



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EğİTİM VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**SERVİKAL SMEAR PATOLOJİSİ ASCUS OLAN HASTALARDA HPV
TİPLENDİRMESİ VE ANKSİYETE ARASINDAKİ İLİşKİ**

Dr. Yıldız Ceren İlya elik

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**SERVİKAL SMEAR PATOLOJİSİ ASCUS OLAN HASTALARDA HPV
TİPLENDİRMESİ VE ANKSİYETE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yıldız Ceren İlya Çelik

Doç. Dr. Şükrü Yıldız

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uzmanlık eğitimim boyunca alanında yetkin bir hekim olmanın çok okumaktan geçtiğini ve bilginin önemini vurgulayan ve bizlere örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Levent Yaşar'a ve klinikte ilk günümünden itibaren çözümsüz görülen her vakada bir çıkış yolunun olduğunu öğreten, teorik bilginin pratiğe nasıl yansıtılacağı konusunda yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Murat Ekin'e teşekkür ederim.

Bilgisi ve deneyimini en sabırlı şekilde aktaran, düzeni, disiplini ve duruşuyla her zaman örnek alacağım, üzerimde çok emeği olduğunu düşündüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr. Keziban Doğan'a çok teşekkür ederim.

Asistanlıkta aynı yollardan geçmiş olmasının sıcaklığını tüm asistanlarına hissettiren, bilgisi ve yeteneği ile büyük bir emekle bizlere yol gösteren, aynı zamanda tez sürecimde her aşamada desteğini esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Şükrü Yıldız'a teşekkür ederim.

Deneyimlerini en doğru şekilde aktarmaya çalışan, her birinden farklı bir şey öğrendiğim, Doç. Dr. Selen Gürsoy Erzincan başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tüm uzman ağabey ve ablalarım ve asistanlık maceramda ilk günden itibaren yolumun kesiştiği, birlikte öğrenip çalışırken unutulmaz anılar biriktirdiğim tüm meslektaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tez sürecimde sıkıştığım her an yardımına koşan, başarılı bir akademisyene dönüşümünü gururla izlediğim, birlikte büyüdüğüm canım dostum İrem Bigat'a çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca attığım her adımda bir dağ gibi arkamda olduğunu bildiğim, iyilik ve doğruluktan asla vazgeçmemeyi öğreten canım babam Mustafa İlyay'a, varlığı en büyük şansım olan, kendisinin eseri olmakla gurur duyduğum canım annem Yeşim İlyay'a, koşulsuz sevgisi ve desteği ile her zaman yanı başımda olan canım ablam Mübeccel Begüm İlyay'a, varlığı ve sevgisi bana güç veren biricğim canım eşim Dr. Emre Göktürk Çelik'e ve tüm aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yıldız Ceren İlyay Çelik

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TÜRKÇE ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET	x
ANAHTAR KELİMELEr.....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
SERVİKS KANSERİ	3
1. Dünya’da Görölme Sıklığı (İnsidans)	3
2. Türkiye’de Görölme Sıklığı (İnsidans)	3
3. Ölüm Oranı (Mortalite)	6
4. Vaka Görölme Oranlarındaki Eğilimler	9
5. Hayatta Kalma.....	11
6. Kadınlarda HPV Enfeksiyonunun Yaygınlığı	12
7.Serviks Kanseri Tarama Tarihçesi	13
8. HPV ve Serviksin Kansерleşme ve Tarama ile İlgili Biyolojisi	14
9. HPV Enfeksiyonunun Bulaşması ve Doğal Seyri ile Çok Aşamalı Servikal Kansерleşme	17
10. Patolojik Sınıflama İçin Terminoloji.....	21
11. Tanı aşamasında evreleme ve hayatta kalma.....	24
12. Servikal Kansер ve Prekansерöz Lezyonların Tedavisi	25
SERVİKAL KANSER TARAMASINDA SİTOLOJİK YÖNTEMLER	25
1. Geleneksel Sitoloji	25
2. Sıvı Tabanlı Sitoloji.....	26
3. Bilgisayar Destekli Sitoloji	27
4. Bethesda Sistemi	27
5. p16/Ki-67 Çift Boyama.....	28
ATİPİK SKUAMÖZ HÜCRELER (ASC).....	29

1. ASC-US.....	30
2. ASC-US'un sitomorfolojik özellikleri	30
3. ASC-US'un Diferansiyel Tanısı.....	31
PSİKOLOJİK STRES, HPV ENFEKSİYONU VE KARSİNOGENEZ İLİŞKİSİ	32
Psikolojik stres ve enfeksiyonlarla ilgili immünolojik parametreler	32
HPV ile ilişkili bulgular	32
Stres kaynaklı immünsüpresyon ve kanserle ilişkisi.....	32
ANKSİYETE	33
1.Yaygın Anksiyete Bozukluğu.....	35
2.Beck Anksiyete Ölçeği.....	36
2.1. Beck Anksiyete Ölçeğinde Puanlama	36
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
ETİK KONULAR; ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ, SÜRESİ VE ÖRNEKLEMİ	38
DAHİL VE HARİÇ EDİLME KRİTERLERİ	38
VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	39
VERİ TOPLAMA ARAÇLARININ UYGULANMASI	39
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	40
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	50
SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR.....	63

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan araştırma grubu (n:130) ve Smear sonucu Negatif olarak sonuçlanan kontrol grubundaki (n:130) hastaların yaşa göre dağılımları	41
Tablo 2: Smear sonucu ASCUS olan araştırma ve Negatif olan kontrol gruplarının yaş aralıklarına göre Beck Anksiyete Ölçeği skor ortalamaları	43
Tablo 3: Smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan araştırma grubu (n:130) ve Smear sonucu Negatif olarak sonuçlanan kontrol grubundaki (n:130) hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarına göre hesaplanan Anksiyete düzeylerine göre dağılımı .	44
Tablo 4: Smear sonucu ASCUS olan 82 hastada HPV DNA Analizi dağılımı	45
Tablo 5 HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarındaki hastaların yaş aralıklarına göre dağılımları	45
Tablo 6: HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarının yaş aralıklarına göre Beck Anksiyete Ölçeği skor ortalamaları.....	47
Tablo 7: HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarındaki hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarına göre hesaplanan Anksiyete düzeylerine göre dağılımı.....	47
Tablo 8: İstatistiksel analizler özet tablosu	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Standardize Edilmiş Hızları.....	4
Şekil 2: Ulusal tarama programında yer alan kanserlerin yaşa özgü hızları	5
Şekil 3: En sık görülen kanserlerin tanı sırasındaki evre dağılımları	5
Şekil 4: Kadınlarda Görülen Serviks Kanserin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının 2014-2018 Yılları Arasındaki Dağılımı.....	6
Şekil 5: 2020 yılı için servikal kanserin dünya genelindeki yaşa göre standartlaştırılmış (Dünya) insidans ve mortalite oranlarının dağılımı.....	7
Şekil 6: 2020 yılı için servikal kanserin dünya genelindeki yaşa göre standartlaştırılmış (Dünya) insidans ve mortalite oranlarının büyük dünya bölgelerine göre dağılımı	8
Şekil 7: 2018 yılı itibariyle servikal kanserin dünya genelindeki yaşa özgü insidansı ve dört seviyeli İnsani Gelişmişlik Endeksi (HDI) bakımından değerlendirilmesi	9
Şekil 8: 2020 yılı itibariyle, dünya bölgesi ve ülke ya da bölgeye göre servikal kanserin 0–74 yaş arası kümülatif riskinin tahmini	10
Şekil 9: Dünya bölgesine göre insan papillomavirüsü (HPV) enfeksiyonunun yaşa özgü standartlaştırılmış prevalansı	13
Şekil 10: Kanserojen insan papillomavirüs (HPV) tiplerinin göreceli önemi	16
Şekil 11: İnsan papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu ve servikal kanserin çok aşamalı gelişimi.....	18
Şekil 12: Servikal kanserin gelişimindeki ana adımlar	19
Şekil 13: Kadın genital yolunun dış serviksindeki HPV enfeksiyon döngüsü.....	20
Şekil 14: Servikal skuamöz lezyonlar için şu anda kullanılan sınıflandırma sistemleri	21
Şekil 15: Serviks kanseri evreleme (TNM ve FIGO 2018).....	25
Şekil 16: Servikovajinal örneklerin sitoloji raporlaması.....	29
Şekil 17: Beck Anksiyete Ölçeği.....	37

TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Smear sonucu ASCUS (Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler) olan hastalarda HPV DNA tiplendirmesi ve hissedilen anksiyete seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Bu hastaların tarama, takip ve tedavisinde çıkacak olan sonuçlar göz önüne alınarak hareket edilmesinin hastaların takip ve tedaviye olan bağlılıklarını, devam yüzdelerini ve tedavi başarısını artırması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Şubat 2023-Temmuz 2023 arasındaki 6 aylık süreçte hastanemiz Kadın Hastalıkları Ve Doğum Poliklinikleri'ne başvuran hastalardan smear testi ASCUS olarak sonuçlanan 130 hasta ve smear testi negatif olarak sonuçlanan 130 hasta ile prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların HPV DNA testi sonuçları ve Beck Anksiyete Ölçeği skoru kullanılarak elde edilecek olan anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması yapılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş, tüm analizlerde p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya 130 hasta smear ASCUS grubu, 130 hasta smear negatif kontrol grubu olmak üzere toplamda 260 hasta dahil edilmiştir. ASCUS olan araştırma grubu ve smear testi negatif olan kontrol grubunda yaş değişkenlerinin normal dağıldığı; BECK Anksiyete Ölçeği skoru değişkenlerinin ise normal dağılım göstermediği görülmektedir. Yaş değişkeninde smear ASCUS ve negatif grupları arasında ortalama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p = 0.361$). Yaş ve BECK Anksiyete Ölçeği skoru arasında zayıf negatif bir ilişki bulunmaktadır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r = -0.020$, $p = 0.743$). Smear ASCUS ve negatif grupları arasında BECK Anksiyete Ölçeği skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.511$). ASCUS ve negatif smear grupları BECK anksiyete skoru açısından birbirinden bağımsız olarak farklılaşmamaktadır ve anksiyete düzeyleri her iki grup için de benzerdir. Smear ASCUS ve smear negatif gruplarda BECK anksiyete skoruna göre hesaplanan anksiyete düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.008$). Smear sonucu ASCUS olan hastalardan HPV analizine göre oluşturulan gruplar arasında BECK anksiyete skoru değişkeni

için ortalama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p = 0.123$).

Pozitif HPV tipinin risk seviyesi ile BECK anksiyete skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki görülmektedir (sırayla $p = 0.022$, $p = 0.019$). Ancak Spearman's rho korelasyon testi zayıf pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir ($r = 0.258$).

Sonuç: ASCUS tanısı almış ve HPV pozitifliği bulunan kadınların klinik takiplerinde, yalnızca fiziksel sağlıkları değil, psikolojik sağlıkları da dikkate alınmalıdır. Çalışmamız pozitif HPV tipinin risk seviyesi arttıkça BECK anksiyete skorunun da artma eğiliminde olduğunu, ancak ilişkinin zayıf olduğunu göstermektedir. Özellikle yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan hastalarda anksiyete düzeylerinin yüksek olması, bu hastaların psikolojik destek alarak tedavi süreçlerine daha etkin uyum sağlamalarını sağlayabilir. Bu çalışma, ASCUS tanısı almış kadınlarda HPV tiplendirmesi ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinin kadın sağlığı ve servikal kanserin erken teşhisi açısından önemli olduğunu vurgulamaktadır. Klinikte HPV tiplendirmesi, anksiyete seviyelerinin değerlendirilmesi ve gerekli psikolojik desteğin sağlanması, tedaviye uyumu artırarak servikal kanserin önlenmesine yönelik etkili bir strateji oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Smear, servikal neoplazi, serviks kanseri tarama, hpv, anksiyete, Beck Anksiyete Ölçeği

İNGİLİZCE ÖZET

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between HPV DNA typing and perceived anxiety levels in women diagnosed with ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) on smear test results. By considering the potential impact of the results on screening, follow-up, and treatment, the study aims to improve patient adherence, continuity, and treatment success in managing these cases.

Methods: This prospective study was conducted between February 2023 and July 2023, including 130 patients with ASCUS results and 130 patients with negative smear test results, who visited the Obstetrics and Gynecology outpatient clinics of our hospital. Anxiety levels were assessed using Beck Anxiety Inventory scores and HPV DNA test results. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 22 software, and a p-value of < 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

Findings: A total of 260 patients were included in the study, with 130 in the ASCUS group and 130 in the negative smear control group. Age variables were normally distributed in both groups, while Beck Anxiety Inventory scores did not follow a normal distribution. There was no statistically significant difference in the average age between the ASCUS and negative groups ($p = 0.361$). A weak negative relationship was found between age and Beck Anxiety Inventory scores, but it was not statistically significant ($r = -0.020$, $p = 0.743$). No significant difference in Beck Anxiety Inventory scores was found between the ASCUS and negative groups ($p = 0.511$), indicating that anxiety levels were similar in both groups. A significant relationship was found between anxiety levels calculated based on Beck Anxiety Inventory scores in both ASCUS and negative smear groups ($p = 0.008$). There was no statistically significant difference in the mean Beck Anxiety Inventory scores between the groups formed according to HPV analysis ($p = 0.123$).

