

# Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda İmmuno-Supressif Tedavi Kullanımı Servikal İntraepitelyal Neoplazi Riskini Arttırır mı ?

## Is There Increased Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Among the Systemic Lupus Erythematosus Patients Under the Immunosuppressive Therapy ?

Dr. Ali BALOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Çetin AYDIN,<sup>a</sup>  
Dr. Burcu ÇETİNKAYA,<sup>a</sup>  
Dr. Ali YAVUZCAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

Geliş Tarihi/Received: 09.02.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ali BALOĞLU  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İZMİR  
abaoglu@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) kadınları daha çok üreme çağlarında etkileyen immün sistem orijinli bir hastalıktır. Patogenezinde humoral ve genetik faktörler rol oynar. Bu çalışmanın amacı sistemik lupus eritematozuslu hastalarda immunsupresif tedavi kullanımının anormal servikal sitoloji gelişimine olan etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde 2001 ve 2006 yılları arasında izlenen hastalar çalışmaya alındı. En az 4 yıl immunsupresif tedavi olarak intravenöz siklofosfamid alan sistemik lupus eritematozuslu 44 hasta çalışma grubunu, siklofosfamid tedavisi almamış randomize 45 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hastalara servikal pap smear uygulandı ve sitolojik servikal patoloji saptanan hastalara kolpomikroskopi eşliğinde servikal biopsi yapıldı. Sitolojik değerlendirmede Bethesda-3 kullanıldı. Gruplar arasında sitoloji ve biopsi sonuçları istatistiksel olarak Ki-kare ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. **Bulgular:** İki grup karşılaştırıldığında, intravenöz siklofosfamid kullanan grupta LGSIL ve CIN 1 gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmektedir (p< 0.05; p< 0.05) fakat bu grupta HGSIL gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmemiştir (p> 0.05). **Sonuç:** İntravenöz siklofosfamid kullanan grupta anormal sitolojik sonuçlarda ve biopside servikal intraepitelyal neoplazi gelişiminde artmış risk söz konusudur. Bu nedenle immunsupresif kullanan SLE'li kadınlarda yıllık pap smear taraması servikal anomalilerin erken tanısında yararlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus; immunsupresyon; siklofosfamid; servikal intraepitelyal neoplazi

**ABSTRACT Objective:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a disorder that is supposed to affect particularly the women who are in the reproductive period and to have immunological, genetic origin. Our purpose is to investigate signification of abnormal cervical cytology with SLE patients who are taken immunosuppressive treatment. **Material and Methods:** The patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) followed by Rheumatology Clinic of Atatürk Education and Research Hospital between the years 2001 and 2006 who were treated with intravenous cyclophosphamide were included as a study group (44 patients). Also a randomized control group (45 patients) included into the study among the SLE patients have not taken immunosuppressives. Pap smears were examined and then if necessary, cervical biopsies were taken by colpomicroscopy in both groups. Pap smears results were categorized according to the Bethesda- 3 system. Biopsy and cytological results between study and control groups were evaluated by using Chi-square and Mann-Whitney U test. P values under 0.05 were accepted statistically significant. **Results:** When the study group and control group were compared, the patients who were treated with i.v. cyclophosphamide were found likely to develop LGSIL ve CIN 1 statistically significantly (p< 0.05; p< 0.05), but they were not, significantly progress into HGSIL (p>0.05). **Conclusion:** Pap smear screening must be recommended for the early diagnosis of cervical abnormalities with SLE patients who are taking intravenous cyclophosphamide treatment, because they have likely increased risk.

**Key Words:** Lupus erythematosus, systemic; immunosuppression; cyclophosphamide; cervical intraepithelial neoplasia

**S**istemik Lupus Eritematozus (SLE) kadınları daha çok üreme çağlarında etkileyen immunsistem orijinli bir hastalıktır. Patogenezinde humoral ve genetik faktörler rol oynar. İmmun bozuklukta hem otoantijenlerin hem otoantikörlerin otoimmün cevabı yönlendirerek etkili oldukları belirtilmiştir.

