



Düşük ve Yüksek Dereceli Servikal Preinvaziv Lezyonlarda Serum Dinamik Tiyol/Disülfid Oranlarının Karşılaştırılması

Comparison of Serum Dynamic Thiol/Disulfide Ratios in Low and High Grade Cervical Preinvasive Lesions

Hasan Aykut TUNCER¹, İkbal ÖZEN KÜÇÜKÇETİN², Serap FIRTINA TUNCER³, Özer BİRGE¹, Tayup ŞİMŞEK¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³SBÜ. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Hasan Aykut TUNCER

Akdeniz Üniversitesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: aykuttuncer@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi \ Received : 16.03.2020

Kabul tarihi \ Accepted : 20.04.2020

Elektronik yayın tarihi : 30.09.2020

Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:

Cite this article as:

Tuncer HA, Özen Küçükçetin İ, Firtina Tuncer S, Birge Ö, Şimşek T. Düşük ve yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyonlarda serum dinamik tiyol/disülfid oranlarının karşılaştırılması. Akd Tıp D 2020;3:479-84.

Hasan Aykut TUNCER

ORCID ID: 0000-0002-5434-1025

İkbal ÖZEN KÜÇÜKÇETİN

ORCID ID: 0000-0002-4541-013x

Serap FIRTINA TUNCER

ORCID ID: 0000-0001-8976-0978

Özer BİRGE

ORCID ID: 0000-0002-1939-3743

Tayup ŞİMŞEK

ORCID ID: 0000-0003-1088-3970

ÖZ

Amaç: Serviks kanseri, Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonuna bağlı gelişir. Servikal premalign lezyonların serviks kanserine progresyonunda oksidatif stresin rol aldığı düşünülmektedir. Biz bu çalışmamızda düşük ve yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyonlarda serum dinamik tiyol/disülfid oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: HPV test sonucu elde edilen 132 hasta prospektif kohort çalışma kapsamında değerlendirildi. Tüm hastalarda serum total ve doğal tiyol, dinamik disülfid, azaltılmış ve oksitlenmiş tiyol oranları ve tiyol oksidasyon-indirgeme oranı ölçüldü. Hastalar kolposkopik biyopsi, endoservikal örnekleme veya Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü patoloji raporlarındaki en yüksek dereceli servikal intraepithelial neoplazi (CIN) ya da serviks kanseri sonuçlarına göre \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 olarak iki gruba ayrılarak, demografik, klinik ve dinamik tiyol/disülfid hemostazi parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: CIN 2 lezyonlar 42 (%31,8) hastada saptanırken 1 hasta serviks kanseri tanısı aldı. \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 grupları arasında dinamik tiyol/disülfid hemostazi parametrelerinin benzer olduğu görüldü. Yüksek riskli HPV (Hr-HPV) taşıyıcılığının \geq CIN 2 grubunda, \leq CIN 1 grubuna göre belirgin olarak fazla olduğu görüldü (%39 vs %12,5, p=0,005).

Sonuç: Düşük ve yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyonların serum dinamik tiyol/disülfid oranları arasında fark bulunmamaktadır. \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 hastaların ayırımında belirgin tek faktör Hr-HPV taşıyıcılığıdır.

Anahtar Sözcükler: Oksidatif stres, Tiyol/Disülfid homeostazi, Human papilloma virüs, Premalign lezyon, Serviks kanseri

ABSTRACT

Objective: Cervical cancer develops due to the Human Papilloma Virus (HPV) infection. Oxidative stress is thought to play a role in cervical premalignant lesions' evolving to cervical cancer. This study aims at comparing serum dynamic thiol/disulfide ratios in low and high grade cervical preinvasive lesions.

Material and Methods: One hundred thirty-two patients diagnosed with HPV as a result of tests were evaluated within the scope of prospective cohort study. Serum total and natural thiol, dynamic disulfide, reduced and oxidized thiol ratios, and the thiol oxidation-reduction ratios were measured in all patients. The patients were divided into 2 groups as \leq CIN 1 and \geq CIN 2. This has been done on the basis of the highest grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) or cervical cancer results on colposcopic biopsy, endocervical sampling, as well as the Loop electrosurgical excision procedure. Demographic, clinical and dynamic thiol/disulfide homeostasis parameters were compared between the 2 groups.