A statistically significant positive relationship was observed between the risk level of positive HPV types and Beck Anxiety Inventory scores ($p = 0.022$, $p = 0.019$). However, Spearman's rho correlation test showed a weak positive correlation ($r = 0.258$)

Conclusion: In the clinical follow-up of women diagnosed with ASCUS and HPV positivity, both their physical and psychological health should be considered. Our study suggests that as the risk level of positive HPV types increases, the BECK anxiety score tends to increase as well, although the relationship is weak. Particularly, the high anxiety levels in patients with high-risk HPV types could enable these patients to adhere more effectively to their treatment process by receiving psychological support. This study emphasizes the importance of HPV typing and anxiety level evaluation in women diagnosed with ASCUS for women's health and the early diagnosis of cervical cancer. In clinical practice, HPV typing, evaluation of anxiety levels, and provision of necessary psychological support could form an effective strategy for preventing cervical cancer by enhancing treatment adherence.

Keywords: Smear, cervical neoplasia, cervical cancer screening, HPV, anxiety, Beck Anxiety Inventory

ANAHTAR KELİMELELER

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler

ASMR: Yaşa göre standartlaştırılmış mortalite oranı

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

HDI: İnsani Gelişmişlik Endeksi

HSIL: High-grade skuamöz intraepitelyal lezyon

HPV: Human papilloma virüs

HPA eksen: Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen

IARC: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı

LAST: Lower Anogenital Squamous Terminology

LBC: Sıvı tabanlı sitoloji

LSIL: Low-grade skuamöz intraepitelyal lezyon

NILM: İntraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif

Pap: Papanicolaou

RCT: Randomize kontrollü çalışma

SCJ: Skuamokolumnar bileşke

SNS: Sempatik sinir sistemi

TBS: Bethesda Sistemi

TNM: Tümör–Nod–Metastaz evreleme sisteminin

TZ: Transformasyon zonu

WHO: World Health Organization

GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, dünya genelinde tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en yaygın dördüncü kanser türüdür (5). Üreme çağındaki kadınlarda (15–44 yaş) ikinci en yaygın kanser türüdür; servikal kanser, çoğu Sahra Altı Afrika'da olmak üzere 23 ülkede en yaygın kanserdir (6). 2020'de dünya genelinde tahminen 604.000 yeni vaka bildirilmiş ve servikal kanser, kadınlardaki global kanser yükünün yaklaşık %6.5'ini oluşturmuştur. Türkiye'de serviksi kanseri kadın kanserleri içerisinde onuncu yer almaktadır. Serviks kanserinin görülme sıklığı yüz binde 4.2'dir. Bir yılda 2.125 kişi serviks kanseri teşhisi almıştır. Serviks kanseri tanısı alan hastaların %54,5'inin tanı aldığı anda lokalize evrede olduğu tespit edilmiştir.

Serviks kanseri, tüm yaş gruplarındaki kadınlarda meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserden sonra en yaygın dördüncü kanser ölüm nedenidir. Üreme çağındaki kadınlarda (15–44 yaş) kanserden ölümün ikinci en yaygın nedenidir (14).

Servikal hücrelerin örneklenmesine dayalı servikal tarama teknolojisi, 1928 yılında Papanicolaou (1) ve Babeş (2) tarafından önerilmiş ve 1941'de resmi olarak doğrulanmıştır (3). 1980'lerde, HPV enfeksiyonunun servikal kanserdeki merkezi rolü kanıtlanmış ve Bethesda sistemi (4) önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) kategorisini tanıtmıştır. 1990'ların ortalarına gelindiğinde, bazı HPV alt tipleriyle sürekli enfeksiyonların, neredeyse tüm servikal kanser vakalarının gerekli nedeni olduğu kanıtlanmıştır.

Serviks kanseri tarama programının etkin uygulandığı gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde serviks kanseri insidansı %75'e yakın oranda azalmış ve buna bağlı olarak mortalite oranlarında belirgin bir azalma izlenmiştir.

Atipik skuamöz hücreleri (ASC) olan kadınların %10–20'sinin altında CIN2 veya CIN3 ve %0.1'inin invaziv kanseri vardır (79).

Psikolojik stres ve HPV kanserojenitesi arasındaki ilişki, bir çok çalışma ile araştırılmış ve birkaç olası mekanizma ile açıklanmıştır. (91, 92). Araştırma verilerine göre, stres/katlanma ve yüksek viral yük (HPV16) arasında güçlü bir ilişki vardır; bu durum HPV onkogenlerinin aşırı ekspresyonunu ve malign

transformasyonunu teşvik etmekte, tekrar eden enfeksiyonlar ile katlanma/stres arasındaki güçlü ilişki, konak immünsüpresyonunu bozmakta ve HPV'nin persistansı veya reaktivasyonuna aracılık edebilmektedir (92).

Servikal kanser taraması sonucu epitelyal hücre anormallikleri saptanan hastalarla ilgili yapılan farklı çalışmalarda, bu hastaların kaygı düzeylerinde anlamlı yükseliş, hayat kalitelerinde ve sosyal yaşamlarında olumsuz etkilenmeler saptanmıştır.

Biz bu çalışmada, servikal smear sonucu ASCUS olarak raporlanan hastaların, hekim tarafından bilgilendirildikten sonra, HPV tiplendirmesini ve anksiyete düzeylerini belirli anksiyete ölçeği kullanarak değerlendirdik. Ayrıca servikal smear sonucu normal olarak raporlanan hastalardan bir kontrol grubu oluşturarak aynı ölçek ile bu hastaların anksiyete düzeylerini değerlendirdik.

Servikal sitoloji sonucu ASCUS olarak raporlanan hastaların kaygı durumlarını servikal sitoloji sonucu normal olarak raporlanan hastaların kaygı durumlarıyla kıyaslayıp değerlendirmeyi ve servikal smear sonucu ASCUS olarak raporlanan hastaların HPV Tiplendirmesi ve Anksiyete seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi hedefledik.

Servikal sitoloji sonucu ASCUS olarak raporlanan hastaların spesifik bir HPV tipi pozitifliğinde yada smear sonucu normal olarak raporlanan hastalara göre anksiyete düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanması durumunda; hastalara klinik yaklaşımda hastanın takip ve tedaviye olan bağlılığı ve devamlılığın önemi ve servikal karsinogenez sürecinde anksiyetenin etkisinin göz önünde bulundurulması ve bu hastaların aksiyete seviyesinin yükselmesini engelleyecek tedbirlerin uygulamaya koyulması tartışılabilir.

Bu hastaların takip ve tedavisinde çıkacak olan sonuçlar göz önüne alınarak hareket edilmesinin hastaların takip ve tedaviye olan bağlılıklarını ve devam yüzdelerini artırması amaçlanmaktadır. İnvaziv serviks kanserine kadar ilerleyebilecek bir durumun erken tanısı amacıyla yapılan tarama testlerinin bu perpektif ile etkinliğinin artırılacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

SERVİKS KANSERİ

1. Dünya’da Görülme Sıklığı (İnsidans)

Servikal kanser (Uluslararası Hastalık Sınıflaması ve İlgili Sağlık Problemleri, 10. revizyon [ICD-10] kodu, C53 – Serviks uterusun malign neoplazması), dünya genelinde tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en yaygın dördüncü kanser türüdür (5). Üreme çağındaki kadınlarda (15–44 yaş) ikinci en yaygın kanser türüdür; servikal kanser, çoğu Sahra Altı Afrika'da olmak üzere 23 ülkede en yaygın kanserdir (6). 2020'de dünya genelinde tahminen 604.000 yeni vaka bildirilmiş ve servikal kanser, kadınlardaki global kanser yükünün yaklaşık %6.5'ini oluşturmuştur; bu oran yalnızca meme kanseri (%24.2), kolorektal kanser (%9.4) ve akciğer kanseri (%8.4) için daha yüksektir. Yeni vakaların en yüksek oranı Asya'da (%58.2), ardından Afrika (%19.4), Latin Amerika ve Karayipler (%9.8), Avrupa (%9.6), Kuzey Amerika (%2.5) ve Okyanusya (%0.4) gelmektedir (5; 6).

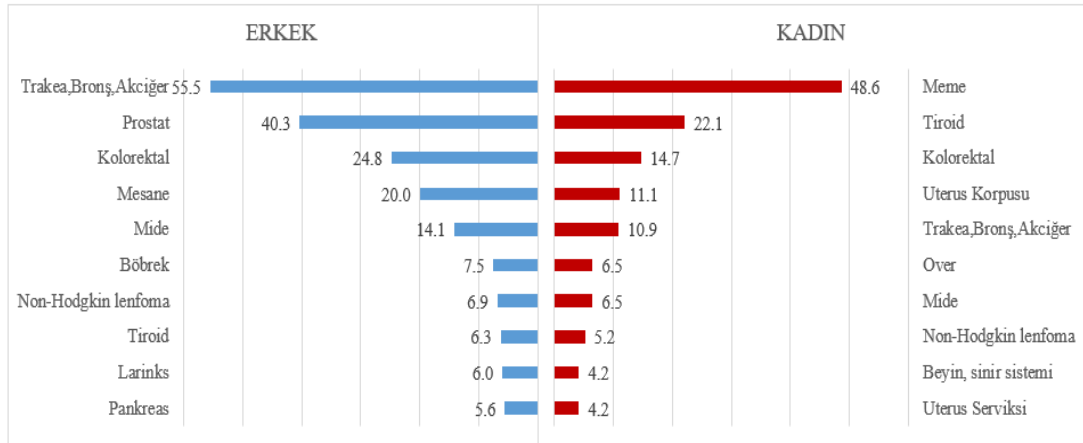
2020'de, servikal kanserin küresel yaşa göre standartlaştırılmış insidans oranı (ASIR) dünya genelinde 100.000 kadın başına 13.3 olarak belirlenmiştir (6). Servikal kanserin insidans oranları dünya genelinde büyük ölçüde farklılık göstermekte olup, en yüksek ve en düşük oranlar arasında 10 katlık bir fark bulunmaktadır (Şekil 5 ve Şekil 6). Servikal kanserin insidans oranları, HIV enfeksiyonunun yaygın olduğu ve/veya sürdürülebilir servikal kanser tarama programlarının bulunmadığı ülkelerde daha yüksektir (7).

2. Türkiye’de Görülme Sıklığı (İnsidans)

Tüm dünya verileri incelendiğinde, dünya nüfusundaki ve yaşam süresindeki artış göz önünde bulundurularak kanser teşhisi alan hasta sayısının artacağı ve bu artışın en fazla düşük ve orta gelirli ülkeleri etkileyeceği öngörülmektedir (8). Dünya genelinde ve ülkemizde mortalite nedenleri arasında kanser ikinci sırada yer almaktadır. Dünya genelinde her altı ölümden birinin kanser nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir (9). Ülkemize ait verilerde mortalite nedenleri incelendiğinde dolaşım sistemi hastalıklarından sonra kanserin ikinci sırada yer aldığı görülmektedir. Ülkemizde her beş ölümden birinin nedeni kanserdir (10).

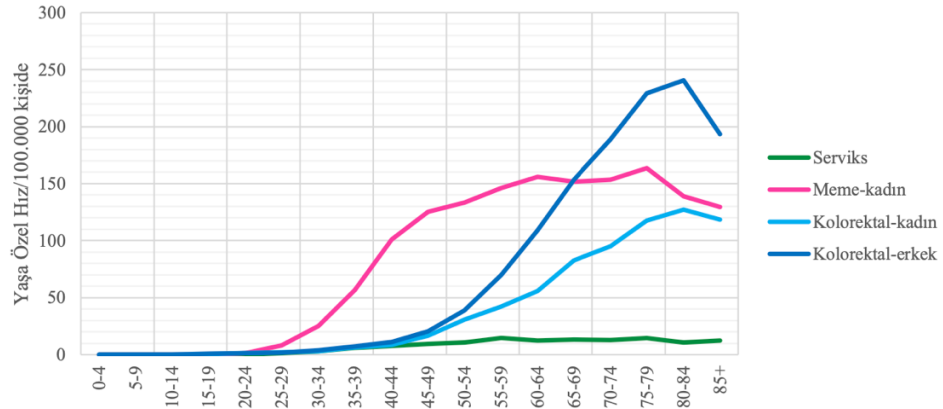
Kanser etyolojisinde %90-95 çevre etkisi, %5-10 genetik temelli nedenler bulunmaktadır (11). Bilinen çevresel etkenlerden ve risk faktörlerinden uzak durularak kanserlerin en az üçte birinin engellenebileceği, diğer üçte birinin de erken tanı ve uygun tedavi ile kontrol altına alınabileceği bilinmektedir (12). Sigara kullanımı, yüksek beden kitle indeksi, sedanter yaşam, alkol tüketimi ve hava kirliliği kanser için risk faktörleridir. Bazı kronik enfeksiyonlar da kanserler için risk faktörü oluşturmaktadır. 2018 yılında dünya çapında teşhis edilen kanserlerin yaklaşık %13'ünün etyolojisinde karsinojenik enfeksiyonlar yer almaktadır. Helicobacter pylori, Human papilloma virüs (HPV), Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, ve Epstein-Barr virüsü bu karsinojenik enfeksiyonlardandır(13).

2018 yılı verileri ile en sık görülen ilk 10 kanser (Yaşa Standardize Hız/ 100.000 kişide) Şekil 1'de gösterilmiştir.