SLE doruk prevalansına üreme çağında ulaşır. Bazı yeni çalışmalar SLE’de servikal premalign lezyon riskinin arttığını ortaya koymuştur.<sup>1-3</sup> Bu yüzden SLE’li hastalarda serviksın sitolojik taraması sağlık korunmasında önemli bir noktadır.

SLE’nin santral sinir sistemi ve ciddi böbrek tutulumu olduğunda kullanılan intravenöz (i.v.) siklofosfamid ise immunsupresif bir ilaçtır. İmmunsupresyon SLE’li hastalarda artmış servikal displazi için ciddi bir risk faktörüdür.<sup>1,2,4</sup>

Çalışmamızda SLE’li hastalar i.v. siklofosfamid kullanan ve kullanmayan olmak üzere 2 gruba ayrılarak servikal pap smear tüm hastalara uygulandı ve gerekli görülen vakalardan servikal biopsileri alındı. İki grup arasında sitoloji ve biopsi sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği’nde 2001 ve 2006 yılları arasında izlenen ve en az 4 yıl immunsupresif tedavi alan SLE’li hastalar çalışmaya dahil edildi.

Etik komite onayı alındıktan sonra retrospektif olarak hasta kayıtları incelendi. Hasta kayıtlarından elde edilen bilgilere göre hastalar ile telefon görüşmeleri yapılarak çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlar hastaneye davet edildi. 2001-2006 yılları arasında en az 4 yıl immunsupresif tedavi almış (i.v. siklofosfamid) böbrek tutulumu olan 44 hasta Grup 1; SLE’li ancak siklofosfamid tedavisi almayan (oral veya i.v.) 45 hasta Grup 2 (kontrol grubu) olarak belirlendi. SLE’li hastalara Amerikan Tıp Derneği’nin bilimsel kriterlerine göre tanı konmuştu ve tedavi için aydınlatılmış onamları alınmıştı.<sup>5</sup>

Tüm hastalara Amerikan Tıp Derneği bilimsel kriterlerine göre Pap smear uygulandı ve Pap smear sonuçları Bethesda-3 Classification System 2001’e göre sınıflandı.<sup>6</sup> Bu sisteme göre premalign

skuamöz lezyonlar; atipik skuamöz hücreler (ASCUS), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LGSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL) olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. ASCUS’lu hastalara human papilloma virüs (HPV) DNA çalışması yapıldı ve negatif bulunması üzerine izlem altına alındı. Kontrollerden alınan smearörneklerinde lezyon saptanmadı. Smear sonuçlarında LGSIL ve HGSIL gelen tüm hastalara kolpomikroskopi eşliğinde servikal biopsiler yapıldı.

Histolojik olarak servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 1 lezyonları servikal epitelyumun bazal 1/3 ünde sınırlı hücrel anomaliler Bethesda sisteminde LGSIL olarak sınıflanır. CIN 2 lezyonları servikal epitelyumun bazal 2/3ünde sınırlı hücrel anomaliler ve CIN 3 lezyonları servikal epitelyumun bazal 2/3’ünü aşan hücrel anomaliler olarak gruplanır. CIN 2 ve CIN 3 lezyonları Bethesda sisteminde HGSIL olarak tanımlanır.<sup>6</sup>

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical package for Social Science version 11.0 Chicago, IL-USA) ile yapıldı. Hastalar ve anormal smear sonuçları arasındaki ilişki Ki-kare ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. 0.05’ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. CIN gelişme riski hasta grubu ve kontrol grubu için hesaplandı ve istatistiksel anlamı Friedman test analizi ile yapıldı. Hastalarımızın ortalama yaşları, hastalık ile takip süreleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun Pap smear ve biopsi sonuçları ise Tablo 2 ve 3’de sunulmuştur.