Results: While CIN 2 lesions were detected in 42 (31.8%) patients, 1 patient was diagnosed with cervical cancer. Dynamic thiol/disulfide homeostasis parameters were similar between the \leq CIN 1 and \geq CIN 2 groups. High-risk HPV (Hr-HPV) positivity was remarkably higher in \geq CIN 2 patients compared to \leq CIN 1 patients (39% vs. 12.5%, p=0.005).

Conclusion: There is no difference between the serum dynamic thiol/disulfide ratios of low grade and high grade cervical preinvasive lesions. Hr-HPV is the only marker in differentiating \leq CIN 1 and \geq CIN 2 patients.

Key Words: Oxidative Stress, Thiol/disulfide homeostasis, Human papilloma virus, Premalignant lesion, Cervical cancer

DOI: 10.17954/amj.2020.2674

GİRİŞ

Serviks kanseri, her yıl yarım milyondan fazla yeni olgusu olan, kadınlarda üçüncü en sık görülen kanserdir (1,2). Human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, serviks kanseri gelişimine neden olmaktadır ve özellikle HPV 16 ve 18'in serviks kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (3,4).

Virüs aracılı karsinogenez sürecinde, başlangıçtaki kalıcı onkojenik veya yüksek riskli HPV enfeksiyonu, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak bilinen farklı derecelerde preinvaziv lezyonlara yol açar. Serviks kanseri olgularının %80'inden fazlası, yüksek dereceli displazi (CIN 2-3) ile başlayan histolojik olarak yassı epitel hücreli karsinomlardır (1). Kalıcı bir HPV enfeksiyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz, bağışıklık sistemi, genom stabilitesi ve transformasyonunda rol oynayan hücresel süreçleri değiştirebilir. HPV proteinleri oksidatif stres ile bağlanarak kanser gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Reaktif oksijen türleri, hücresel çoğalma, farklılaşma ve ölüme neden olan süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar. Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemlerin redoks durumunun bozulması nedeniyle oluşur. Bu bozulma, mutasyonların birikmesine ve genom instabilitesine yol açan DNA, protein ve lipitlerin hasar görmesine neden olur. Oksidatif stresin kanser oluşmasında kofaktör olduğu düşünülmektedir (1).

Yüksek riskli HPV (Hr-HPV) genotiplerinin, CIN ve serviks kanseri oluşumunda temel mekanizmalar; HPV DNA'nın konakçı genomuna entegrasyonu ve E6, E7 onkoproteinlerinin ekspresyonu ile preinvaziv lezyonların serviks kanserine ilerlemesidir (5). Serviks kanserinden izole edilen hücre dizilerinin çoğunda entegre HPV16 ve 18 genomunun varlığı ortaya konulmuştur (6,7).

HPV DNA'nın entegrasyonu ve daha sonra oksidatif stresteki değişiklikler HPV içeren displastik servikal lezyonların malign transformasyonundaki önemli adımı yansıtabilir (8). Hr-HPV tipleri onkoproteinler üreterek serviks kanserine neden olur. Hr-HPV enfeksiyonundan kansere ilerleyen süreçte birçok mekanizma ve adım gerçekleşir (Hücre endotel hasarı, HPV'nin serviks hücresine entegrasyonu, serviks hücresindeki DNA hasarı, kontrolsüz hücre büyümesi ve hücresel dönüşüm gibi). Her HPV enfeksiyonu serviks kanserine neden olmaz ve ileri yaş, kronik inflamasyon ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar gibi diğer kofaktörler, oksidatif stres ve DNA hasarını artırarak serviks kanserine yol açan patogenezi tetikleyebilir. Öte yandan oksidatif stres, DNA hasarını ve HPV DNA'nın serviks hücre DNA'sına entegrasyonunu kolaylaştırarak viral proteinlere yanıt olarak belirginleşebilir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin ürünleri antioksidanlar tarafından artan bir şekilde karşılanmadığında ortaya çıkar. Dolayısıyla, oksidatif stres, HPV enfeksiyonunun serviks kanserine ilerlemesinde HPV'yi etkileyen bir kofaktör