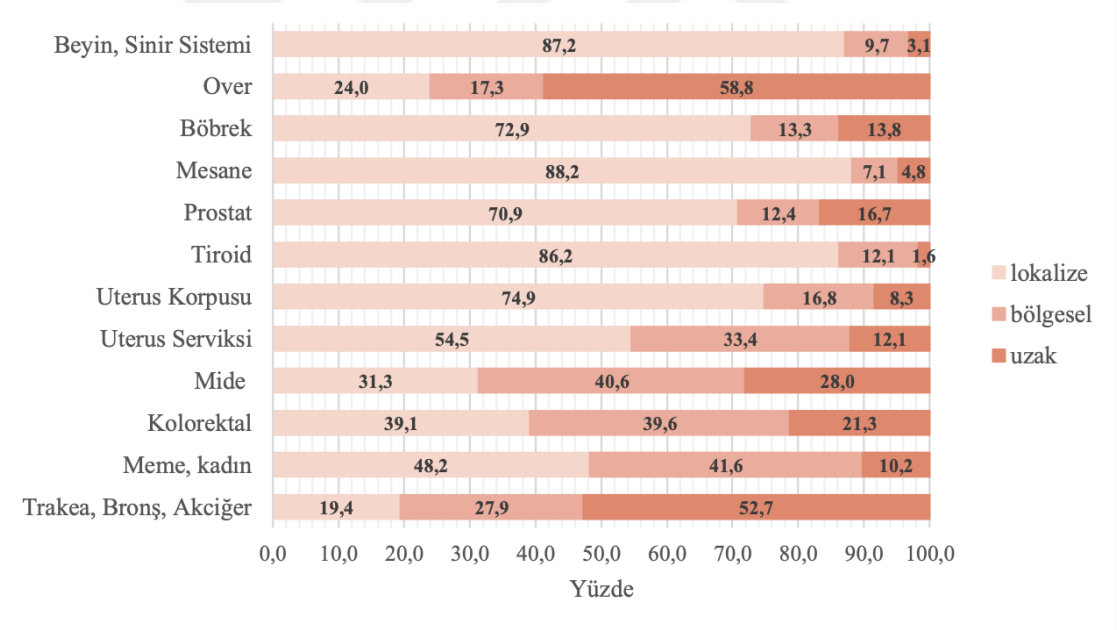
Şekil 1: Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanser (Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2018 verilerine göre ülkemizin ulusal tarama programında yer alan kanserlerin yaşa göre hızları Şekil 2'de gösterilmiştir.



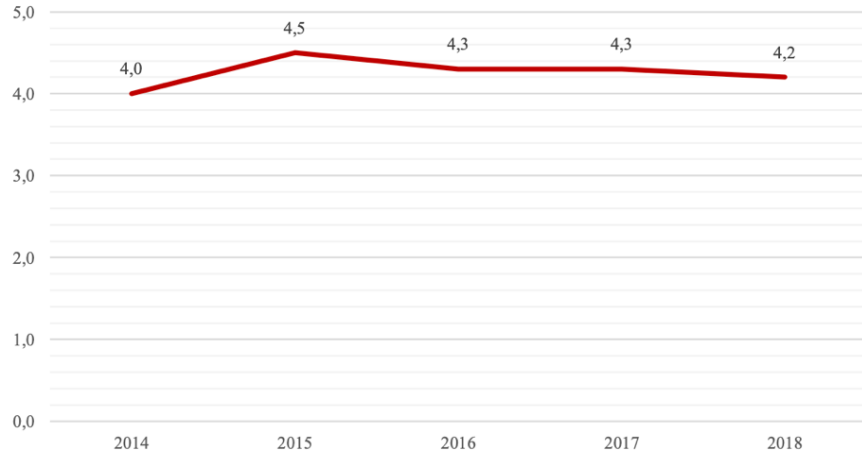
Şekil 2: Ulusal tarama programında yer alan kanserlerin yaşa özgü hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018)

Ülkemizde görülme sıklığı yüksek olan kanserler için hastaların tanı anındaki evreleri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: En sık görülen kanserlerin tanı sırasındaki evre dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018)

Serviks kanserinin yaşa standardize edilmiş insidans hızlarının 2014-2018 yılları arasındaki dağılımı Şekil 4'te gösterilmektedir.

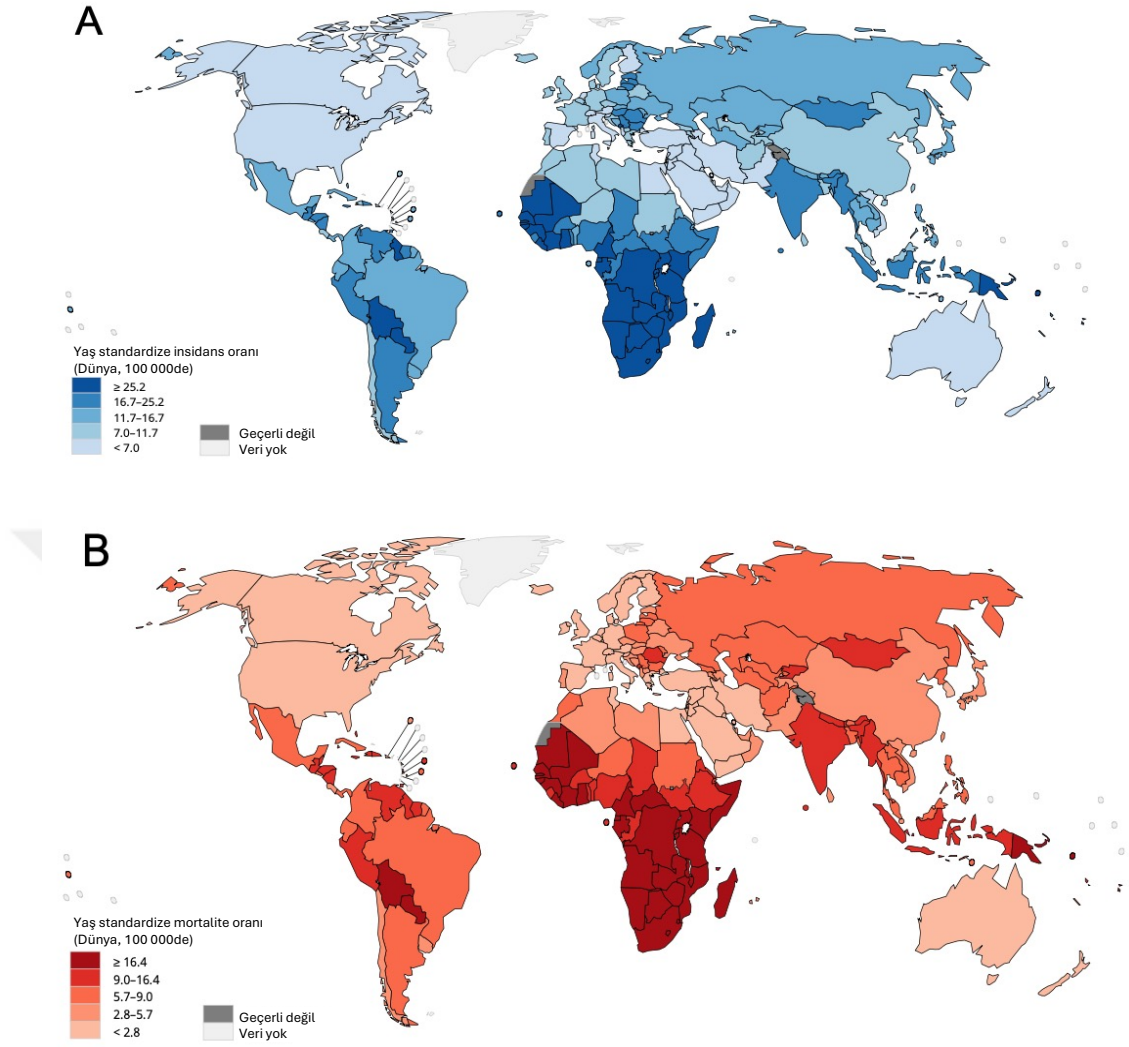


Şekil 4: Kadınlarda Görülen Serviks Kanserin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının 2014-2018 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014-2018) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)

3. Ölüm Oranı (Mortalite)

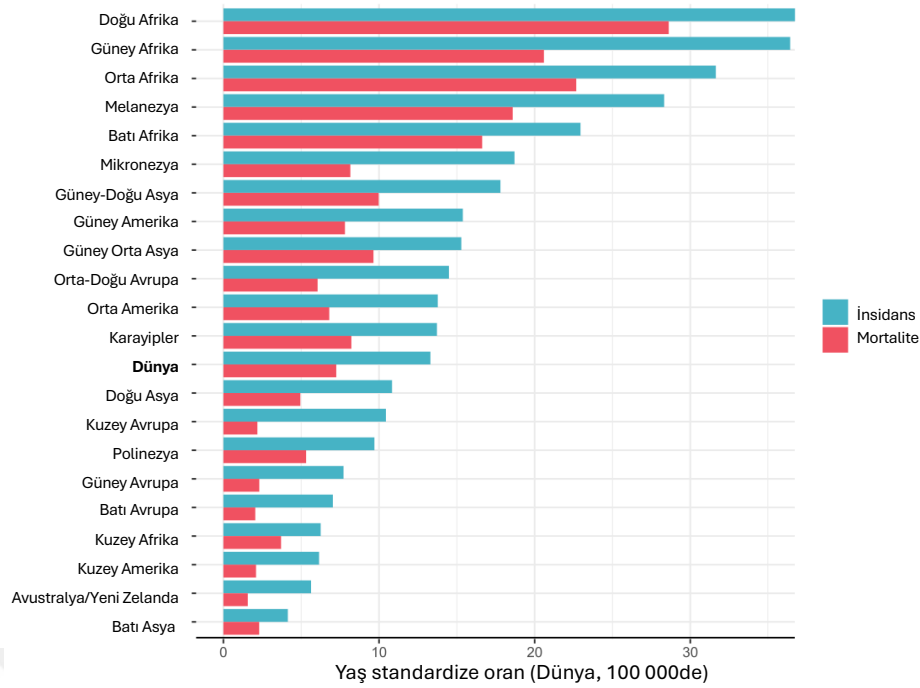
Servikal kanser, tüm yaş gruplarındaki kadınlarda meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserden sonra en yaygın dördüncü kanser ölüm nedenidir. Üreme çağındaki kadınlarda (15–44 yaş) kanserden ölümün ikinci en yaygın nedenidir (14). 2020'de dünya genelinde servikal kanserden tahminen 342.000 ölüm gerçekleşmiş; ölüm oranları en yüksek Asya (%58.5) ve Afrika (%22.5) kıtalarında görülmüş, ardından Latin Amerika ve Karayipler (%9.2) ve Avrupa (%7.6) gelmiş, en düşük oranlar ise Kuzey Amerika (%1.9) ve Okyanusya (%0.4) ülkelerinde kaydedilmiştir (6; 5).

2020 yılı için servikal kanserin dünya genelindeki yaşa göre standartlaştırılmış (Dünya) insidans ve mortalite oranlarının dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: 2020 yılı için servikal kanserin dünya genelindeki yaşa göre standartlaştırılmış (Dünya) insidans (A) ve mortalite (B) oranlarının 100.000 kadın başına dağılımı

2020 yılı için servikal kanserin dünya genelindeki yaşa göre standartlaştırılmış insidans ve mortalite oranlarının 100.000 kadın başına büyük dünya bölgelerine göre dağılımı Şekil 6’da gösterilmektedir.

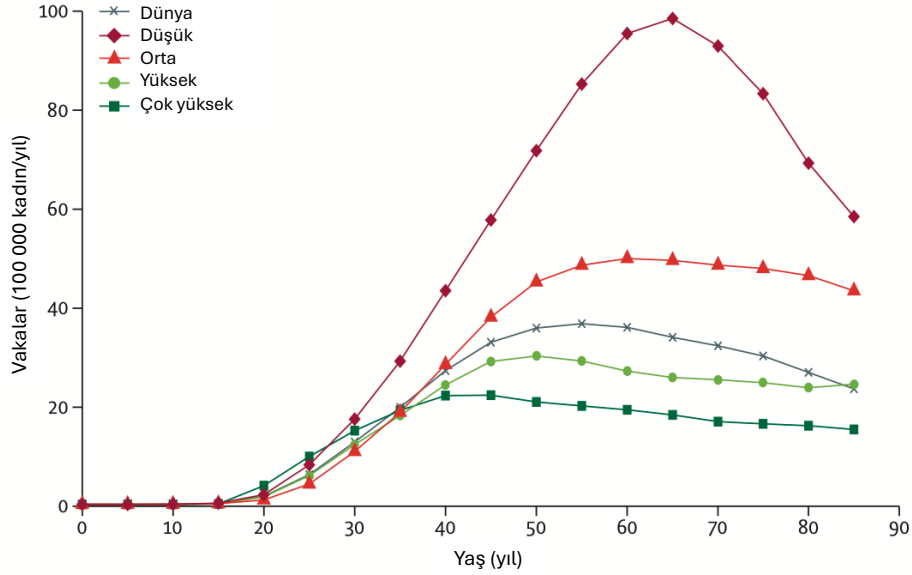


Şekil 6: 2020 yılı için servikal kanserin dünya genelindeki yaşa göre standartlaştırılmış (Dünya) insidans ve mortalite oranlarının 100.000 kadın başına büyük dünya bölgelerine göre dağılımı

2020'de servikal kanser için yaşa göre standartlaştırılmış mortalite oranı (ASMR) dünya genelinde 100.000 kadın başına 7.3 olarak hesaplanmıştır (6; 5). Servikal kanserin mortalite oranları, insidans oranlarına benzer küresel bir desen izlemekte olup, en yüksek ve en düşük oranlar arasında 15 katın üzerinde bir fark bulunmaktadır (Şekil 5 ve Şekil 6). Tahmin edilen mortalite oranları (ASMR, 100.000 kadın başına) Doğu Afrika'da (28.6), Orta Afrika'da (22.7), Güney Afrika'da (20.6), Melanezya'da (18.6), Batı Afrika'da (16.6), Güneydoğu Asya'da (10.0) ve Güney Asya'da (9.6) en yüksek, Avustralya ve Yeni Zelanda'da (1.6) ve Batı Avrupa'da (2.0) en düşük seviyelerde görülmektedir (6; 5).