## BULGULAR

İntravenöz siklofosfamid kullanan grupta siklofosfamide ortalama kümülatif maruz kalma dozu arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Her iki grupta ortalama hasta yaşı, hastalık süresi ve takip süresi arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

**TABLO 1:** Grupların özellikleri.

	Grup1 i.v. siklofosfamid (n:44)	Grup 2 Kontrol (n:45)
Ortalama yaş (yıl)	42 ± 0.9	43 ± 0.9
Ort. Hastalık süresi (yıl)	11 ± 4	12 ± 1
Ortalama takip süresi (yıl)	4 ± 1	4 ± 2

**TABLO 2:** Her 2 grupta pap smear sonuçları.

	Grup 1 i.v. siklofosfamid (n:44)	Grup 2 Kontrol (n:45)	P değeri
LGSIL	3 (%6.8)	1 (%2.2)	0.014
HGSIL	1 (2.2%)	0	0.317

**TABLO 3:** Her iki grupta biopsi sonuçları.

	Grup 1 i.v. siklofosfamid (n:44)	Grup 2 Kontrol (n:45)	P değeri
CIN 1	3 (6.8%)	1 (2.2%)	0.014
CIN 2-3	1 (2.2%)	0	0.317

Tüm hastalara sitolojik tarama yapıldı. İntravenöz siklofosfamid kullanan 44 kişilik grupta 2 ASCUS, 3 LGSIL, 1 HGSIL tespit edildi. 45 kişilik kontrol grubunda 3 ASCUS ve 1 LGSIL saptanırken, HGSIL mevcut değildi. ASCUS bulunan hastaların HPV DNA taraması negatif olarak geldi ve 3 ay sonra yapılan kontrol smearlerinde iyileşme görüldüğünden tablolara alınmadılar.

Tablo 2'de gösterildiği gibi iki grup karşılaştırıldığında; i.v. siklofosfamid kullanan grupta LGSIL gelişmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmekteyken ( $p < 0.05$ ), HGSIL gelişmesinde istatistiksel anlamlı bir artış izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Biopsi sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir. İntravenöz siklofosfamid kullanan grupta diğer gruba kıyasla CIN 1 gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken ( $p < 0.05$ ), CIN 2-3 gelişiminde anlamlı bir artış saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda i.v. siklofosfamid kullanan hastalar ve kontrol grubu arasında servikal intraepitelial lezyon gelişme riski açısından bir fark olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızın sonuçlarına göre i.v. siklofosfamid kullanan SLE'li hastalarda LGSIL ve CIN 1 görülme riskinde artış saptadık. HGSIL görülme riskinde ise istatistiksel önemli bir artışa rastlamadık. Bu sonuç, hastaları takip periyodumuzun kısa olmasına ve hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlı olabilir.

SLE'li kadınlarda yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında da anormal servikovajinal sito-

loji sonuçlarında artış saptanmıştır. Bu çalışmaya göre SLE'li kadınlar servikal intraepitelial neoplaziye yatkındırlar ve servikal displazi gelişiminde immunsupresyon bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bu nedenle de immunsupresyon hastalık sürecinde doğal bir sorun olarak durmaktadır.<sup>7</sup> Blumenfeld ve ark.<sup>1</sup> ile Nyberg ve ark.<sup>4</sup> yaptıkları iki ayrı çalışmada SLE'li hastaların artmış servikal displazi riskiyle karşı karşıya olduklarına işaret etmişlerdir.

Servikal atipiyle geçmişte alınmış ya da halen alınmakta olan kemoterapi arasında bir korelasyon saptayan yayınlar mevcuttur.<sup>4,8</sup> Buna karşın Blumenfeld ve ark.<sup>1</sup> çalışmasında SLE ile servikal atipi arasında bir korelasyon varlığı gösterilmiş ancak kemoterapiyle servikal atipi arasında korelasyon bildirilmemiştir. Biz immunsupresif tedavi ile LGSIL ve CIN 1 lezyon gelişim riskinde artış bulduk.

Bateman ve ark.<sup>9</sup> da immunsupresif ajan kullanımıyla artmış displazi riski bildirmişlerdir. Nyberg ve ark.<sup>4</sup> ile Dhar ve ark.<sup>7</sup> ise immunsupresif tedavinin servikal displazi gelişiminde bir nedensel faktör olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmalar siklofosfamid gibi immunsupresif ajanların displaziye neden olduğunu göstermişlerdir.