olarak işlev görebilir. Günümüzde tarama stratejileri HPV enfeksiyonuna ve klasik olarak servikal smear incelemesini içermektedir. Gelecekte ise bu oksidatif stres belirteçlerinin rolleri ve tarama programlarında kullanılması, yapılacak bilimsel çalışmaların sonucuna göre değerlendirilebilir. Serviks prealign lezyonlardaki oksidatif stres belirteçlerinin serum düzeylerinin belirlenmesi, hastaların doğru tanı ve tedavisinde önemli olabilir. CIN ve serviks kanseri lezyonlarında oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin (dinamik tiyol/disülfid homeostaz) saptanması, tanı ve tedavi basamaklarında hastaların tedavisinde rol oynayabilir. Bu nedenle, biz bu çalışmada serviks kanseri ve CIN lezyonlarında oksidatif stres belirteçlerinin (dinamik tiyol/disülfid hemostazi) düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bölgemizde HPV test sonuçları elde edilen ve kliniğimiz jinekolojik onkoloji cerrahisi bölümünde kolposkopik biyopsi ile değerlendirilen olgular bu prospektif kohort çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay (26/6/2019; 598) alınmıştır. Çalışma, Temmuz 2019 ve Kasım 2019 tarihleri arasında, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiş ve öncesinde tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; gebelik, serviks kanseri veya serviks prealignite öyküsü, histerektomi öyküsü ve onam vermeyen olguları içermektedir.

Çalışma kapsamındaki tüm olgularda obstetrik öykü, jinekolojik ve klinik özellikler kaydedilmiştir. Olguların HPV test sonuçları kısmen Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin, kısmen de Antalya Ulusal Kanser Tarama Merkezleri'nin ve bölgemiz diğer hastanelerinin sonuçlarına dayanmaktadır. Kolposkopiler jinekolojik onkoloji cerrahisi uzmanları ve araştırma görevlilerince yapılmıştır. Tüm hastalarda serum antioksidan düzeyleri (toplam tiyol, doğal tiyol), oksidanlar (dinamik disülfid), indirgenmiş tiyol oranı, oksitlenmiş tiyol oranı ve tiyol oksidasyon-indirgeme oranı ölçülerek, \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 gruplar arası karşılaştırılmıştır.

Smear sonuçları normal (serviks kanseri ya da preinvaziv lezyon negatif), ASC-US; önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, LSIL; düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, ASC-H; yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler, HSIL; yüksek dereceli intraepitelyal lezyon olarak Bethesda sınıflandırma sistemine uygun olarak kaydedilmiştir. Tüm histolojiler normal (serviks kanseri ya da preinvaziv lezyon negatif), CIN 1 (LSIL), CIN 2-3 (HSIL), serviks kanseri olarak kaydedilmiştir.

Antioksidan ve oksidanların örneklenmesi ve ölçümü

Olgulardan venöz kan örnekleri (5-10 ml) alınarak sant-

rifüjlendi ve analiz zamanına kadar -80° C'de saklandı. Serum örnekleri ölçümden bir gece önce 4° C'de tutuldu ve çalışmadan 2 saat önce oda sıcaklığında tutuldu. Numuneler bir girdap ile karıştırıldı ve her numune için 2 kez ölçüm yapıldı. Dinamik tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmek için yeni bir otomatik test yöntemi kullanıldı (9). Ana ilke, oksidatif ortamda disülfidler oluşturmak için proteinlerin disülfür bağlarının azaltılmasına dayanıyordu. Disülfid bağlarının tiyol gruplarına indirgenmesi için sodyum borohidrit (NaBH₄) kullanıldı. Kalıntı tiyol ve indirgenmiş tiyol gruplarının toplamı, toplam tiyölü verir. Geri kalan NaBH₄ ve DTNB [5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoik asit)] formaldehit kullanılarak çıkarıldı. Böylece, doğal ve indirgenmiş tiyol gruplarının miktarı ayrı ayrı tanımlanmıştır. Toplam tiyol ve doğal tiyol arasındaki fark, dinamik disülfid bağlarının miktarını elde etmek için 2'ye bölündü. Ek olarak, indirgenmiş ve yükseltgenmiş tiyol oranlarının yanı sıra tiyol yükseltgenme indirgeme oranı da hesaplandı.

