

## MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA SERVİKAL DİSPLAZİ RİSKİ

### CERVICAL DYSPLASIA RISK IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Özlem KAYACIK GÜNDAY<sup>1</sup>, Gökçe ZEYİN DEMİRAL<sup>2</sup>, Şerafettin BAYSAL<sup>3</sup>, Tacettin SEVİM<sup>3</sup>,  
Selin YOLDAŞ<sup>3</sup>, Berkay ÇELEBİ<sup>3</sup>, Ensar ÇAM<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Dönem Öğrencisi

#### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada, Multipl Skleroz (MS) hastalığının servikal displazi gelişimi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışma üçüncü basamak sağlık merkezinde MS hastalığı nedeniyle takip edilen 18- 65 yaş arası 62 hasta ve 200 kontrol grubu olmak üzere, toplam 262 hastayı içeren, retrospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışma için, birincil sonuç ölçütü, MS hastalarındaki servikal displazi sıklığının belirlenmesi ve MS hastalığının Pap- smear sonucuna etkisinin olup olmadığının saptanması iken, ikincil sonuç ölçütü, MS hastalığı için kullanılan iki farklı tedavi tipi olan, immunomodülatör ve immünyüpresif tedavinin ve hastalık süresinin, Pap smear sonuçları ile ilişkisinin belirlenmesi idi.

**BULGULAR:** MS hastaları ile kontrol grubu arasında, Pap smear sonuçları arasındaki fark anlamlı değildi ( $p=0.938$ ). MS hastaları ve kontrol grubunda, en sık tespit edilen Pap smear test sonucu, inflamasyon olarak bulundu (MS grubu: %61,9; kontrol grubu: %63) MS tedavisi için, immunomodülatör ve immünyüpresör ilaç kullanan hastalar arasında, Pap smear sonuçları arasındaki fark anlamlı değildi ( $p=0.988$ ). Yaş ve kullanılan ilaçlar Pap smear sonucunu predikte etmedi ( $p=0.316$ ).

**SONUÇ:** MS hastalarında, en sık Pap smear değişikliği inflamasyondur. Hastalığın süresi ve tedavide kullanılan ilaç tipi ile, Pap smear sonuçları arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Multipl skleroz, Uterin servikal displazi, İmmünyüpresif ajanlar, Otoimmün hastalıklar.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, we aimed to investigate the relationship between Multiple Sclerosis (MS) disease and the development of cervical dysplasia.

**MATERIAL AND METHODS:** This is a retrospective case-control study that included 262 patients, 62 patients aged 18-65 years and 200 control group, who were followed up in a tertiary health center for MS disease. For the study, the primary outcome measure was to determine the frequency of cervical dysplasia in MS patients and to determine whether MS disease had an effect on Pap smear results. The secondary outcome measure was to determine the relationship between immunomodulatory and immunosuppressive treatment, two different types of treatment used for MS disease, and disease duration, with Pap smear results.

**RESULTS:** The difference between Pap smear results between MS patients and control group was not significant ( $p=0.938$ ). In MS patients and control group, the most common Pap smear test result was found as inflammation (MS group: 61.9%; control group: 63%). Difference between Pap smear results between patients using immunomodulator and immunosuppressor drugs for MS treatment was not significant ( $p=0.988$ ). Age and drugs used did not predict the Pap smear result ( $p=0.316$ ).

**CONCLUSIONS:** In MS patients, the most common Pap smear change is inflammation. More studies are needed to understand the relationship between the duration of the disease and the type of medication used in treatment and Pap smear results.

**KEYWORDS:** Multiple sclerosis, Uterine cervical dysplasia, Immunosuppressive agents, Autoimmune diseases.

**Geliş Tarihi / Received:** 06.01.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 10.05.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi ÖZLEM KAYACIK GÜNDAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

**E-mail:** kayacikozlem@yahoo.com.tr

**Orcid No (sırasıyla):** 0000-0002-9249-679X, 0000-0002-9635-5804, 0000-0003-3647-020X, 0000-0002-9778-0466, 0000-0002-3229-802X, 0000-0003-1154-4356, 0000-0003-3360-660X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (2021/508).