En yüksek servikal kanser insidansı ve mortalite oranları genellikle en düşük İnsani Gelişmişlik Endeksi (HDI) seviyelerine sahip ülkelerde gözlemlenmektedir (15). Düşük HDI'ye sahip ülkelerde, insidans ve mortalite oranları daha geniş bir yelpazeye yayılmakta olup, bu da HPV'ye veya diğer kofaktörlere maruz kalma ya da tarama kapsamı ve türü (fırsatçı vs. organize) gibi başka faktörlerin de bu değişkenliği açıklayabileceğini göstermektedir. HDI'si yüksek olan ülkelerde ise, HPV enfeksiyonu veya diğer kofaktörlerin benzer prevalanslarına rağmen, insidans

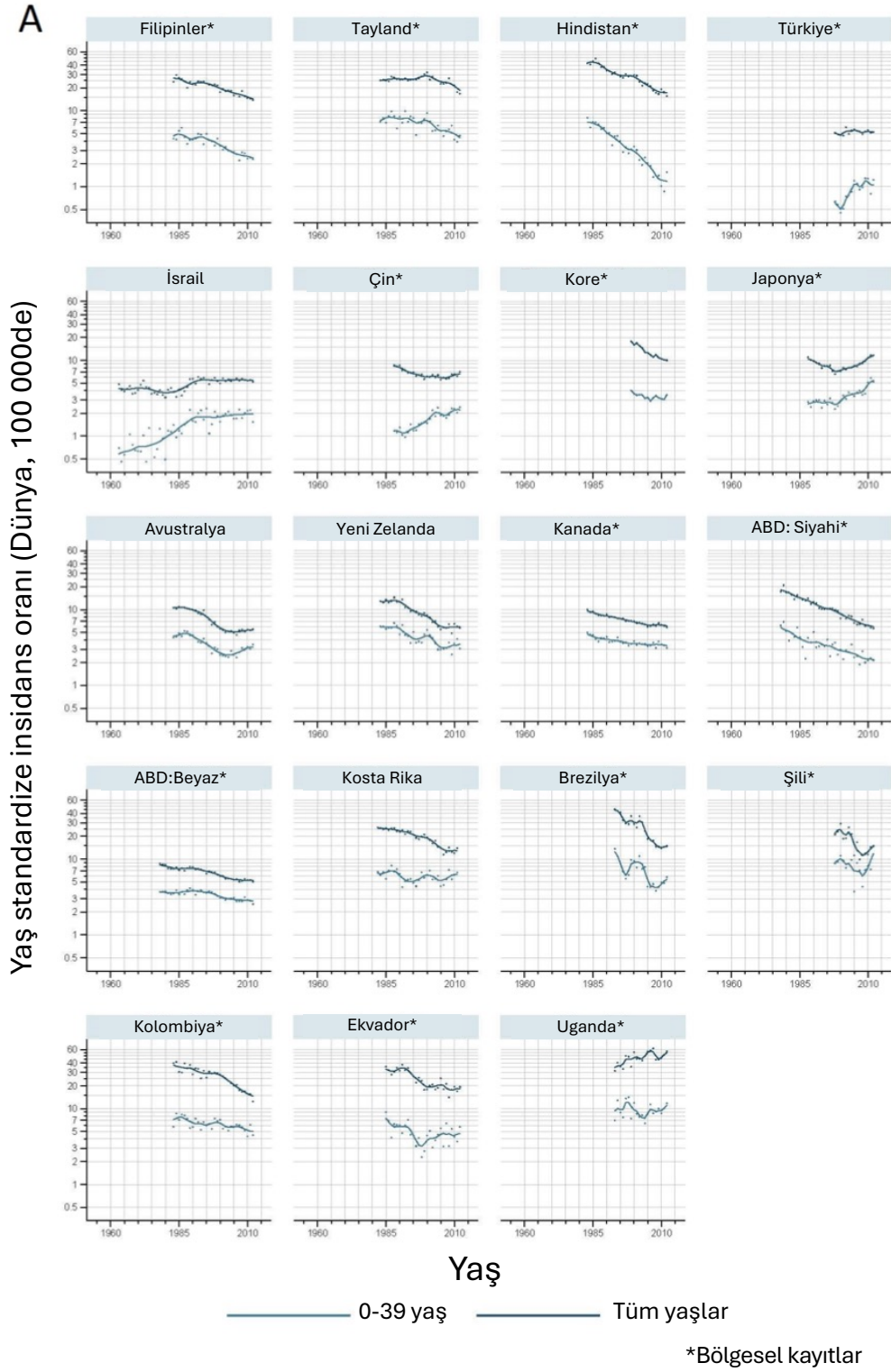
ve mortalite oranları dar bir aralıkta kalmaktadır. Servikal kanserin yaşa özgü insidans oranları Şekil 7’de sunulmuştur. Dünya genelinde servikal kanserin insidans oranları 25 yaşından sonra artmaya başlar, ancak yüksek ve çok yüksek HDI’ye sahip ülkelerde insidansın zirve yaptığı yaş yaklaşık 40 iken, orta ve düşük HDI’ye sahip ülkelerde oranlar 55–69 yaşına kadar artmaya devam etmektedir (14).



Şekil 7: 2018 yılı itibarıyla servikal kanserin dünya genelindeki yaşa özgü insidansı ve dört seviyeli İnsani Gelişmişlik Endeksi (HDI) bakımından değerlendirilmesi

4. Vaka Görülme Oranlarındaki Eğilimler

Ferlay ve ark. (16) tarafından hazırlanan Beş Kıtadaki Kanser Görülme Oranları Veritabanı kullanılarak yapılan yaşa göre standardize edilmiş servikal kanser vaka oranlarındaki eğilimler üzerindeki analiz, ülkeler arasında değişkenlik gösteren eğilimleri ortaya koymuş ve bu eğilimlerin, bir ülkenin politika, program, uygulama ve kültür bağlamından nasıl etkilendiğini göstermiştir. Şekil 8, en uzun süre veri sağlayan tüm kayıt merkezlerinde ülkelere göre genel eğilimleri ve 40 yaşından küçük kadınlar için eğilimleri göstermektedir. 40 yaşından büyük kadınlar için eğilimler sunulmamaktadır çünkü bunlar genellikle genel eğilimlerle çok benzer olmaktadır. Ayrıca, en uzun süre veri sağlayan kayıt merkezlerinde elde edilen eğilimler, tüm ülkenin eğilimlerini yansıtmayabilir. Bu eğilimlerden üç ana desen ortaya çıkmaktadır: (i) yıllar içinde oranların azalması, (ii) genel oranlarda bir artış, ve (iii) genç yaş gruplarında oranların artışı.



Şekil 8: 2020 yılı itibarıyla, dünya bölgesi ve ülke ya da bölgeye göre servikal kanserin 0–74 yaş arası kümülatif riskinin tahmini

Çoğu ülkede, servikal kanser vaka oranları son birkaç on yıldır azalmaktadır, ancak azalma oranının büyüklüğü farklılık gösterebilir. Bu ülkelerin birçoğunda, azalma, sürdürülen topluma dayalı tarama programlarına bağlanabilir.

Topluma dayalı tarama programı bulunmayan ülkelerde, örneğin Hindistan gibi, servikal kanser vaka oranlarındaki azalma, kızlar ve kadınlar için daha iyi eğitim gibi gelişmiş koşulları yansıtır olabilir; bu da HPV'ye daha düşük maruz kalma ve diğer faktörler gibi sonuçlara yol açmaktadır (17).

İkinci ortaya çıkan desen, vaka oranlarındaki sürekli artıştır. Bazı ülkelerde (örneğin Belarus, Estonya ve Litvanya), tarama programlarının başlatılmasına rağmen vaka oranları artmaktadır; bu eğilim, zayıf fırsatçı tarama, düşük tarama kapsama oranı ve düşük kaliteyi yansıtmaktadır (18; 19).

5. Hayatta Kalma

2020 yılı sonunda, son 5 yıl içinde servikal kanser tanısı almış yaklaşık 1,5 milyon kadının hayatta olduğu tahmin edilmektedir, bu da son 5 yıl içinde kanser tanısı almış tüm insanların yaklaşık %5,8'ini temsil etmektedir (6).

Küresel kanser hayatta kalma eğilimlerinin izlenmesi için CONCORD programının üçüncü döngüsü (CONCORD-3), 2000-2014 yılları arasında servikal kanser tanısı almış 660.744 kadınla ilgili verileri içermektedir ve bu veriler, 64 ülkeden ya da bölgeden 295 toplum temelli kanser kayıt merkezinden sağlanmıştır. Toplum temelli hayatta kalma, kanserin yönetilmesi açısından bir ülke ya da bölgenin sağlık sisteminin genel etkinliğinin önemli bir ölçüsüdür ve bu, tüm kanser tanılarıyla ilgili verilerin kaydedildiği toplum temelli kanser kayıt merkezlerinden elde edilen verilere dayanarak tahmin edilir (20; 21).

Toplum temelli hayatta kalma, tüm kanser hastalarının ortalama hayatta kalma süresini ölçen bir değerdir. Genellikle net hayatta kalma (22) olarak sunulur, bu da kanser hastalarının tanıdan sonra belirli bir süre (genellikle 5 yıl) hayatta kalma olasılığını, ölümün diğer sebepleri (arka plan ölüm oranları) kontrol edilerek gösterir.

Servikal kanser için 5 yıl yaşa göre standardize edilmiş net hayatta kalma oranı, her üç takvim dönemi (2000-2004, 2005-2009, 2010-2014) için geniş bir aralığa sahiptir (%50–%70) ve bu durum, tanı koyma olanaklarına ve optimal

tedaviye erişimdeki eşitsizlikleri yansıtmaktadır (21). 2010-2014 yılları arasında tanı almış kadınlar için 5 yıl yaşa göre standardize edilmiş net hayatta kalma oranı, HDI'si yüksek olan birçok ülkede %70 veya daha yüksek olup, bu ülkeler şunlardır: Küba, Danimarka, Japonya, Norveç, Kore Cumhuriyeti, İsviçre ve Tayvan (Çin).

Hayatta kalma oranı %60–%69 arasında olan 29 ülke ya da bölge şunlardır: Kanada ve ABD; Brezilya ve Porto Riko; Asya'dan 5 ülke veya bölge (Çin, Hong Kong Özel İdari Bölgesi, İsrail, Singapur ve Türkiye); Avrupa'dan 18 ülke; Avustralya ve Yeni Zelanda.

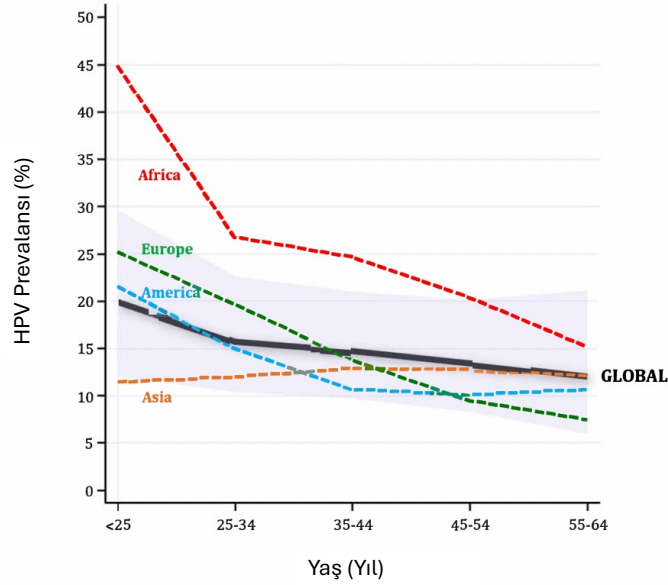
Hayatta kalma oranı %50–%59 arasında olan 5 ülke ya da bölge ise şunlardır: Arjantin, Ekvador, Martinik (Fransa), Peru ve Uruguay; Avrupa'dan 6 ülke (Bulgaristan, Letonya, Litvanya, Malta, Polonya ve Rusya Federasyonu), çoğu düşük ya da orta HDI'ye sahip olan ülkelerdir. 2000-2014 yılları arasında, Japonya ve 11 Avrupa ülkesinde 5 yıl hayatta kalma oranı %4–%6 artmış, Hindistan'da ise %10 artmıştır. Çin'de ise, 2000-2004 yıllarında tanı almış kadınlar için %53 olan hayatta kalma oranı, 2010-2014 yıllarında %68'e çıkmıştır. Hayatta kalma eğilimleri, verilerin eksik olduğu için Afrika'da sistematik bir şekilde değerlendirilememiştir (21).