İstatistik Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 programı (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Kolposkopik biyopside \geq CIN 2 lezyon bulunması hedef değişken olarak belirlendi. Sürekli değişken yaş, gravida, parite, serum total ve doğal tiyol ve dinamik disülfid, indirgenmiş ve oksitlenmiş tiyol oranları ve tiyol oksidasyon-indirgeme oranı iken,

kategorik değişkenler menopoz durumu (premenopoz, postmenopoz), Hr-HPV taşıyıcılığı (+,-), sigara kullanımı (var, yok) olarak belirlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı görsel (histogramlar ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov) yöntemleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle gösterildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Mean \pm Sd değeri ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Medyan (25th-75th%) değerleri ile gösterildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin hedef değişken ile ilişkisinde Mann-Whitney U test kullanılırken, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ise bağımsız gruplar T-test'i kullanıldı. Kategorik değişkenlerin hedef değişken ile ilişkisi Ki-kare testi ile değerlendirildi. P < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen 132 hastanın ortalama yaşı (Mean \pm Sd) 43,99 \pm 9,44 olarak bulundu. Olguların çoğunluğu premenopoz (%57,6) dönemde olup 59 (%44,7) olgunun hâlen sigara içtiği öğrenildi. 100 (%75,8) olgunun Hr-HPV taşıyıcısı olduğu saptanırken, anormal smear sonucu 92 (%69,7) olguda saptandı. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur.

Biyopsi sonucuna göre \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 lezyonlarda demografik ve klinik özelliklerin, serum total tiyol-disülfid

Tablo I: Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.

Özellikler	Parametreler	Değerler (%)
Yaş	Mean \pm Sd	43,99 \pm 9,44
Gravida	Medyan (25 th -75 th %)	3 (2-4)
Parite	Medyan (25 th -75 th %)	2 (1-3)
Menopozal durum	Premenopoz	76 (57,6)
	Postmenopoz	56 (42,4)
Sigara	Kullanıyor	59 (44,7)
	Kullanmıyor	73 (55,3)
Hr-HPV	Negatif	32 (24,2)
	Pozitif	100 (75,8)
Smear	Normal	40 (30,3)
	ASC-US	22 (16,7)
	LSIL	56 (42,4)
	ASC-H	9 (6,8)
	HSIL	5 (3,8)
Biyopsi	Normal, CIN 1	89 (67,4)
	CIN 2,3	42 (31,8)
	Serviks kanseri	1 (0,8)

Hr-HPV: Yüksek riskli human papilloma virüs, **ASC-US:** önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, **LSIL:** düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, **ASC-H:** yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler, **HSIL:** yüksek dereceli intraepitelyal lezyon, **CIN:** servikal intraepitelyal neoplazi.

Tablo II: Biyopsi Sonucuna Göre \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 Lezyonlarda Demografik ve Klinik Özelliklerin, Serum Dinamik Tiyol-Disülfit Oranlarının Karşılaştırılması.

Özellikler	Parametreler	Biyopsi sonucu		Tek değişkenli analiz
		\leq CIN 1	\geq CIN 2	
Yaş	Mean± Sd	44,38±9,72	43,19±8,88	0,497
Gravida	Medyan	3	3	0,939
	Çeyrekler arası aralık	2	3	
Parite	Medyan	2	2	0,989
	Çeyrekler arası aralık	2	2	
Menopozal durum	Premenopoz	51 (67,1)	25 (32,9)	0,927
	Postmenopoz	38 (67,9)	18 (32,1)	
Sigara	Kullanıyor	35 (59,3)	24 (40,7)	0,074
	Kullanmıyor	54 (74,0)	19 (26,0)	
Hr-HPV	Negatif	28 (87,5)	4 (12,5)	0,005
	Pozitif	61 (61,0)	39 (39,0)	
Total tiyol (μ mol/L)	Mean± Sd	389,76±98,85	399,93±99,19	0,581
Doğal tiyol (μ mol/L)	Medyan	306,60	341,00	0,151
	Çeyrekler arası aralık	120,50	141,10	
Dinamik disülfid (μ mol/L)	Medyan	39,80	31,40	0,249
	Çeyrekler arası aralık	33,90	30,30	
İndirgenmiş tiyol oranı	Medyan	80,40	82,60	0,111
	Çeyrekler arası aralık	15,90	14,50	
Oksitlenmiş tiyol oranı	Medyan	9,80	8,70	0,111
	Çeyrekler arası aralık	8,00	7,30	
Tiyol oksidasyon-indirgeme oranı	Medyan	819,00	951,90	0,109
	Çeyrekler arası aralık	851,75	1356,30	

Hr-HPV: Yüksek riskli human papilloma virüs, **CIN:** Servikal intraepitelyal neoplazi.

hemostaz oranlarının karşılaştırılması Tablo II'de verilmiştir. \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 grupları arasında hastalarda serum total ve doğal tiyol ve dinamik disülfid, indirgenmiş ve oksitlenmiş tiyol oranları ve tiyol oksidasyon-indirgeme oranı parametrelerinin benzer olduğu görülmüştür. Hr-HPV taşıyıcılığının \geq CIN 2 hastalarında, \leq CIN 1 hastalarına göre belirgin olarak fazla olduğu saptanmıştır (%39 vs %12,5, p=0,005).