## GİRİŞ

Servikal uterin kanser, dünya çapında en sık teşhis edilen ikinci jinekolojik kanserdir (1). Servikal uterin kanser için prekanseröz lezyonlar, servikal intraepitelyal lezyonlar (CIN) olarak adlandırılırlar ve düşük dereceli (CIN 1) ve yüksek dereceli (CIN 2, 3) olabilirler. Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olan insan papilloma virüsü (HPV), servikal uterin kanserin ana nedensel ajanıdır (2). İmmünsupresyon serviks kanseri için diğer önemli bir risk faktörüdür (3). Uterin serviks için hem kanseröz hem prekanseröz lezyonlar, Pap smear kullanılarak teşhis edilebilir (4). Bir tarama aracı olarak kullanılmaya başlanmasından bu yana, serviks uteri kanseri insidansı ve kanserden ölüm oranı %70' ten fazla bir oranda azalmıştır (5).

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS), enflamatuar ve nörodejeneratif bileşenleri olan kronik, otoimmün, demiyelinizan bir hastalıdır (6). MS hastalığının kadınlarda görülme sıklığı, erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha fazladır. Tipik olarak, yaşamın 3. ve 4. dekaları arasında başlar ve bu dönemde kadınlar reproduktif çağda bulunur (7). MS klinik olarak 2 şekilde ortaya çıkar: tekrarlayıcı ataklarla giden form (RRMS) ve progresif MS (SPMS) (8). MS ataklarında intravenöz metilprednizolon ile immünsupresif tedavi altın standarttır (9). Bazı durumlarda mitoksantron ve siklofosfamid gibi immünsupresif ajanlar da kullanılabilir. Son yıllarda, hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebildiği gösterilen immunomodülatör tedaviler MS tedavisinde yerini almıştır (10). Bu tedaviler enjeksiyonla (interferon beta, glatiramer asetat, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab) ve oral yoldan (teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, lakinimob) kullanılabilir (11). MS tedavisinde kullanılan immünsupresif ve immunomodülatör ilaçların, faydalı etkilerinin yanında, bazı istenmeyen etkileri vardır. İmmünosüpresif ilaç kullanan hastalarda kalıcı enfeksiyonlar ve intraepitelyal neoplazi riski artar (12). Neoplazi riski hem altta yatan hastalığa hem de kullanılan immünsupresan tedavinin etki mekanizmasına bağlı olarak değişir. Serviks uteri kanserinin en önemli risk faktörü olan HPV enfeksiyonları (2) sırasında, TNF- $\alpha$  blokeri kullanan hastalarda, HPV ile ilişkili multiloküler genital displazinin nüksettiği gösterilmiştir (13).

Tedavi edilmemiş insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi ağır derecede immünsupresyon durumu, servikal displazi ve HPV ile ilişkili kanserler açısından en fazla risk oluşturan durumdur (14, 15). Yine CIN 1' in serviks kanseri evresine dönüşmesi için yaklaşık 10-15 yıl gerekirken immünsupresyon, bu zaman aralığını azaltabilir (16).

Kohort çalışmaları, özellikle immunomodülatör tedavi verilen, inflamatuvar barsak hastalığı (17) sistemik lupus eritematozus (SLE) (18) ve romatoid artrit (19) gibi otoimmün hastalıklara sahip olan kadınlarda, servikal anormallik riskinin arttığını göstermiştir. Ancak literatür incelendiğinde, yine otoimmün bir hastalık olan MS için, kalıcı HPV enfeksiyonu, servikal displazi ve HPV ile ilişkili kanser riskine ilişkin sınırlı veri vardır ve MS' li kadınlar arasında serviks uteri kanseri için insidans, % 0.01 ila % 0.067 arasında ve genel popülasyon ile aynı bulunmuştur (20).

MS gibi kronik hastalıklarda, kanser taraması genellikle ihmal edilmekte, bu nedenle bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de çalışmamızda, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Tıp Fakültesi MS polikliniğinde takip edilen ve immunomodülatör veya immünosüpresif ilaç kullanan MS hastalarında, servikal lezyon sıklığını ve normal popülasyondan farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan retrospektif klinik çalışmaya, ocak 2019 ile aralık 2020 tarihleri arasında, AFSÜ Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde takip edilen MS hastaları ve kadın doğum kliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Toplam, 262 hastanın tıbbi kayıtları, retrospektif olarak incelenerek, klinik ve laboratuvar verileri elde edildi. Çalışma, 18-65 yaş arası, McDonald's kriterlerine (2010) göre RRMS veya SPMS tanısı almış 62 MS hastası ve herhangi bir otoimmün, enfeksiyöz, inflamatuvar hastalığı, malignensi, gebelik ve sistemik hastalığı olmayan ve benign jinekolojik nedenlerle, kadın doğum polikliniğine başvuran 200 sağlıklı kontrolden oluştu.