6. Kadınlarda HPV Enfeksiyonunun Yaygınlığı

Servikal kanserin görülme oranı genellikle HPV'ye maruz kalmayı yansıtır; HPV, servikal kanserin ana nedenidir. Bir meta-analiz, normal sitolojiye sahip 15 yaş ve üzeri 2,4 milyon kadında HPV enfeksiyonunu test eden 500'den fazla çalışmayı değerlendirmiştir (23). Bu çalışmalar, toplum tabanlı çalışmalar, tarama çalışmaları ve vaka-kontrol çalışmalarındaki temsilci kontrol serilerini içermektedir. Küresel havuzlanmış prevalans, herhangi bir HPV enfeksiyonu için %15,3, bunun %70'i kanserojen tiplerle olmuştur. Yaşa özgü analiz (Şekil 9) göstermiştir ki, HPV enfeksiyonunun prevalansı genç kadınlarda en yüksek, yaşlı kadınlarda ise daha düşüktür ve bu desen, Asya için diğer bölgelere kıyasla daha düz bir şekilde görünmektedir. Bazı bölgelerde, örneğin Kuzey ve Batı Afrika ile Orta Amerika'da,

40 yaşından büyük kadınlarda HPV prevalansının mütevazı bir ikinci zirvesi gözlemlenmektedir.

HPV tip dağılımı hakkında özel bilgi bulunan çalışmalarda, HPV16 tüm bölgelerde en yaygın tip olmuştur (standartlaştırılmış prevalans %3,5); HPV18 (%1,3), HPV52 (%1,3), HPV58 (%1,0) ve HPV31 (%0,9) ise diğer en yaygın kanserojen HPV tipleri olmuştur (21). Çoğu HPV prevalans araştırması kadınlarda yapılmıştır ve erkekler için çok az toplum tabanlı veri bulunmaktadır.



Gölgelendirilmiş alan, küresel HPV prevalansı için %95 güven aralığını temsil etmektedir.
Laia Bruni, Bruni et al. (2016) tarafından sağlanmıştır.

Şekil 9: Dünya bölgesine göre insan papillomavirüsü (HPV) enfeksiyonunun yaşa özgü standartlaştırılmış prevalansı

7.Serviks Kanseri Tarama Tarihçesi

Servikal tarama, serviks kanserinin etiyolojisi ve doğal seyri anlaşılmadan önce, yani servikal kanserin, kanserojen bir HPV türü ile sürekli enfeksiyon sonucu olduğu keşfedilmeden önce başlatıldı. Erken dönemdeki sitologlar, invaziv kanserin mikroskopik belirtilerinin yanı sıra, kanser olasılığı daha kesin olmayan bazı erken belirtilerin de soyulmuş hücrelerde (sadece sabit dokularda değil) bulunabileceğini fark ettiler.

Servikal hücrelerin soyulmasına dayalı servikal tarama teknolojisi, 1928 yılında Papanicolaou (1) ve Babeş (2) tarafından önerilmiş ve 1941'de resmi olarak doğrulanmıştır (3). Ancak, servikal taramanın sitoloji (yaygın olarak Pap testi olarak bilinir) ile yapılması, 1950'ler ve 1960'larda, birincil sağlık hizmetlerinde önemli bir yer kazandı. Kanseri olasılığı için beş seviyeli sınıflandırma sistemi ile raporlanan Pap testleri, çoğunlukla kadınların birincil sağlık hizmeti ziyaretlerinde fırsatçı bir müdahale olarak, özellikle ABD ve Kanada'da, servikal kanserin önlenmesinde temel bir araç haline geldi.

1980'lerde, HPV enfeksiyonunun servikal kanserdeki merkezi rolü kanıtlandı ve Bethesda sistemi (4) atipik skuamöz hücrelerin belirsiz anlamda (ASC-US) kategorisini tanıttı.

1990'ların ortalarına gelindiğinde, bazı HPV alt tipleriyle sürekli enfeksiyonların, neredeyse tüm servikal kanser vakalarının gerekli nedeni olduğu kanıtlanmıştı.

Servikal tarama, servikal kanserin öncüllerini tespit etmeyi amaçlar, böylece invaziv kanseri önlemek için ablasyon veya eksizyon tedavisi yapılabilir. Bu nedenle, tarama, kanserin daha erken bir aşamada tanı ve tedavi edilmesi ile kür şansını artırmayı amaçlayan evre kaydırmadan (stage shifting) farklıdır.

8. HPV ve Serviksin Kansereleşme ve Tarama ile İlgili Biyolojisi

HPV'ler, insan derisi ve mukozal epitel hücrelerini enfekte eden yaklaşık 8000 baz çiftinden oluşan, dairesel, çift iplikli DNA virüsleri grubudur. Bu grup, keşif ve karakterizasyon sırasına göre numaralandırılan 200'den fazla farklı genotip içerir. Servikal kanserin nedeni olan HPV tiplerinin küçük genomları, amontaj bölgesi ve pozitif kodlayan iplik üzerinde bulunan altı erken (E) ve iki geç (L) genlerden oluşur. Erken genler, virüsün konak hücredeki çoğalması ve bakımıyla ilgilidir; L1 ve L2 ise sırasıyla kendi kendine birleşen ana ve yardımcı kapsid proteinlerini kodlar (24).

Evrimsel taksonomi, belirli HPV tiplerinin enfekte ettiği hücreleri ve kanserojenliklerini tahmin eder (25). HPV genomu, insan evrimiyle paralel olarak çok yavaş bir şekilde evrilmiştir. Alfa cinsi, 50'den fazla mukozal ve cilt tipi içeren

14 türden oluşur (26); tek bir evrimsel dal, hemen hemen tüm servikal kanserlere neden olan bir düzine kadar HPV tipini içeren dört türü içerir. IARC tarafından kanserojen olarak sınıflandırılan 12 tip (Grup 1) şunlardır: alfa-9'dan HPV16, HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58; alfa-7'den HPV18, HPV39, HPV45, HPV59; alfa-5'ten HPV51; ve alfa-6'dan HPV56 (27). Ayrıca, alfa-7'den HPV68, insanlara olasılıkla kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır (Grup 2A). IARC sınıflandırması, kanserojen potansiyeli, prevalansa dayanarak yapılmıştır ve bu, potansiyel gücünü yansıtmaz. Nadiren, yalnızca insanların olasılıkla kanserojen olarak sınıflandırdığı HPV tiplerini içeren servikal kanserler bulunur (Grup 2B), örneğin HPV73, ancak bu türlerin katkı oranı ve mutlak risk çok düşüktür (28; 29) (Şekil 10).

Kanser riski temelinde beş kategori ayırt edilebilir: HPV16 (alfa-9 türünde) tek başına kanserojendir ve SCC (skumöz hücreli kanser) vakalarının yaklaşık %60'ına neden olur. HPV18 ve HPV45 (alfa-7 türünde) sırasıyla SCC vakalarının %15'i ve %5'ine neden olur. Diğer yakından ilişkili alfa-9 tipleri (HPV31, HPV33, HPV35, HPV52 ve HPV58), bazı bölgesel farklılıklarla birlikte, SCC vakalarının %15'ine neden olur. Kalan kanserojen tipler (alfa-7'den HPV39 ve HPV59, alfa-5'ten HPV51, ve alfa-6'dan HPV56) çok daha az kanserojendir ve birlikte SCC vakalarının yaklaşık %5'ini oluştururlar. Adenokanser vakaları, dünyada nadir görülen bir histolojik grup olup, yarısı HPV16 varyantları ve yarısı HPV18 veya HPV45 ile oluşur (ve sadece nadiren diğer türler, özellikle alfa-7'de) (30).

Bu gruplama, büyük sayıda tip-spesifik HPV enfeksiyonları ve servikal intraepitelyal neoplazi derecesi 3 (CIN3) ve adenokarsinom in situ (AIS) riski üzerine yapılan yakın tarihli prospektif bir çalışmayla desteklenmektedir (31).

HPV Tipi	HPV Türleri	IARC Group ^a	% Kanserde HPV tipi prevalansı	% Normal sitolojide HPV tipi prevalansı	Odds ratio	% Atıf (etiolojik) payı
HPV16	α-9	Group 1	55.8	2.6	47.6	62.4
HPV18	α-7	Group 1	14.3	1	15.7	15.3
HPV45	α-7	Group 1	4.8	0.6	8.3	4.8
HPV33	α-9	Group 1	4	0.6	7.1	3.9
HPV58	α-9	Group 1	4	0.8	5.1	3.7
HPV31	α-9	Group 1	3.5	1	3.7	2.9
HPV52	α-9	Group 1	3.2	1	3.3	2.6
HPV35	α-9	Group 1	1.6	0.4	3.9	1.4
HPV59	α-7	Group 1	1.2	0.4	2.9	0.9
HPV39	α-7	Group 1	1.3	0.6	2.0	0.8
HPV68	α-7	Group 2A	0.6	0.4	1.5	0.2
HPV51	α-5	Group 1	1	0.9	1.2	0.2
HPV56	α-6	Group 1	0.8	0.6	1.3	0.2
HPV73	α-11	Group 2B	0.5	0.3	1.8	0.2
HPV26	α-5	Group 2B	0.2	0.1	4.1	0.2
HPV30	α-6	Group 2B	0.2	0.1	2.6	0.1
HPV69	α-5	Group 2B	0.2	0.1	1.4	0.1
HPV67	α-9	Group 2B	0.3	0.2	1.2	< 0.1
HPV82	α-5	Group 2B	0.2	0.1	1.2	< 0.1
HPV34	α-11	Group 2B	0.1	0.1	1.0	ilişkilendirilemez
HPV66	α-6	Group 2B	0.3	0.6	0.4	ilişkilendirilemez
HPV70	α-7	Group 2B	0.2	0.8	0.3	ilişkilendirilemez
HPV53	α-6	Group 2B	0.5	1.1	0.4	ilişkilendirilemez

Şekil 10: Kanserojen insan papillomavirüs (HPV) tiplerinin göreceli önemi : HPV tipleri arasında kanserojenlik açısından önemli bir çeşitlilik bulunmaktadır, bunlar arasında IARC tarafından Grup 1'e sınıflandırılanlar da bulunmaktadır. Ancak klinik kullanımlar için ticari HPV tarama testleri genellikle kanserojen (veya yüksek riskli) HPV tiplerinin bir havuzunu tespit eder; mevcut HPV testlerinde en yaygın olarak yer alan 14 tip burada kalın harflerle gösterilmiştir. Atıf payı, o tipin neden olduğu kanserin yüzdesidir. Her tip için, invaziv servikal kanser ile sitolojik olarak normal kontrol gruplarındaki pozitiflik oranı karşılaştırılarak göreceli risk hesaplanabilir. Dünya çapında yapılan bir havuzlanmış analiz (tipine bağlı olarak n = 13.763–40.706 vaka, n = 26.599–263.971 kontrol) atıf payında beş seviyeli doğal bir gruplamayı ortaya koymaktadır, bu da renkli bantlarla gösterilmiştir. (Atıf payları, %100'e ulaşacak şekilde ağırlıklandırılmıştır.) HPV16, benzersiz şekilde kanserojendir (kırmızı). HPV18 ve HPV45, özellikle adenokarsinomlar için, kansere daha önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (turuncu), prekansörlerden çok. Ardından HPV16 ile ilişkili diğer alfa-9 tipleri gelir (sarı) ve daha az kanserojen olan bir grup (koyu yeşil) bulunur, bunlar tümü IARC tarafından Grup 1 veya Grup 2A'ya sınıflandırılmıştır. Son olarak, IARC tarafından Grup 2B'ye sınıflandırılmış tipler (açık yeşil) vardır, bunlardan bazıları çok küçük atıf payları sağlar ve bazıları ise hiç katkı sağlamaz. [HPV66 için, bu tip normal sitolojide invaziv servikal kanserden daha yaygın olup bazen yanlışlıkla HPV tarama testlerine dahil edilmektedir, atıf payı sıfırdır.] İnsanlar için kanserojen (Grup 1); insanların kanserojen olma olasılığı yüksek (Grup 2A); insanların kanserojen olma olasılığı düşük (Grup 2B) olarak gruplanmıştır (IARC, 2012).

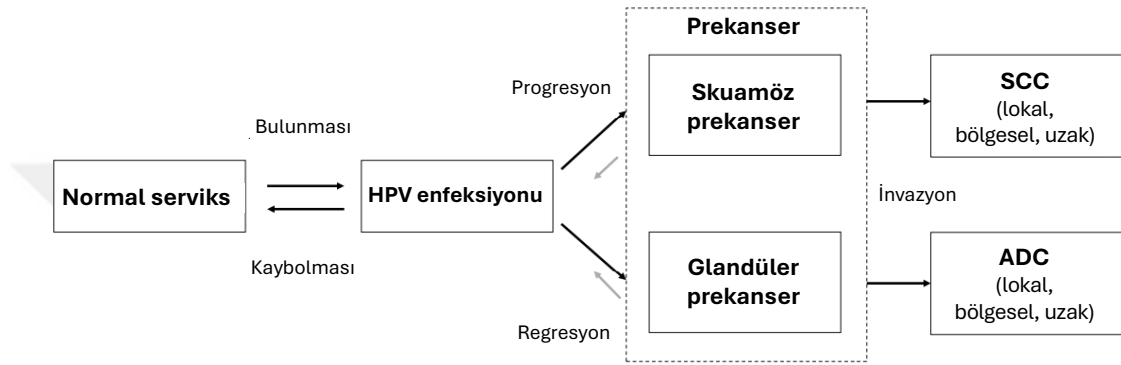
Anatomik olarak, serviks, uterusun terminal kısmı olarak tanımlanır ve vajinanın ön kısmına uzanır, ayrıca bağ dokusu, az miktarda düz kas ve üzerini örten epitel bileşenlerden oluşur. Ancak, kanserleşme ve tarama açısından, serviks, glandüler endoserviks ile bitişik skuamöz ekstoserviks arasındaki birleşim yerinde yer alan bir epitel halkası olarak görülebilir (32).