TARTIŞMA

HPV enfeksiyonu en sık cinsel yolla bulaşan hastaluktur ve kalıcı HPV enfeksiyonunun serviks kanseri gelişimindeki temel etken olduğu kabul edilmektedir (10). Çalışmamız sonucunda HPV enfeksiyonu taşıyıcılığının \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 lezyonlarda belirgin olarak farklı olan tek faktör olduğunu saptadık. HPV enfeksiyonları ve aşılara sekonder yanıt olarak inflamasyon tetiklenmektedir (11). Bu enflamatuvar yanıt reaksiyonları devamında, beyaz kan

hücreleri enfeksiyon bölgesine göç eder ve viral enfeksiyonun ortadan kaldırılmasını artırmak için farklı sitokinler salgılar (12). Bu kronik inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin hücresel düzeylerinde bir artışa neden olarak proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın oksidasyonuna yol açar (13). HPV enfeksiyonu sonrasında hücresel immün mekanizmaların aktivasyonu ve sonrasında gelişen humoral yanıt neticesinde inflamasyon ve oksidatif stres oluşur. Üstelik, oksidatif stres sadece viral bir enfeksiyonun ortadan kaldırılmasıyla ilişkili değildir, aynı zamanda viral genomun etkin bir şekilde kapsüllenmesi için de gereklidir ki viral proteinler oksidatif strese neden olmaktadır (14). HPV enfeksiyonuna atfedilen inflamasyon, aslında reaktif oksijen türlerinin sebebi olduğundan, HPV proteinleri oksidasyon ve reoksidasyon ürünlerinin üretimi ve azalması ile ilişkilendirilmiştir (14).

Serviks kanseri oluşumunda HPV enfeksiyonunun etiolojik önemi kanıtlanmış olsa da, yüksek riskli bir HPV

enfeksiyonu kaçınılmaz olarak invaziv serviks kanserine yol açmaz (1). HPV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu spontan rezolüsyonla subklinik ve geçici olduğundan, HPV enfeksiyonu varlığında karsinogenezi ortaya çıkaran kofaktörlerin ortaya konulması gerekmektedir. Başka bir deyişle, viral onkogen ekspresyonu, her zaman serviks kanserine yol açmak için yeterli olmayabilir ve redoks dengesi ve oksidatif stres gibi diğer faktörler, HPV'nin serviks kanserine yol açtığı karsinogenez sürecinde olası rolleri açısından değerlendirilmelidir (15).

Oksidatif stres, çeşitli kanser türlerinin gelişimi ile bağlantılı olduğundan, antioksidanların kullanımı umut verici bir terapötik strateji oluşturabilir. HPV tarafından indüklenen kanserlerde, viral proteinler, oksidatif stres ve antioksidan dengesi etkileyebilir. HPV tarafından indüklenen DNA hasarı, HPV genomunun hücrel genom ile entegrasyonunu artırabilir ve karsinogenezi başlatabilir (16). Oksidatif stres, hem konakçı hem de viral DNA'da değişikliklere neden olabilir ve bu çift taraflı etki, HPV genomunun serviks epitel hücrelerine entegrasyonunu hızlandırabilir. HPV proteinlerinin redoks durumunu etkilediği patofizyolojik mekanizmanın anlaşılması, kanser tanı ve tedavisi için yeni görüşler ve yeni stratejiler sağlayabilir (17).

Reaktif oksidasyon türleri aracılığıyla DNA hasarına yol açan kronik inflamasyon, düşük dereceli bir lezyonun yüksek dereceli bir lezyona ilerlemesine neden olabilir (18). Artan bir hücrel oksidatif stres, inflamasyon, kimyasal stres, UV'ye maruz kalma ve hücrel proteinler ile yaşlanma ve kanser gibi koşullara maruz kalabilir. Oksidatif stres proteinlerinin birikmesi kanser oluşumuna neden olan reaksiyonların tetiklenmesine yol açabilir (19,20). Bu çalışmada oksidasyon belirteçlerinden dinamik tiyol/disülfid homeostazi parametrelerinin düşük ve yüksek dereceli serviks kanseri premalign lezyonlardaki serum seviyelerinin farklı olmadığını tespit ettik. Oksidatif stres belirteçlerinin serum örneklemelerinin kullanımı, klinik uygulamada kolaylıklar