Tüm numuneler, Bethesda sistemine göre Pap smear dereceleri hakkında görüş bildiren profesyonel bir patoloğ tarafından incelenmiştir.

## Etik Kurul

Çalışma AFSÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (2021/ 508).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS yazılımı (sürüm 20, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, ortalamalar, standart sapmalar veya medyanlar ve aralıklar olarak ve kategorik değişkenler frekanslar ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için iki örneklemlili t-testi veya Mann-Whitney U-testi kullanılırken, kategorik değişkenler için uygun olduğunda ki-kare testi veya Fisher'ın kesin testi kullanıldı. MS tedavisinde kullanılan ilaç tipi ve yaş ile kurulan lojistik regresyon analizinde, Pap smear sonucunu predikte edip edemeyeceği araştırıldı.  $P < 0.05$  değeri, istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma, 62 MS hastası ve 200 sağlıklı kontrolden oluştu. Tüm katılımcıların ortalama yaşı: mean  $\pm$  SD: 40.65 $\pm$ 12.9 idi. MS hastaları ile kontrol grubu arasında, Pap smear sonuçları (normal, inflamasyon, displazi;  $p=0.938$  ve normal+inflamasyon, displazi;  $p=0.568$ ) arasındaki fark anlamlı değildi. MS hastaları ve kontrol grubunda, vakaların yarısından fazlasında, en sık tespit edilen Pap smear test sonucu, inflamasyondur (MS grubu: % 61.9; kontrol grubu: % 63) (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol gruplarının Pap smear sonuçlarının karşılaştırılması

	MS (n=62)		Kontrol (n=200)		P
	n	%	n	%	
Yaş, yıl (mean $\pm$ SD)	43.44 $\pm$ 10.65		39.78 $\pm$ 13.46		0.938*
PAP- smear					
Normal	21	33.9	63	31.5	
İnflamasyon	38	61.9	126	63	
Displasi	3	4.8	11	5.5	
Total	62	100	200	100	
PAP- smear					0.568*
Normal+İnflamasyon	59	95.2	189	94.5	
Displasi	3	4.8	11	5.5	
	18	100	28	100	

MS: multipl skleroz; SD: Standart Deviasyon.

\*Fisher's exact test.

Yine immunomodülatör ilaçlarla tedavi edilen MS hastalarının % 66.7'si (8 vaka), immunsupresif ilaçlarla tedavi edilen MS hastalarının % 63.6'sı (21 vaka) ve sağlıklı kontrollerin % 62.2'sinde (135 olgu) inflamasyon izlendi. MS tedavisi için, immunomodülatör ve immunsupresör ilaç kullanan hastalar arasında, Pap smear sonuçları arasındaki fark anlamlı değildi ( $p=0.988$ ) (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** İlaç kullanımının Pap smear sonucuna etkisi

Tedavi	Yok	İmmunsupresör	İmmunomodülatör	P*
PAP- smear sonucu				0.988
Normal	69 (%31.8)	11(%33.3)	4(% 33.3)	
İnflamasyon	135(%62.2)	21(%63.6)	8(%66.7)	
Displasi	13(%6)	1(%3)	0(%0)	
PAP- smear sonucu				1.0
Normal	70 (%82.4)	11 (%12.9)	4 (%4.7)	
İnflamasyon+Displasi	147 (%83.1)	22 (%12.4)	8 (%4.5)	

\*Fisher's exact test. MS: multipl skleroz; SD: Standart Deviasyon.

Yaş ve MS hastalığı süresi ile servikal displazi arasında ilişki yoktu ( $p > 0.05$ ). Pap smear sonuçlarını iki gruba (inflamasyon+ displazi ve normal) ayırdıktan sonra, ikili lojistik regresyonda, kullanılan ilaç tedavisi (immunomodülatör ve immunsupresif) Pap smear sonuçlarını predikte etmedi ( $P=0.316$ ) (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** Yaş ve MS tedavisinde kullanılan ilaç tipinin Pap smear sonucuna etkisi

Bağımsız değişken*	P	OR	95% C.I.
Yaş	0.440	1.827	0.396- 8.425
Tedavide kullanılan ilaç	0.312	0.389	0.063- 2.420

