol grubundan elde edilen sonuçlara göre istatiksel olarak anlamlı kabul edilen düşüklük göstermiştir. Bunun yanısıra , hasta grubundaki olgulardan 9'unda (% 26.47) β karoten düzeyi, 4'ünde de (% 11.76) Retinol düzeyi normal sınırların altında düşüklük göstermiştir. Halbuki, kontrol grubundaki tüm bireylerde değerler normal sınırlar arasında bulunmuştur.

Ayrıca yapılan diskirminant analizinde her iki grup birarada değerlendirildiğinde bütün bireylerin ait oldukları gruba doğru olarak dahil olmaları % 85.19 oranında gerçekleşmektedir. Çalışmamızda hastalara rutin olarak sorulan yaşı, doğum sayısı, evlilik yaşı, sigara içme durumu, ve muayenede saptanan erozyonun çapı bu istatiksel değerlendirmeye

katılmamıştır. Bu değerlendirmeye alınmayan bu verilerin de göz önüne alınarak yapılan daha geniş kapsamlı bir çalışmanın sonunda elde edilen % 85.19 oranının yükselebileceği söylenebilir.

Çalışmamızın sonucu serviks erozyonu olan hastalarda serum β karoten ve Retinol değerlerinin anlamlı bir şekilde düşük bulunması nedeniyle etyolojik faktör olarak A vitamini eksikliğinin erozyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, tüm kanserli hastaların yanısıra servikal intraepiteyal neoplazisi ya da invaziv serviks kanseri olan hastalarda serum A vitamini ve β karoten düzeyleri düşük bildirilmektedir.

Araştırmacılar, serviksin epitelyal bir yapı olması dolayısıyla A vitamini eksikliğinden kolay etkilenebileceğini, kolayca metaplazik değişikliklerin meydana gelebileceğini ve buradan da neoplastik transformasyonun gelişebileceğini söylemeye, A vitamini eksikliği ile servikal neoplaziler arasındaki birlikteliği bu şekilde açıklamaktadırlar.

Bazı kaynaklar serviks erozyonunu prekanseröz lezyonlar arasında kabul etmektedirler.

A vitamini eksikliğinde epitelizasyonda ve yara iyileşmesinde gecikmenin olması, serviks erozyonunda da A vitamini eksikliğinin bu gecikme den sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca servikal metaplastik değişikliklere ve bunun üzerinden de neoplastik değişikliklere yol açtığını söylemek de mümkün olabilir.

SONUÇ

1. Hasta grubundan 9 olguda (%26.47) serum β karoten düzeyleri, 4 olguda (% 11.76) Retinol düzeyleri normal değerlerden düşük bulunmuştur.
2. Kontrol grubunda tüm bireylerde değerler normal sınırlarda bulunmuştur.
3. Hasta grubunda ortalama β karoten düzeyi 1.31765 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ortalama Retinol düzeyi 4.20088 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak bulunmuştur.
4. Kontrol grubunda ortalama β karoten düzeyi 1.93500 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ortalama Retinol düzeyi 5.40050 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak bulunmuştur.
5. Hasta grubunda elde edilen ortalama β karoten düzeyi kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($p < 0.001$).
6. Hasta grubunda elde edilen ortalama Retinol düzeyi kontrol gruba göre istatiksel olarak anlamlı, derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

7. Değişkenlerin diskirminant fonksiyonu ve ilişkilerine göre sıralaması yapıldığında Retinol, β karotene göre daha fazla ayırt edici özelliğe sahip bulunmuştur.

8. Hasta ve kontrol grublarına ilişkin sınıflandırma sonuçlarına bakıldığında Diskirminant analizi sonunda tüm bireylerin ait oldukları gruba doğru olarak sınıflandırılma oranı % 85.19 olarak bulunmuştur.

ÖZET

Çalışmamız Kasım 1989 ile Şubat 1990 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran Serviks erozyonu tesbit edilen 34 hasta ve benzer yaş grubunda yer alan 20 bireyden oluşan kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden serum Retinol ve β karoten düzeyleri Neeld ve Pearson Makrometodu ile tayin edildi.