Servikal kanserler tipik olarak skuamokollumnar kavşağı (SCJ) yakın bir yerde ortaya çıkar; bu kavşak, hayat boyu süren skuamöz metaplaziye tabidir (tek katmanlı silindirik veya glandüler epitelin daha kalın skuamöz epitel ile yer değiştirmesi). Bu nedenle, SCJ'nin konumu, bir kadının yaşamı boyunca distal kökeninden ekstoserviks veya vajinadan endoservikal kanala doğru, ve nihayetinde çoğu yaşlı kadında görünmeyen bir alana doğru merkezi bir konuma hareket eder. Erken ve nihai geç SCJ pozisyonları arasındaki doku halkası, transformasyon zonu (TZ) olarak adlandırılır ve burada, HPV ile indüklenen servikal kanser riski daha yüksek olan ölümsüz hücreler bulunan bir bölüm bulunur; bu, vajina veya daha derin endoserviks gibi çevre dokulara göre daha yüksek bir risk taşır (32). Hücre örneği toplama ve TZ'nin yok edilmesi, servikal kanserin sekonder korunmasının temelidir. SCJ'nin konumuna bağlı olarak, servikal tarama sırasında toplanan hücreler genellikle glandüler hücreler, TZ hücre tiplerinin karışımı veya olgun skuamöz hücreler olabilir (33).

9. HPV Enfeksiyonunun Bulaşması ve Doğal Seyri ile Çok Aşamalı Servikal Kanserleşme

Normal serviksten invaziv kansera giden yol boyunca gerekli sağlık durumları ve geçişler iyi bir şekilde tanımlanmıştır (Şekil 11) (34). Bu şema, HPV tiplene ve uzman jinekolojik patoloji kombinasyonu ile şu anda makul uluslararası tekrarlanabilirlik ile ölçülebilen gerekli geçiş durumlarını sunmaktadır: normal serviks (enfekte olmamış), HPV enfeksiyonu (tip-spesifik kanserojen), kanser öncesi durumlar ve kanser. Normal serviks ile HPV enfeksiyonu arasındaki geçiş, HPV tespiti görünümü ve kaybolmasını ifade etmek için "görünüm" ve "kaybolma" olarak adlandırılabilir; bu, mevcut ölçüm testlerinin sınırlamaları ve latent enfeksiyonların yeniden aktive olma potansiyelini dikkate almak için yapılmıştır. Enfeksiyon ile kanser öncesi durumlar arasındaki geçiş, kanser öncesi durumun ilerlemesi ve

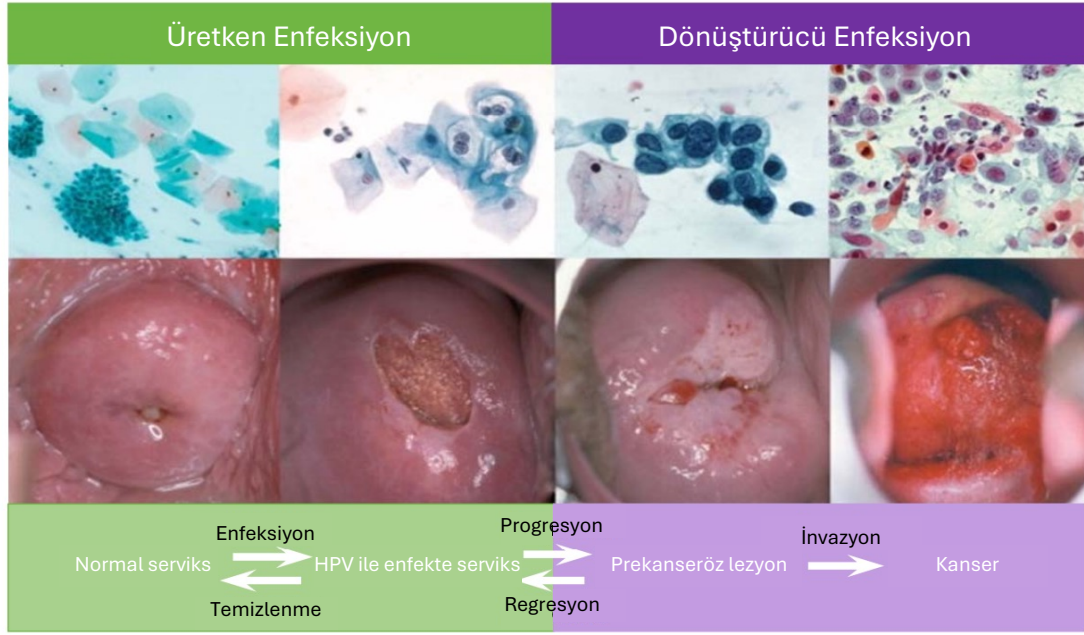
gerilemesi olarak tanımlanır. İnvazyon, HPV'ye bağlı hücrelerin bazal membranı geçmesiyle tipik olarak geri dönüşü olmayan bir geçiş olarak kabul edilir. Kanser öncesi durumlar ve kanserler, sadece histolojik türlerin klinik olarak farklılık göstermesi nedeniyle değil, aynı zamanda enfeksiyonun kanser öncesi durumlara ve kansere geçiş olasılıklarının da farklılık gösterdiği için, genellikle predomine (yaygın) skuamöz yolak ve nadir görülen glandüler yolak olarak sınıflandırılabilir (24).



Şekil 11: İnsan papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu ve servikal kanserin çok aşamalı gelişimi : Şekildeki her kutu, servikal kanser yolundaki gerekli bir aşamayı veya sağlık durumunu temsil etmektedir. Oklar, sağlık durumları arasındaki ileri ve geri geçişleri göstermektedir. Geçişsel olasılıkları, epidemiyolojik araştırmaların ve sağlık karar modellerinin temelini oluşturur. ADC, adenokarsinom; SCC, skuamöz hücreli karsinom. Campos ve ark. (2021)'den izin alınarak yeniden üretilmiştir.

Şekil 12, HPV enfeksiyonu ve servikal kanserleşmenin moleküler patogeneze düzeyinde ve klinik mikroskopik veya görsel tanımlar düzeyindeki paralellliğini göstermektedir.

Şekil 11'de gösterildiği gibi, kanserojen HPV ile enfekte olmayan serviks, servikal kanser riski açısından normal kabul edilir, yani mevcut ya da kısa vadeli kanser olasılığı son derece düşüktür. Dikey (anne-çocuk) geçişin, servikal kanserleşmede önemli bir faktör olmadığı bilinmektedir (35). Anogenital HPV enfeksiyonları, doğrudan fiziksel, yani cinsel (mutlaka penetratif olmayan) temas yoluyla çok kolay bulaşmaktadır (36). Bir popülasyonda cinsel aktivitenin başlangıç yaşı, servikal kanserleşmenin başlangıç zamanını belirler (37).



Şekil 12: Servikal kanserin gelişimindeki ana adımlar

Verilen her bir enfeksiyon için, edinme anı tam olarak bilinmemektedir. HPV'nin tespiti (yani görünümü), birincil edinme veya bir veya daha fazla kaybolma epizodu sonrasında tekrar görünme olabilir (pratikte, bunlar ayırt edilemez) (38). Bir kadının cinsel aktiviteye başlama yaşına ne kadar yakınsa, görünümün gerçekten yeni bir edinme olma olasılığı o kadar yüksektir (39; 40).

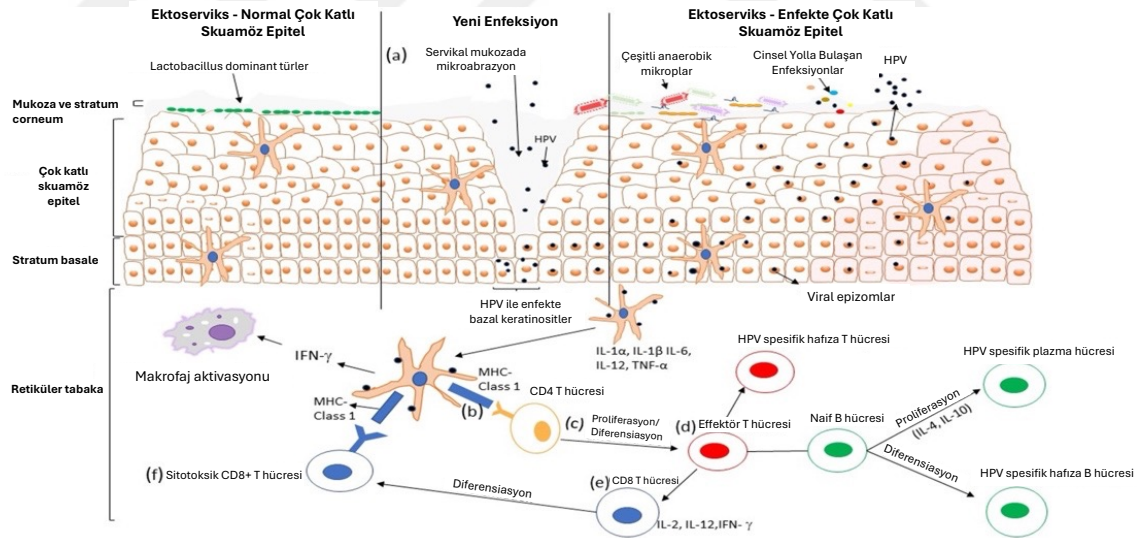
Genel epidemiyolojik ilkeye göre, HPV enfeksiyonunun prevalans oranı = insidans $\times$ süre (yani; persistans); prevalans düşük olduğunda, denklem prevalans = insidans $\times$ süreye indirgenir. Prevalan (yaygın) kanser öncesi bulgu göstermeyen kadınlarda, tarama sırasında en yaygın bulunan HPV tipleri (yani, mevcut enfeksiyonlar), takip sırasında da en olası yeni tespit edilen enfeksiyonlardır (yani, yeni enfeksiyonlar). HPV görünümü ile prevalans arasındaki güçlü korelasyon, tüm yaş gruplarında görülmektedir ve çünkü kaybolma (çoğu zaman "temizlenme" olarak adlandırılır) eğrisi, tüm HPV tipleri (kanserojen olmayan tipler dahil) için immünokompetan kadınlarda neredeyse aynıdır (yaşa bakılmaksızın) (41; 31). Temizlenme eğrisi oldukça belirgindir; başlangıçta yüksek bir oranda enfeksiyonun ilk aylarda kaybolmasıyla, çoğu ekranla tespit edilen enfeksiyonda bir yıl civarında ortalama temizlenmeye ve 2-3 yıl içinde büyük bir kısmın tespit edilemez hale

gelmesine yol açar. Kanserojen HPV enfeksiyonlarının sadece çok küçük bir oranı 5 yıldan fazla süreyle (kansere öncesi duruma geçmeden) tespit edilebilecektir (39; 31).

HPV'nin kaybolması, immün kontrolün sağlandığını (bazal epitel tabakasında tam yaşam döngüsü ve virion üretimi olmadan çoğalan latent enfeksiyonlar) veya serviksten tamamen ortadan kaldırılmasını (42) gösterebilir. Bu ayrım şu an ölçülememektedir; her halükarda, yalnızca uzun süre tespit edilebilen persistans gösteren enfeksiyonlar, kansere öncesi risk taşır.

Kansere öncesine doğru ilerleme, HPV tipi ve persistans süresiyle ilgilidir. (43; 44). Bu ana etkenlere kıyasla, ilerleme yalnızca sigara içme, çoklu doğum yapma ya da hormonal kontraseptif kullanma gibi etyolojik kofaktörlerle çok az bir şekilde artar (45). Viral temizlenme başlangıçta çok hızlı olup sonra yavaşlarken, ilerleme daha doğrusal bir şekilde, persistans durumunda geçirilen zamanın bir fonksiyonu olarak gerçekleşir. HPV16, zaman başına en yüksek ilerleme oranına sahiptir (31). En düşük riskli kanserojen türler, çok daha düşük ilerleme oranlarına sahiptir.

Serviksteki HPV enfeksiyonu döngüsü Şekil 13'te şematize edilmiştir



Şekil 13: Kadın genital yolunun dış serviksindeki HPV enfeksiyon döngüsü (46)

(A) HPV virüs partikülleri, mikroabrazyon yoluyla tabakalı skuamöz epitele nüfuz eder. Virüs partikülleri, bazal keratinositleri enfekte eder, enfeksiyon kurulur, viral replikasyon gerçekleşir ve enfekte hücreler epitel boyunca yukarıya doğru taşınır.