\*omnibus tests of model coefficients:  $p=0.316$

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, MS hastaları ile kontrol grubu arasında, Pap smear sonuçları arasında fark bulmadık. Her iki grupta en sık gözlenen sonuç inflamasyondur. Otoimmün hastalıklarda, gerek hastalık mekanizmaları ve gerekse kullanılan tedaviler sonucu, servikal premalign lezyonların normal klirens mekanizmalarının bozulması sonucu, malign hastalık riskinin artabileceği düşünülür. Üzerinde en çok çalışılan hasta grubu SLE'dur. Geniş kohortlar üzerinde yapılan ve uzun takip süresi olan yakın tarihli çalışmalarda, sistemik sklerosis (21) ve SLE hastalarında servikal kanser insidansında artış bildirilmiştir (22, 23). Foster ve ark., yaptıkları metaanalizde, HIV ve SLE/ mix konnektif doku hastalığı olan kadınlarda kontrollere kıyasla, sırasıyla 5 kat ve 1,5 kat daha fazla, servikal yüksek dereceli histolojik ve sitolojik anormallikler buldular (24). Diğer bir otoimmün hastalık olan, Sjögren sendromlu hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (25). MS hastalığına yönelik iki çalışmada ise, çalışmamız ile uyumlu olarak, MS' li kadınlar ve kontroller arasında servikal anormallik oranlarında anlamlı bir fark yoktu (20, 24). Otoimmün hastalıklarda, ya hastalığın kendisi ile ilişkili faktörlerin veya immunomodülatör tedaviler nedeniyle değişen immün sürveyansın, bu riske katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Otoimmün hastalıklarda immün yetmezlik ve immün düzensizlik sıklıkla bir ara-

da bulunur. SLE ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, immün sistem disfonksiyonuna yolaçabilir, ya da primer immün yetmezlik durumu, ilk olarak otoimmün hastalık olarak ortaya çıkabilir (26). SLE hastalarında artmış servikal displazi ve malignite riskini araştıran çalışmalarda, HPV klirensindeki bozulmanın, önemli bir neden olabileceği sonucuna varılsa da (27), SLE hastalığında, HPV olsun veya olmasın, pek çok çalışma, genel popülasyona göre, premalign lezyon görülme riskinin arttığını ortaya koydu (28 - 30). Biz de çalışmamızda, HPV olsun veya olmasın, özellikle MS hastalığının intrensek etkisinin servikal anormalliklere etkisini araştırmak istedik. Çalışmamızda, hastaların hiçbirinde HPV taraması yoktu. Pek çok MS hastasının da Pap smear taraması yaptırmadığını gördük. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, SLE, irritabl bağırsak sendromu ve diğer immunsupresyon durumlarında, uterin serviks kanserinin taranması ve takibi için özel kılavuz ortaya koymuştur, ancak belki de MS için durum farklı olabilir (31). MS' de, otoimmünitenin tek doku hedefi MSS' dir. Hayvan modellerinden ve MS' lu hastalarda yapılan immünolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, hastalığın başlaması ve ilerlemesi sırasında bağışıklık sisteminin katılımında bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, MSS' yi hedef alan bir periferik bağışıklık tepkisinin, hastalık sürecini erken fazda yönlendirdiğini, fakat ileri aşamalarda, asıl patogeneze, MSS içindeki immün reaksiyonların hakim olduğunu göstermektedir (32). Bağışıklık sistemi MS ve kanserde önemli bir rol oynar (33); bu da MS'te kanser riskinin değiştiğini akla yatkın hale getirir. Ancak MS ile kanser riski arasındaki ilişki karmaşıktır (34). Popülasyona dayalı çalışmalara dayalı olarak, MS popülasyonunda en yüksek insidansa sahip kanserler serviks uteri, meme ve sindirim sistemidir (20). Kalıcı enflamasyon, tümörjenezini teşvik edebilir. Örneğin, inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde kolorektal kanser riski yüksektir (35). Kronik immunsupresyon da malignite riskini artırabilir; tersine otoimmün hastalıklarda, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna bağlı olarak gelişmiş immün fonksiyon, tümörjenezini azaltabilir. Ayrıca kanser insidansı ilerleyen yaşla beraber önemli ölçüde arttığından ve MS' de göreceli erken ölüm nedeniyle, önyargılı karşılaştırmalara yol açarak

sonuçları etkileyebilir. MS' te gerek malign gerek premalign lezyon riskini araştırırken, çalışma tasarımındaki tutarsızlıklar ve yaşa, cinsiyete ve etnik kökene özgü risk tahminlerinin görece azlığı, sonuçları daha da karmaşık hale getirebilir. Ayrıca, genel popülasyonla karşılaştırıldığında MS popülasyonundaki malign-premalign lezyon riskindeki farklılıkları değerlendiren çalışmaların, sigara kullanımı, fiziksel hareketsizlik, diyet ve immunsupresif ilaç tedavilerine maruz kalma gibi kanser için ortak risk faktörlerini de tam olarak dikkate alması gerekir (20).