Hasta grubundan 9 olguda serum β karoten düzeyi, 4 olguda ise Retinol düzeyi düşük bulunmuş, kontrol grubunda ise bireylerin tümünde sonuçlar normal sınırlar arasında bulunmuştur.

Hasta grubunda ortalama β karoten düzeyi $1.31765 \mu\text{g}/\text{ml}$, kontrol grubunda ise bu değer $1.93500 \mu\text{g}/\text{ml}$ olarak hesaplanmış, aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$)

Hasta grubunda Retinol düzeyleri ortalama değer olarak $4.20088 \mu\text{g}/\text{ml}$ kontrol grubunda ise $5.40050 \mu\text{g}/\text{ml}$ olarak bulunmuş, aradaki fark istatiksel olarak anlamlı yorumlanmıştır. ($p < 0.001$)

Sonuçların diskirminant analizi ile değerlendirilmesinde, her iki gruptaki bireylerin ait oldukları gruba doğru olarak sınıflandırılması % 85.19 olarak bulunmuştur. Bizim istatistiksel değerlendirmeye bu çalışmada almadığımız ancak diğer literatürde serviks erozyonu üzerinde etkisi bildirilen sigara içme, evlilik yaşı, çocuk sayısı oral kontraseptif kullanımı gibi diğer parametrelerin de değerlendirmeye alınmasıyla bu oranın daha da yükseleceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Adams,J., Shenton,J.: *Vitamin A in health foods.* Lancet 23: 460,1985.
2. Barkai,U., Sherman, M.I.: *Analyses of the interactions between retinoid - binding proteins and embryonal carcinoma cells.* J.Cell. Biol. 104:671-678,1987.
3. Bernstein,A., Harris, B.: *The relationship of dietary and serum vitamin A to occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active women.* Am. J. Obstet. Gynecol. 148(3): 309-312,1984.
4. Bloomhoff, B., Norum-K.R., Berg, T.: *Hepatic uptake of retinol bound to the serum retinol binding protein involves both parenchymal and perisinusoidal stellate cells.* J.Biol. Chem. 260(25): 13571-13575, 1985.
5. Bollog, W.: *Vitamin A and Retinoids: From nutrition to pharmacotherapy in Dermatology and Oncology.* Lancet 16:860-863, 1983.
6. Cole, P., Cramer,D.: *Diet and cancer of endocrine target organs.* Cancer 40: 434-437, 1977.
7. De Luca, L. et all: *Maintance of epithelial cell differantiation, The mode of action of vitamin A.* Oancer 30: 1326-1331, 1972.

8. Demetriou, A.A. et all: *Vitamin A and Retinoic acid: Induced fibroblast differentiation in vitro.* *Surgery* 98(5): 931-934, 1985.
9. Demirağ, B.: *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları'nda.* Cilt I, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara 1984, s: 57-58.
10. Ehrlich, H.P., Hunt T.K: *Effects of cortisone and vitamin A on wound healing.* *Ann. Surg.* 167(3): 324-328, 1968.
11. Epstein, F.H.: *Vitamin A and retinoids in health and disease.* *New. Eng. J. Med.* 319 (16): 1023-1030, 1984.
12. Fex,G., Johannesson, G.: *Studies of the spontaneous transfer of retinol from the retinol: Retinol-binding protein complex to unilamellar liposomes.* *Biochim. Biophys. Acta.* 901: 255-264, 1987.
13. Flaim, E. et all: *The relationship of serum cholesterol and vitamin A in hospitalized patient with and without cancer.* *Am. J.Clin. Nutr.* 44: 370-378, 1986.
14. Fox, C.H.: *Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 99(7): 960-971, 1967.
15. *Function of an intestinal retinol binding protein in the esterification of retinol.* *Nutr. Rev.* 45(7): 1987.
16. Greenwald,P. et all: *Vitamin A and Cancer.* *Science* 224: 338, 1938.
17. Gori, G.B.: *Dietary and nutritional implications in the multifactorial etiology of certain prevalent human cancers.* *Cancer* 43(5): 2121-2159, 1979.
18. Gunby,P.: *Mild vitamin A deficiency now major world problem?* *JAMA* 252 (22): 3086,1984.