İmmunsupresif ajan kullanımı SLE hastalarında enfeksiyona yatkınlık yaratır. Böylece viral ve diğer enfeksiyöz tetikleyicilerin malign potansiyel ortaya çıkaran anormal hücre differensiyasyonuna neden olmalarına yol açar.<sup>10</sup> HPV'nin servikal displaziye en yakın ilişkili enfeksiyöz ajan olmasının yanı sıra (klamidyalar da potansiyel olarak suçlanmaktadır),<sup>3,10</sup> Herpes simplex virüs (HSV) 2, sigara içimi ve gen mutasyonları gibi diğer kofaktör ve promotörler de önemli olabilir.<sup>1</sup>

Yapılan bir çalışmada SLE'li kadınlarda HPV enfeksiyonun prevalansında artış gösterilmiştir.<sup>2</sup> Bir diğer çalışmada ise bu artışın tedaviye mi yoksa SLE'de alta yatan bazal bir immunolojik anomaliye mi bağlı olduğu araştırılmış ancak bu soruya bir yanıt bulunamamıştır.<sup>11</sup> Bazı çalışmalar HPV genotiplerini inceleyerek bu ilişkiyi araştırmışlardır.<sup>10-13</sup> İngiltere'de anormal servikal sitoloji tanısı almış SLE'li kadınların yüksek oranda Avrupa tipi HPV-

16 viral yükü taşıdığı bulunmuştur.<sup>14</sup> Çalışmamızda HPV DNA, sigara içimi, seksüel davranış gibi çevresel ve hastaya ait faktörlerle servikal intraepitelyal lezyon gelişimini etkileyen etiyojoloji araştırılmamıştır. Bu faktörlerin servikal atipi gelişmesinde etkili olabileceklerini unutmamak lazımdır.<sup>15</sup>

Biz çalışmamızda sitotoksik ajan olarak siklofosfamid kullandık ve servikal displazi gelişiminde anlamlı bir artış saptadık. Sitotoksik ve immunsupresif ajan kullanan hastalarda görülen servikal atipideki artışın ilaçların yan etkisine mi bağlı ya da doğal bir sürece mi bağlı olduğunu saptamak için daha ileri çalışmaya ihtiyaç vardır. Siklofosfamid'in

servikal displazi gelişimine metabolitleri yoluyla mı yoksa organlar üzerindeki immunsupresif etkisiyle mi yol açtığı halen araştırılmayı beklemektedir. Ayrıca atipi gelişimini etkileyen kullanım süresi ve dozu net ortaya konmamıştır.

American Collage of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) 30 yaş altı kadınlarda yıllık sitolojik tarama ve daha yaşlı olup 3 ardışık sitolojik tarama uygulanmış kadınlarda 2-3 yılda bir sitolojik taramayı önermektedir.<sup>16</sup> SLE'de görülen servikal displazi risk artışı yüzünden, risk faktörleri olsun ya da olmasın, immunsupresif kullanan SLE'li kadınlarda yıllık pap smear taraması servikal anomalilerin erken tanısında yararlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N, Scharf Y. Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. *Lupus* 1994;3:59-61.
2. Berthier S, Mougin C, Vercherin P, Desmurs H, Gil H, de Wazières B, et al. [Does a particular risk associated with papillomavirus infections exist in women with lupus?] *Rev Med Interne* 1999;20:128-32.
3. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-25.
4. Nyberg G, Eriksson O, Westberg NG. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981;24:648-50.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725-34.
6. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9.
7. Dhar JP, Kmak D, Bhan R, Pishorodi L, Ager J, Sokol RJ. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2001;82:4-6.
8. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004;3:1763-7.
9. Bateman H, Yazici Y, Leff L, Peterson M, Paget SA. Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide-treated patients with SLE: A preliminary study. *Lupus* 2000;9:542-4.
10. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958-64.
11. Kigawa J, Kanamori Y, Takeuchi Y, Minagawa Y, Terakawa N. Involvement of the local immune response in a case of advanced cervical cancer in a patient with systemic lupus erythematosus. *neol Obstet Invest* 1993;36:62-4.
12. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1386-9.
13. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:23-30.
14. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P, 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;57:619-25.
15. Gram IT, Austin H, Stalsberg H. Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and cancer of the cervix uteri. *Am J Epidemiol* 1992;135:341-6.
16. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). *Obstet Gynecol* 2003;102:417-27.