MS hastalığının patogenezi diğer otoimmün hastalıklara göre farklılık arzetsede de metotrekstat, siklofosfamid ve azatiyoprin gibi immunsupresif ilaç kullanan MS' li kadınların servikal displaziye daha yatkın olduğu gösterilmiştir (36, 37). Bizim çalışmamızda, immunsupresör ve immunomodülatör ilaç kullanımı ile Pap smear sonuçları arasında fark yoktu ve ilaç kullanımı servikal displazi gelişimini predikte etmedi. Ancak servikal displaziye sahip hasta sayısının görece azlığı sonuçları etkilemiş olabilir. İmmünomodülatör ve immunsupresör tedavilere genç yaşta başlanması ve onlarca yıl, hatta ömür boyu kullanma eğilimi nedeniyle, bu hastaların takibinde dikkatli olunması önemli olabilir. Immunsupresif ilaçların kullanıldığı diğer hastalıklarda, daha yüksek servikal displazi oranları daha önce bildirilmiştir (27, 38, 39). Burada immunsupresif ajanların, HPV' nin anormal hücre farklılaşmasını indüklemesini ve hastaları premalign durumlara yatkın hale getirmesini kolaylaştıran bir tetikleyici olabileceği sonucuna varılmıştır (38). CIN, serviks uteri kanseri için önemli bir predispozan faktördür. Enfeksiyonlar ve sigara içme durumu olan kadınlarda predispozisyon daha da artar. MS hastaları da hem bu predispozan faktörlerden hem de immün sistemi etkileyen ilaçların kullanımından etkilenebilir. Mevcut çalışmalar, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, örneklem büyüklüğü ile sınırlıdır. Bugüne kadar, azatioprin, serviks uteri kanseri riskini arttırdığı gösterilen tek immunsupresan ajandır ve tanımlanmış günlük azatioprin dozlarının yüksek kümülatif dozunu alan kadınlarda, serviks uteri kanseri riskinin iki kat arttığı bulunmuştur (21). Yeni spesifik immunoterapilerin giderek artan kullanımına rağmen, HPV enfeksiyonu ve/veya serviks uteri kanseri gibi uzun vadeli etkilere

ilişkin veriler bilinmemektedir. Yine MS hastalarının immün sistemi üzerinde önemli etkilere sahip olan rituksimab, alemtuzumab veya ekulizumab gibi ilaçların da potansiyel yan etkileri hala bilinmemektedir. Ayrıca, çeşitli tedavilere atfedilen riski, ilaç dozu, süresi, eşzamanlı ilaç kullanımını ve altta yatan hastalık şiddeti gibi faktörlerden ayırmak zordur (40). Çalışmamızda, spesifik ilaçlara özel gruplandırma yapılmadığı için tek ilaçlara özel displazi riski hesaplanamadı. Bir çalışmada, MS hastalarında, çocuk sahibi olmak, daha az sıklıkta jinekolojik muayene ile bağlantılı bir faktördü ve çocuğu olan hastaların düzenli olarak Pap smear yaptırma olasılığı daha düşüktü. Bu nedenle, bu hasta grubu, takip nörolojik randevuları sırasında serviks uteri kanseri taramasından geçmek için daha aktif bir şekilde teşvik edilmelidir. Motor defisit ve denge sorunları olan MS hastaları da daha az Pap smear incelemesi yaptırma riski altındadır (41). Bizim sonuçlarımız da, bu çalışmalara benzer şekilde, bu hasta grubunda rutin kanser taramalarının ihmale uğradığı gerçeğini vurgular. Üçüncü basamak nöroloji kliniğinde düzenli takip yapılan MS hastalarından oluşan çalışmamızda, iki yıllık bir taramada, sadece 62 hastanın Pap smear sonuçlarına ulaşılabildi. Çoğu hastanın, bugüne kadar hiç Pap smear taraması yaptırmadığı görüldü. Mevcut kanıtlara rağmen, birçok ülke bağışıklığı baskılanmış bireylerde daha sık servikal tarama yapılmasını önermesine rağmen, serviks kanserini önleme kılavuzları tipik olarak bu risk altındaki bireylere yönelik kapsamlı bir yaklaşımdan yoksundur. Profilaktik HPV aşısı, servikal taramayı tamamlayıcı bir halk sağlığı önlemidir. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda aşının optimal kullanımı iyi tanımlanmamıştır (42).