19. *Hausen, H.: Human genital cancer: Synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? Lancet 18: 1370-1371, 1982.*
20. *Harris, R.V.C. et all: Characteristics of women with dysplasia or carcinoma insitu of the cervix uteri. Br. J. Cancer 42: 369-369, 1986.*
21. *Harris, R.V.C. et all: Cancer of the cervix uteri and vitamin A. Br. J. Cancer 53: 653-659, 1986.*
22. *Honnekens, C.H. et all: Vitamin A carotenoids and retinoids Cancer 58: 1837-1841, 1986.*
23. *Hicks,V.A., Guinning, D.B., Olson, J.A.: Metabolism, plasma transport and biliary excretion of radioactive vitamin A and its metabolites as a function of liver reserves of vitamin A in rat. Am. J. Nutr. 114: 1327-1333, 1984.*
24. *Hunt,T.K. et all: effect of vitamin A on reserving the inhibitory effect of cortisome on healing of open wounds in animals an man. Ann. Surg. 170(4): 633-640, 1969.*
25. *Hanssen, M.: Vitamin A in healt foods. lancet 23: 703, 1985.*
26. *Jordan,M.J., Bader, G.M., Day,E.: Carcinoma insitu of the cervix and releated lesions. Am.J.Obstet. Gynecol. 89(2): 160-181, 1964.*
27. *Karlson, P.: Tip ve Fenbilimciler için Biokimya. Arkadaş Tip Kitabevi, 1988. S: 343-347.*
28. *Kastl,P.R.: Topical vitamin A ointment increases healing of cataract incisions. Ann. Ophtalmol. 19: 175-180, 1987.*

29. Kessler, I.I.: *Epidemiological aspects of uterine cervix cancer: in Gynecology and Obstetrics*, ed. by Sciarra J.J. rev edition 1984 4(1) pp: 1-24.
30. Koss, L. et all: *Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma insitu and releated lesions of the uterine cervix*. Cancer 16(9): 1160-1178, 1963.
31. La Vecchia, C. et all: *Dietary vitamin A and risk of invazive cervical cancer*. Int. J. Cancer 34: 319-322, 1984.
32. Lee, K.H., Tong, T.G.: *Mechanism of action of retinyl compounds on wound healing I: Structural relationship of retinyl compounds and wound healing*. J. Pharm. Sci. 59(6): 851-854, 1970.
33. Lee, K.H., Tong, T.G.: *Mechanism of action of retinyl compounds on wound healing II: effect of active retinyl derivatives on granuloma formation*. J. Pharm. Sci. 59(8): 1195-1197, 1970.
34. Merill, J.A. et all: *Lesions of the cervix uteri*, in *Obstetrics and Gynecology*. ed. by Danforth D.N.Scott, J.R. fifth edition J.B. Lippincott Company, 1985, pp: 1037-1067.
35. Murray, R.K. et all: *Vitamin requirements*. Harper's Biochemistry 21 st edition. Lange Medical Book, Beirut 1988, pp: 574E-579.
36. Niu, X.T. et all: *Effect of dietary Supplementation with vitamin A on arteriel healing in rats*. J. Surg. Res. 42: 61-65, 1977.
37. Olson, R.E.: *Vitamin A deficiency-A global disease*. Nutr. Rev. 43(8): 240-243, 1985.
38. Olson, J.A.: *Letter to editor*, Nutr. Rev. 44(3): 121-124, 1986.