sağlamaktadır. Ancak bu belirteçlerin serum seviyelerinin birçok akut veya kronik inflamasyon sürecinde yükseleceği, sistemik birçok hastalığın bu belirteçlerin serum seviyelerini etkileyebileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları hatırlanmalıdır. Çalışmamızın lokalize bir coğrafyada olması (etnik, sosyal ve çevresel faktörler) nedeni ile verileri sınırlıdır. Bu durum çalışmamız verilerinin daha büyük popülasyonlara uyarlanmasını sınırlayabilir. Kanser gelişimi sırasında redoks durum dengesizliklerinin rolünün açıklanması, daha büyük seriler üzerinde daha fazla denemenin uygulanmasını gerektirir. Bunlara karşın çalışmamızın prospektif olarak düzenlenmesi ve bildiğimiz kadarıyla düşük ve yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyonlarda serum dinamik tiyol/disülfid oranlarını karşılaştıran tek çalışma olması önemli avantajlarıdır.

SONUÇ

Düşük ve yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyonların serum dinamik tiyol/disülfid oranları arasında fark bulunmamaktadır. \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 hastaların ayırımında belirgin tek faktör Hr-HPV taşıyıcılığıdır.

Teşekkür

Çalışmamızdaki hastaların sonuçlarının çalışılmasında yardımcı olan, tanı ve tedavi sürecinde emeği geçen başta kadın hastalıkları ve doğum, patoloji ve biyokimya bölümleri çalışanları olmak üzere herkese teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Finansal/Mali Destek

Finansal/Mali destek alınmamıştır.

Yazarların katkısı

Çalışmanın konsepti ve tasarımı: HAT; SFT, Verilerin toplanması ve işlenmesi: HAT; İÖK; ÖK; SFT, Literatür araştırması: HAT; SFT, Makalenin yazımı: HAT; SFT; TŞ.

KAYNAKLAR

1. Cruz Gregorio A, Manzo Merino J, Lizano M. Cellular redox, cancer and human papillomavirus. *Virus Res* 2018; 246:35-45.
2. Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004; 92:873-80.

3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
4. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990; 63:1129-36.

5. Cripe TP, Haugen TH, Turk JP, Tabatabai F, Schmid PG, Durst M, Gissmann L, Roman A, Turek LP. Transcriptional regulation of the human papillomavirus-16 E6-E7 promoter by a keratinocyte-dependent enhancer, and by viral E2 trans-activator and repressor gene products: Implications for cervical carcinogenesis. *EMBO J* 1987; 6:3745-53.
6. Cullen AP, Reid R, Campion M, Lorincz AT. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol* 1991; 65:606-12.
7. Pirami L, Giache V, Becciolini A. Analysis of HPV16, 18, 31, and 35 DNA in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol* 1997;50:600-4.
8. Beerheide W, Sim MM, Tan YJ, Bernard HU, Ting AE. Inactivation of the human papillomavirus-16 E6 oncoprotein by organic disulfides. *Bioorg Med Chem* 2000; 8:2549-60.
9. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-9.
11. Mogensen O. Improvement of women's health-HPV vaccination after 16 years of age? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:756-7.
12. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-7.
13. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: Role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:499-510.
14. Foppoli C, De Marco F, Cini C, Perluigi M. Redox control of viral carcinogenesis: The human papillomavirus paradigm. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850:1622-32.
15. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010; 5:19.
16. De Marco F. Oxidative stress and HPV carcinogenesis. *Viruses* 2013; 5:708-31.
17. De Marco F, Bucaj E, Foppoli C, Fiorini A, Blarzino C, Filipi K, Giorgi A, Schininà ME, Di Domenico F, Coccia R, Butterfield DA, Perluigi M. Oxidative stress in HPV-driven viral carcinogenesis: Redox proteomics analysis of HPV-16 dysplastic and neoplastic tissues. *PLoS One* 2012; 7:e34366.
18. Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect Agent Cancer* 2016; 11:59.
19. Butterfield DA, Keller JN. Antioxidants and antioxidant treatment in disease. *Biochem Biophys Acta* 2012; 1822:615.
20. Butterfield DA. Oxidative stress in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 2006; 2006:1971-3.