MS hastalarında, hastalığın süresi ve tedavi şekli ile, Pap smear sonuçları arasındaki ilişkide, her hasta için, HPV enfeksiyonu, sigara kullanımı, cinsel yaşam öyküsü, jinekolog muayene sıklığı gibi, pekçok ilave risk faktörü bulunabilir ve Pap smear sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle hem serviks kanseri hem de diğer kanser riskleri açısından dikkatli olunması gerekir. Bulgularımız serviks uteri kanseri önleme programlarının bu risk altındaki kadınları içerecek şekilde genişletilmesini desteklemektedir.

Bu çalışmanın, az sayıda katılımcı dahil olmak üzere bazı sınırlamaları vardı. Çalışma, hangi immunsupresif/ veya immunomodülatör ilacın servikal displazi ile daha fazla ilişkili olduğunu ve sitotoksik monoterapinin politerapiye karşı riski olup olmadığını tespit edemedi. Ayrıca hastaların ilk cinsel ilişki yaşı, ilk doğum yaşı, gebelik, kürtaj ve doğum sayısı, kümülatif cinsel partner sayısı ve sigara tüketimini bilmiyoruz. Çoğu hasta jinekolojik muayene yaptırmamıştı. MS hastalığı olan kadınlarda immün tedavinin süresi ve türü ile diğer bilinen risk faktörleri ile servikal displazi arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24:11-25.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
3. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-91.
4. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat*. 2005;37(6):319-24.
5. Safaiean M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention--cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(4):739-60.
6. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019;92(10):1029-40.
7. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
9. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):97-105.
10. Uludüz D, Saip S, Siva A. Multipl skleroz'da uzun süreli koruyucu tedaviler. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2008;45:26-36.
11. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med*. 2017;65(5):883-91.

- 12.** Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):126-31.
- 13.** Sager R, Frei P, Steiner UC, Fink D, Betschart C. Genital Dysplasia and Immunosuppression: Why Organ-Specific Therapy Is Important. *Inflamm Intest Dis.* 2019;4(4):154-60.
- 14.** Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67.
- 15.** Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tyring SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med.* 2015;4(2):260-81.
- 16.** Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24:S3/42-51.
- 17.** Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1089-97.
- 18.** Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):730-5.
- 19.** Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1272-8.
- 20.** Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):294-304.
- 21.** Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, et al. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2015;136(6):711-9.
- 22.** Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1360-7.
- 23.** Skare TL, da Rocha BV. [Breast and cervical cancer in patients with systemic lupus erythematosus]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(8):367-71.
- 24.** Foster E, Malloy MJ, Jokubaitis VG, et al. Increased risk of cervical dysplasia in females with autoimmune conditions-Results from an Australia database linkage study. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234813.
- 25.** Cirpan T, Guliyeva A, Onder G, et al. Comparison of human papillomavirus testing and cervical cytology with colposcopic examination and biopsy in cervical cancer screening in a cohort of patients with Sjogren's syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(4):302-6.
- 26.** Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;14(1):7-18.
- 27.** Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(4):539-47.
- 28.** Klumb EM, Araújo ML, Jr., Jesus GR, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol.* 2010;16(4):153-7.
- 29.** Nath R, Mant C, Luxton J, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):619-25.
- 30.** Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):195-9.
- 31.** Nguyen ML, Flowers L. Cervical cancer screening in immunocompromised women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(2):339-57.
- 32.** Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):406-19.
- 33.** Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, et al. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:89195.
- 34.** Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer.* 2013;12(1):98.
- 35.** Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, et al. Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1405-13.
- 36.** Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol.* 1983;27(3):220-4.
- 37.** Welner SL. Screening issues in gynecologic malignancies for women with disabilities: critical considerations. *J Womens Health.* 1998;7(3):281-5.
- 38.** Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(11):1386-9.
- 39.** Dreyer L, Faurschou M, Mogensen M, et al. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3032-7.
- 40.** Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003(31):14-9.

- 41.** Bartnik P, Wielgoś A, Kacperczyk-Bartnik J, et al. Evaluation of reproductive health in female patients with multiple sclerosis in Polish population. *J Clin Neurosci.* 2018;53:117-21.
- 42.** Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res.* 2017;4:35-8.