(B) Viral partiküller, dendritik hücreler tarafından alınır ve bu hücreler, CD4+ T hücrelerini çeken pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12) salgılar. Bu sitokinler, CD4+ T hücrelerinin aktive olmasına ve bu hücrelerin alımını kolaylaştırabilir.

(C) CD4+ T hücreleri, dendritik hücreler tarafından sunulan HPV antijenini tanır ve (D) effector T hücrelerine çoğalır ve farklılaşır. (E, F) Effektor T hücreleri [HPV spesifik bellek T hücrelerine ve (F) sitotoksik CD8+ T hücrelerine çoğalır] naïve B hücreleriyle bağlanır, bu hücreler HPV spesifik plazma hücrelerine ve HPV spesifik bellek B hücrelerine farklılaşır. Hücrel ve humoral bağışıklığın aktive olması, HPV enfeksiyonunun temizlenmesiyle ilişkilidir.

10. Patolojik Sınıflama İçin Terminoloji

Servikal skuamöz lezyonlar için şu anda kullanılan sınıflandırma sistemleri Şekil 14’de şematize edilmiştir.

Histoloji		Sitoloji			Moleküler
CIN	LAST	Pap	WHO	Bethesda	
Normal	Normal	I	Negatif	NILM	Normal serviks
		II	Skuamöz atipi	ASC-US	HPV enfeksiyonu
CIN1	LSIL	III IIID	Hafif	LSIL	
CIN2 CIN3	HSIL	IV	Orta Şiddetli	HSIL	Prekanser
Kanser	Kanser	V	Kanser	Kanser	Kanser

Şekil 14: Servikal skuamöz lezyonlar için şu anda kullanılan sınıflandırma sistemleri: (ASC-US, Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler; CIN, Servikal intraepitelyal neoplazi; HSIL, high-grade skuamöz intraepitelyal lezyon; LAST, Lower Anogenital Squamous Terminology; LSIL, low-grade skuamöz intraepitelyal lezyon; NILM, intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif; Pap, Papanicolaou; WHO, World Health Organization.)

10.1 Epitelial Tümörler

(i) Skuamöz hücreli karsinomun öncüleri:

1967 yılında, Richart, skuamöz epitelin intraepitelyal lezyonlarında karşılaşılan değişikliklerin spektrumunu kapsamak için servikal intraepitelyal

neoplazi (CIN) terimini önerdi (47). CIN lezyonları, tam kalınlıkta nükleer anormallik temel alınarak tanımlanır ve dereceler (CIN1, CIN2 ve CIN3) geleneksel olarak epiteldeki, sitoplazmik olgunlaşmanın gerçekleştiği, üçte bir konumuna göre belirlenir; bu özellikler, invaziv hastalığa ilerleme riski ile korelasyon gösterir (48; 49).

Alternatif iki dereceli sistem (Lower Anogenital Squamous Terminology [LAST]), düşük dereceli ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonları (SIL'ler) tanımakta olup, kökeni 1980'lerin sonlarında Bethesda sistemine dayanmaktadır (4) ve özellikle Kuzey Amerika'da histopatolojik kullanıma dönüştürülmüştür (50; 51). Genel olarak, düşük dereceli SIL, CIN1 kategorileri ile HPV ile ilişkili değişikliklerin kombinasyonuna ve CIN olmadan yüksek dereceli SIL ise CIN2 ve CIN3'ün kombinasyonuna karşılık gelir. Sınıflama sistemlerinin detaylı bir incelemesi ve HPV biyolojisinin dikkate alınması, 2012'de SIL terminolojisinin kullanılmasını öneren bir tavsiyeye yol açmıştır (52); bu öneri 2014'te WHO sınıflamasında onaylanmış (53) ve 2020 sınıflamasında da korunmuştur (54). Hem LAST hem de WHO, uygun CIN teriminin, örneğin “yüksek dereceli SIL (CIN2)” gibi, SIL tanımından sonra parantez içinde verilmesini önermektedir. Tanısal belirsizlik durumlarında, p16 immün boyama, mevcut olduğunda yardımcı olabilir (52; 55).

HPV bağımsız skuamöz prekürsör lezyonlarına dair doğrulanmış raporlar bulunmamaktadır, bu nedenle bu lezyonlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına dahil edilmemektedir (54).

(ii) Skuamöz hücreli karsinom (SCC):

SCC, servikal kanserin en yaygın tipidir ve vakaların %80–90'ını oluşturur (56). SCC, skuamöz diferansiyasyon sergileyen invaziv epitelden oluşan malign bir tümör olarak tanımlanabilir. Bu tümör, örneğin keratinize, non-keratinize, bazaloid veya papiller gibi farklı histolojik desenler gösterebilir. Bu desenler, tanıyı kolaylaştırmada yardımcı olur ancak klinik yönetimi etkilemez. Servikal SCC'lerin çoğu (%93-95 civarı) HPV ile ilişkilidir (56; 57; 58).

(iii) Adenokarsinom prekürsörleri:

SIL'lerin aksine, servikal adenokarsinomlar için hem HPV ile ilişkili hem de HPV bağımsız prekürsör lezyonlar tanınmaktadır. HPV ile ilişkili lezyonlar, AIS olarak adlandırılır ve vakaların çoğunluğunu oluşturur. Bu lezyonlar genellikle tipik morfolojik özellikleri ve p16'ya yönelik yaygın pozitiflik ile tanınabilir (53; 59,60).

(iv) Adenokarsinom:

Adenokarsinomlar, glandüler diferansiyasyon gösteren invaziv epitelden oluşan malign tümörler olarak tanımlanır. Bunlar ayrıca HPV ile ilişkili ve HPV bağımsız tümörler olarak ayrılırlar (59). Çoğu servikal adenokarsinom (%75–90) HPV ile ilişkilidir ve tipik usül tip adenokarsinom vakaları, hematoksilin ve eozin morfolojisine dayalı olarak tanınabilir. p16 immünohistokimyası ve/veya yüksek riskli HPV testi, tanıyı doğrulamada yardımcı olabilir (59).

(v) Nöroendokrin tümörler:

Düşük dereceli nöroendokrin tümörler (karcinoid ve atipik karcinoid) servikte çok nadirdir. Yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlar (küçük hücreli ve büyük hücreli tip), çok daha sık görülür, tipik olarak HPV ile ilişkilidir (küçük hücreli, %85; büyük hücreli, %88; 61) ve HPV ile ilişkili adenokarsinom bileşeniyle birlikte olabilirler. Bu tümörler genellikle ileri evrede ortaya çıkar ve agresif davranış sergilerler (62).

(vi) Diğer epitelyal tümörler

Bu kategori, adenokarsinom ve SCC'nin karışımından oluşan adenoskumöz karsinomu içerir ve adenoid kistik karsinom ve adenoid bazal karsinom gibi nadir tümör türlerini kapsar. Gerçek adenoidal kistik karsinom, HPV ile ilişkili adenoidal kistik büyüme desenine sahip bir karsinomdan ayrılmalıdır. Karsinosarkomlar, primer servikal tümörler olarak meydana gelir ve metaplastik karsinomlar olarak kabul edilir (54).

10.2 Epitel Dışı Tümörler

Malign epitel dışı tümörler servikte nadirdir. Bu kategoriye dahil olan önemli bir tümör, embriyonal rabdomyosarkomdur.

11. Tanı aşamasında evreleme ve hayatta kalma

Evreleme, tümörün orijinal organ içindeki yayılımını, yerel yapılara olan yayılımını ve lenf nodlarına ve uzak bölgelere olan yayılımını değerlendirir; bu, tümör–nod–metastaz (TNM) evreleme sisteminin temelini oluşturur. Bu sistem, tümöre (T), lenf nodlarına (N) ve uzak bölgelere metastazlara (M) ayrı kategoriler atar. Jinekolojik tümörler genellikle Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemi kullanılarak evrelenir; bu sistem, servikal kanserler için geleneksel olarak yerel yayılma derecesine dayalıdır ve klinik (patolojik veya radyolojik değil) değerlendirmeye uygun olarak tasarlanmıştır. Son literatürün çoğu, 2009 tarihli FIGO sınıflamasına dayanmaktadır ve bu sınıflama, klinik olarak görülebilir hastalığı mikroskobik olarak tespit edilen hastalıktan ayırır ve yayılmayı pelvik yapıların tutulumu temelinde değerlendirir (134). 2018 yılında FIGO evreleme sistemi, radyolojik veya patolojik değerlendirmelere dayalı olarak lenf nodu metastazlarını içerecek şekilde değiştirilmiştir (Şekil 15) (135, 136). Servikte sınırlı tümörleri olan ancak lenf nodu metastazı bulunan hastalar artık evre I yerine evre III hastalık olarak kabul edilmektedir. 2018 sistemindeki bir diğer önemli değişiklik, mikroinvaziv hastalık kategorilerinden lezyon genişliği değerlendirmesinin çıkarılmasıdır. Bu nedenle, evre IA ve mikroskobik evre IB hastalığı yalnızca invazyon derinliği temelinde tanımlanmaktadır.

TNM Kategorisi	FIGO Evresi	Açıklama
TX		Primer tümör değerlendirilemez.
T0		Primer tümör varlığına dair kanıt yok.
Tis	0	İn situ kanseri (preinvaziv kanser)
T1	I	Servikal kanser, yalnızca rahimde (korpusla yayılım göz ardı edilmelidir). Mikroskopik olarak tanımlanan invaziv kanser. Görülen tüm makroskopik lezyonlar —
T1a	IA	yüzeysel invazyon olsa bile — T1b/evre IB olarak sınıflandırılır.
T1a1	IA1	Stromal invazyon derinliği 3.0 mm'yi geçmeyen ve yatay yayılımı 7.0 mm veya daha az olan lezyonlar.
T1a2	IA2	Stromal invazyon derinliği 3.0 mm'den fazla ancak 5.0 mm'yi geçmeyen ve yatay yayılımı 7.0 mm veya daha az olan lezyonlar.
T1b	IB	Klinik olarak görülebilen lezyon servikse sınırlıdır veya mikroskopik lezyon T1a2/IA2 'den daha büyüktür.
T1b1	IB1	Klinik olarak görülebilen lezyonun en büyük boyutu 4.0 cm veya daha küçük.
T1b2	IB2	Klinik olarak görülebilen lezyonun en büyük boyutu 4 cm'den büyük.
T2	II	Tümör, rahmin dışına yayılmış ancak pelvik duvara veya vajinanın alt üçte birlik kısmına yayılmamıştır.
T2a	IIA	Parametrial invazyon yok.
T2b	IIB	Parametrial invazyon var.
T3	III	Tümör pelvik duvara yayılmış, vajinanın alt üçte birlik kısmını tutmuş veya hidronefroz ya da fonksiyonsuz böbrek oluşturmuş.
T3a	IIIA	Tümör vajinanın alt üçte birlik kısmına yayılmış, ancak pelvik duvara yayılmamıştır.
T3b	IIIB	Tümör pelvik duvara yayılmış veya hidronefroz ya da fonksiyonsuz böbrek oluşturmuş.
T4	IVA	Tümör mesane veya rektum mukozasına invazyon yapmış veya gerçek pelvisi aşmış.
M1	IVB	Uzak metastaz var.

Şekil 15: Serviks kanseri evreleme (TNM ve FIGO 2018)

12. Servikal Kanser ve Prekanseroz Lezyonların Tedavisi

Servikal kanserin insidansının veya mortalitesinin başarılı bir şekilde azaltılabilmesi, tarama testi pozitif çıkan kadınların uygun şekilde izlenmesi ve tedavi edilmesine bağlıdır. Prekanseroz lezyonları olan kadınlar, invaziv servikal kanseri önlemek amacıyla tedavi edilir. Prekanser tedavisi, kolposkopi sırasında yapılan biyopsilerle veya tarama ve tedavi yaklaşımının bir parçası olarak yapılabilir. İki ana tedavi tekniği kategorisi mevcuttur: yıkıcı ve eksizyonel. Bu yöntemler, servikal prekanseroz lezyonları etkin bir şekilde ortadan kaldırmayı ve minimal yan etki ile tedavi etmeyi amaçlar. Servikal kanser tedavisi için seçenekler çoğunlukla radikal cerrahi ve radyoterapiye dayanır.

SERVİKAL KANSER TARAMASINDA SİTOLOJİK YÖNTEMLER

1. Geleneksel Sitoloji

Geleneksel sitoloji tekniği, transformasyon bölgesinden (TZ) ve endoservikal kanaldan dökülen hücrelerin toplanmasını içerir. Servikal skuamöz hücreli karsinom (SCC) prekürsörleri genellikle transformasyon bölgesinde meydana gelir (63). Bu

nedenle, örneğin yeterli olması için transformasyon bölgesinden endoservikal ve/veya metaplastik hücrelerin varlığı gereklidir (64). Ancak, endoservikal hücrelerin olmaması, gelecekteki servikal neoplazi için yüksek riskle ilişkili olmayabilir (65; 66; 67).

Smear kalitesi, sitolojik yorumlamanın önemli bir bileşenidir. Çok az sayıda hücre alınırsa, örnek serviksten gelen hücreleri temsil etmeyecektir (68) ve yorumlanamayacağı için "yetersiz" olarak sınıflandırılacaktır. Yetersiz örnekler, mikroskopik değerlendirmeyi engeller. Bir servikal örnek genellikle bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından alınır; bu kişi jinekolog, aile hekimi, ebe veya eğitimli hemşire olabilir (69; 70; 71; 72). Sağlık hizmeti sağlayıcılarının smear toplama konusunda eğitim alması, örneklerin yeterli miktar ve kalitede olmasını sağlamak, kalite güvence sürecinde kritik bir rol oynar.