39. Orr, J.W. et all: *Nutritional status of patients with untreated cervical cancer.* Am. J. Obstet. Gynecol. 151: 632-635, 1985.
40. Oser, J.R.: *Hawk's Physiological Chemistry.* Mc Graw Hill Book Company 14 th edition. New York Toronto Sydney London 1965, pp: 578-591.
41. Otonello, S. et all: *Vitamin A uptake from retinol binding protein in a cell free system from pigment epithelial cells of bovine retina.* J. Biol. Chem. 262(9): 3975-3981, 1987.
42. Peterson, O. : *Spontaneous course of cervical precancerous conditions.* Am. J. Obstet. Gynecol. 172(5): 1064-1071, 1956.
43. Peto, R. et all: *Can dietary beta carotene materially reduce human cancer rates?* Nature 290: 201-207, 1981.
44. Prutkin, L.: *Wound healing and vitamin A acid.* Actadermatovener. (Stochl) 52: 489-492, 1972.
45. Reagan, J.W. et all: *The cellular morphology of carcinoma insitu and dysplasia or atypical or hyperplasia of the uterine cervix.* Cancer 6(2): 224-235, 1953.
46. Richard, R. M., Barron, B. B. : *A follow up study of patients with cervical dysplasia.* Am. J. Obstet. Gynecol. 105(3): 386-393, 1969.
47. Rollman, O., Vahlquist A.: *Vitamin A in skin and serum studies of acne vulgaris, atopic dermatitis, ichthyosis vulgaris and lichen planus.* Br. J. Dermatol. 113: 405-413- 1985.
48. Romney, S.L. et all: *Retinoids and the prevention of cervical dysplasias.* Am. j. Obstet. Gynecol. 11(8): 890-893, 1981.

49. *Romney, S.L. et all: Plasma vitamin C and uterine cervical dysplasia. Am . J. Obstet. Gynecol. 151(7): 976-980, 1985.*
50. *Savage, E.W., Prater, W.F.: Microinvasive carcinoma of the cervix. in Gynecology and Obstetrics. ed. b, Sciarra J.J. revised edition 1984, 4(1), pp 1-12.*
51. *Sedlis, a. et all: The fate of cervical dysplasia. Am. J.Obstet. Gynecol. 107(7) :1065-1070, 1070.*
52. *Shekell, R.B. et all: Dietary vitamin A and risk of cancer in the western electric study. Lancet 28: 1185-1189, 1981.*
53. *Smith, M. L., Scott, j.C.: Benign neoplasms of the cervix. in Gynecology and Obstetrics edited by Sciarra, J.J. revised edition 1984(11) pp 1-5.*
54. *The enzymes and kinetics of hepatic retinol metabolism : Nutr. Rev. 44 (9) 311-314, 1986.*
55. *Tseng, S.C. et all: Conjunctival transdifferentiation induced systemic vitamin A deficiency in vascularized rabbit corneas. Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 28: 1497-1503, 1987.*
56. *Uptake, distribution and esterification of retinol in Liver. Nutr. Rev. 44(6): 218, 1986.*
57. *Wentz,W.B.: The significance of mucosal lesions antedating mouse cervical cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 84(11): 106-1510, 1962.*
58. *Wilbanks, G.D.: Cervical intraepithelial neoplasia: in gynecology and Obstetrics. edited by Sciarra, J.J., revised edition 1984, 4(4), pp: 1-13.*
59. *Winsey, K. et all: Effect of supplemental vitamin A on colon anastomotic healing in rats given preoperative irradiation. Am. j. Surg. 153: 153-156, 1987.*

60. *Wolf, G.: Multipl functions of vitamin A: Phys. Rev. 64(3): 873-931, 1984.*
61. *Woodruff, C.W. et all: Vitamin A status of preterm infants: The influence of feeding and vitamin supplements. Am. Clin. Nutr. 44: 384-389, 1986.*
62. *Wynder, E.L., Bross, I.: A study of etiological factors in cancer of the esophagus. Cancer 14: 389-413, 1961.*
63. *Young, W.G., Hosking, A.R.: Langerhans cells in murine vaginal epithelium affected by oestrogen and topical vitamin A. Acta Anat. 125: 59-64, 1986.*
64. *Yumuturuğ, S., Sungur, T. : Hijyen, Koruyucu Hekimlik. 1. Baskı Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Yayınları, Ankara 1980, s: 301-307.*