İdeal olarak, sitolojik incelemeler, bir önceki adet döneminin ilk gününden yaklaşık 2 hafta sonra yapılmalıdır (73; 74). Seksüel ilişkiyi 24 saat içinde ve intravajinal östrojen ürünlerini kullanmayı, sitolojik incelemelerden önce kaçınmak gereklidir. Doğum sonrasında, servikal örneklerin uygun şekilde alınması 8 hafta sonrasına kadar zordur.

Mikroskopik inceleme için toplanan hücreler, geleneksel sitoloji için bir cam lam üzerinde uygulanır ve genellikle lamın tüm hücresel alanını kaplayan %95 etil alkolle sabitlenir (64). Hücrelerin sabitlenmesi, örnek toplandıktan sonra birkaç saniye içinde yapılmalıdır, çünkü hava ile kuruma hücresel detayları gizler ve yorumlamayı engeller (74). Geleneksel Pap testi tekniği, bazen yetersiz smear'lara yol açabilir; bu smear'lar, düzensiz hücre dağılımı, örtüşen hücreler, kan veya inflamasyon nedeniyle yorumlanması zor olabilir (75).

2. Sıvı Tabanlı Sitoloji

Sıvı tabanlı sitoloji (LBC), hücresel materyalin mikroskop lamına transfer edilmesinde daha yeni bir tekniktir (64). Örnekle birlikte fırça, koruyucu sıvı içeren bir şişeye yıkanır ve ardından laboratuvara taşınır (76). Bu yöntem, hücrelerin geleneksel sitolojiye kıyasla daha iyi bir şekilde cam lamına transfer edilmesini sağlar (Payne ve ark., 2000). Bir LBC hazırlığı daha tutarlı bir monolayer sonucunu

verir ve kan ve mukusun transfer edilmesini engelleyerek yetersiz lamaların oranını azaltır. Lamin boyama ve mikroskopik değerlendirme süreci, geleneksel sitolojiyle benzer şekilde yapılır. Ancak, LBC, daha iyi bir sabitleme sağlar, bu da daha tutarlı boyama ve dolayısıyla iyileştirilmiş kalite ve okunabilirlik anlamına gelir.

LBC'nin geleneksel sitolojiye göre büyük bir avantajı, kalan hücresel materyalin HPV testi ve moleküler biyomarkerler gibi ek testler için kullanılabilmesidir. Bir dezavantajı ise, LBC için özel ekipman gereksinimi ve birim maliyetlerdeki önemli artıştır (77; 75; 64).

3. Bilgisayar Destekli Sitoloji

Hem geleneksel sitoloji hem de LBC için bilgisayar destekli tarama sistemleri 2000'lerin başından itibaren mevcuttur; bu sistemler, lamaların hızlı bir şekilde yorumlanmasını sağlar ve daha az profesyonel gerektirir (78).

4. Bethesda Sistemi

Bethesda Sistemi (TBS), servikal sitolojik tanıların raporlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak Pap ve WHO sistemleri bazı bölgelerde de kullanılmaktadır.

TBS 2001'de, smear sonuçları örnek yeterliliği açısından değerlendirilir ve üç kategoriye ayrılır: intraepitelyal lezyon veya malignite negatif (NILM), epitel hücre anormallikleri (skuamöz hücreler veya glandüler hücreler ile) ve diğerleri. Skuamöz hücre anormallikleri şu şekilde sınıflandırılır: ASC-US; atipik skuamöz hücreler, HSIL dışlanamaz (ASC-H); LSIL; HSIL; ve SCC.

Atipik skuamöz hücreleri (ASC) olan kadınların %10–20'sinin altında CIN2 veya CIN3 ve %0.1'inin invaziv kanseri vardır (79).

Belirli glandüler hücre anormallikleri şu şekilde sınıflandırılır: atipik glandüler hücreler; atipik glandüler hücreler, neoplastik olasılık; endoservikal adenokarsinom in situ; ve adenokarsinom.

Bilimsel toplumun, servikal sitoloji sınıflandırması için kriterleri standardize etmek konusunda önemli çabalar gösterdiği halde, sitoloji sonuçlarının yorumlanmasında önemli derecede değişkenlik bulunmaktadır. Örneğin, hafif

anormal sitoloji bulgularının yorumlanmasını değerlendirmeyi amaçlayan çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada (RCT), monolayer sitolojik yorumlamaların tekrarlanabilirliği orta seviyede bulunmuştur (kappa değeri, 0.46; %95 CI, 0.44–0.48) (80). Uyuşmazlık, özellikle ASC-US kategorisinde belirgindi ve bu kategoride uyum sadece %42.3'tü. Avrupa'daki çalışmalar da ASC-US kategorisinde uyumsuzluk bildirmiştir (kappa değeri, 0.10; %95 CI, 0.07–0.13) ve tartışmalar sonrasında sonuçlar iyileştirilememiştir (kappa değeri, 0.12; %95 CI, 0.09–0.15) (81). İlk Bethesda İntergözlemci Tekrar Edilebilirlik Çalışması'nda (BIRST-1), 216 sitoteknolog ve 185 patolog, 77 görüntüyü yorumlamış, ancak sadece %67.9 NILM, %54.1 LSIL, %22.4 ASC-H ve %39.9 ASC-US için anlaşma sağlanabilmiştir (82). TBS 2014 için yapılan BIRST-2 çalışmasında, 518 uluslararası katılımcı, 84 dijital görüntüyü yorumlamıştır (83). Genel anlaşma oranı %62.8 olup, bu oran BIRST-1 çalışmasındaki %55.3'lük oranı aşmıştır. En iyi uyum, NILM (%73.4) ve LSIL (%86.3) için bulunmuştur; diğer sonuçlar ise şöyledi: ASC-US için %61.7 ve HSIL için %59.5.

5. p16/Ki-67 Çift Boyama

p16INK4a (p16) proteini, HPV enfeksiyonunun dönüşümünü belirlemek için immünohistokimyasal boyamada yaygın olarak kullanılan bir biyomarkerdir (84). Servikal displazide p16'nın aşırı ekspresyonu, kanserojen HPV tiplerinin E7 onkoprotein ekspresyonu ile ilişkilidir ve bu durum, retinoblastoma proteininin tümör baskılayıcı fonksiyonunun E7 aracılığıyla inaktive olmasının bir göstergesi olabilir (85). p16 aşırı ekspresyonu, HPV tarafından hücrel dönüşümle doğrudan bağlantılıdır, çünkü E7 ekspresyonu, HPV ile ilişkili kanserlerde fenotipin korunabilmesi için gereklidir (84). p16 aşırı ekspresyonu, çoğu servikal prekansere ve kanserlere bulunur, ancak normal dokuda nadiren gözlemlenir (86).

Bethesda Sistemi (WHO Terminolojisi ile güncellenmiş)	Kesin açıklama						Skuamöz hücreli karsinom
	NILM Intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif inflamasyon ve onarım ile ilişkili reaktif hücresel değişiklikler		LSIL Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon		HSIL Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon		
	Gri zon açıklama						
	ASC-US (Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler)		ASC (Atypical squamous cells) ASC-H (HSIL için şüpheli atipik skuamöz hücreler)				
Eski WHO Terminolojisi	Normal		HPV	Hafif displazi	Orta displazi	Şiddetli displazi	Karsinoma in situ
Servikal Intraepitelyal Neoplazi Sistemi	Normal		HPV	CIN 1	CIN2	CIN3	

Şekil 16: Servikojenital örneklerin sitoloji raporlaması son 60 yılda değişmiştir. Önceki sistemler ve mevcut WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırmaları lineer olup yalnızca kesin tanısal kategoriler içermektedir. Oysa Bethesda Sistemi, lineer olmayan bir yapıya sahip olup, benign (iyi huylu) değişikliklerden neoplastik (kanserleşme potansiyeli taşıyan) spektruma kadar uzanan atipik skuamöz hücreleri (ASC) tanı kategorilerini tanıtmıştır.

ATİPİK SKUAMÖZ HÜCRELER (ASC)

ASC yorumu, sayısal veya niteliksel sınırlamalar nedeniyle LSIL (düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) ve HSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) özelliklerinin altında kalan ASC'leri tanımlamak için kullanılmalıdır.

Mevcut terminoloji, ASC'yi iki farklı alt kategoriye ayırır:

- **ASC-US** (Anlamı Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler)
- **ASC-H** (HSIL dışlanamayan Atipik Skuamöz Hücreler)

Bu kategori oluşturulmuş olsa da, dikkatlice kullanılmalı ve spesifik olmayan bir "çöp kutusu" yorumu olarak kabul edilmemelidir. Bu kategori, uygun yönetim önerileriyle birlikte yorum bölümünde bildirilmelidir. Laboratuvarlar arasında ASC yorumu sıklığı, hasta popülasyonu ve sitopatoloji laboratuvarının yorumlama beceri seviyesine göre farklılık gösterir.

Genel olarak, ASC kategorisi, anormal kategorilerdeki en yaygın yorumdur (yaklaşık %4). ASC kategorisi, uzman konsensüsüne göre %5'i geçmemelidir. Ancak, daha yüksek riskli popülasyona sahip laboratuvarlar için, ASC/SIL oranı 3:1, aşırı ve eksik yorumları izlemek için bir kalite kontrol (QA) önlemi olarak kullanılabilir. Şu anda, HPV pozitifliği ile ASC insidansı arasındaki ilişkiye dayalı ek bir kalite kontrol parametresi de mevcuttur. (87)

1. ASC-US

ASC-US, reaktif değişikliklere göre daha belirgin nükleer atipi gösteren sitomorfolojik özelliklerle nispeten daha yaygındır. Atipik özellikler, niteliksel nedenlerle kesin displaziye işaret etmeden belirsizdir, bu özellikler nadir hücrelerde sadece atipik değişiklikler olması gibi sayısal sınırlamalarla birlikte veya olmadan görülebilir.

Ancak ASC-US için net tanımlanmış kriterler yoktur. Özellikler, çekirdek boyutundaki marginal artıştan, nükleer hiperkromazi ve düzensiz nükleer zarlar gibi diğer özelliklere kadar değişebilir. Ayrıca, Vitamin B12/folat eksikliği ile ilişkili megaloblastik nükleomegali ve yaşa bağlı olarak çekirdek boyutundaki artış gibi displastik olmayan etiyolojilerden bazı sitomorfolojik özelliklerin örtüşmesi olabilir. (88) Atipik parakeratoz ve atipik onarım da ASC-US kategorisine dahildir.

Özellikle atrofik hücresel paterne ve enfeksiyonla ilişkili reaktif değişikliklere (örneğin skuamöz metaplazi ve parakeratoz) sahip örneklerde zorluklar yaşanabilir. Böyle klinik senaryolarda, potansiyel diferansiyel yorumlama ile birlikte, daha ileri yönetimi iyileştirmek için öneri içeren bir yorum eklemek faydalı olabilir. Örneğin, atrofik hücresel paterne/atrofik vajinit ile ilişkili ASC-US vakaları, östrojen tedavisinden sonra (sistemik veya lokal) Pap smear'inin tekrar edilmesinden fayda görebilir. Benzer şekilde, enfeksiyonla ilişkili ASC-US, enfeksiyon tedavi edildikten sonra Pap smear'inin tekrar edilmesinden fayda görebilir.

2. ASC-US'un sitomorfolojik özellikleri

- Nükleer boyutun 2.5–3 kat artması
- N/C oranında hafif artış
- Hafif hiperkromazi ve nükleer düzensizlik

- Turuncu renkli sitoplazması olan atipik parakeratoz ve kuşkulu atipik çekirdekler
- "Balina Okulu" tarzı sıralanma deseniyle atipik onarım, belirgin nükleollerle.

3. ASC-US'un Diferansiyel Tanısı

1. Enfeksiyonlar: Candida, Trichomonas vaginalis, ve HSV

- Skuamöz hücrelerde sıkı perinükleer halolar görülür.

2. Reaktif İnflamatuvar Değişiklikler:

- Nükleer boyut, ICN'nin 1.5–2.5 katı ile anisonükleozis
- Hücrelerin hipokromatik nükleusları, berraklaşma
- Multinükleasyon
- Nükleer dejenerasyon (pikinöz)
- ASC-US veya ASC-H'yi taklit edebilir.

3. Onarım: "Onarım benzeri" desen (ASC-H, onarımı destekler) Hücrelerin gevşek gruplar halinde toplandığı, belirgin olmayan balina okulu (school of fish) desenine sahip, uçları sivrilmiş, nispeten kutuplaşmış hücrelerin yer aldığı, N/C oranının nispeten düşük olduğu bir görünüm. (89)

- İnflamasyonla ilişkili reaktif hücre özellikleri
- Büyümüş hücreler (çekirdekler, ICN'nin 2 katından küçük)
- Belirgin nükleoller
- "Balina Okulu" görünümü, bir yönde sıralanan iğsi şekilli epitel hücreleri.

4. Parakeratoz:

- Küçük "minyatür" hücre kümeleri, yoğun turuncu renkli sitoplazma
- Keratin whorl'ları (skuamöz inciler) içinde görülebilir
- Nükleer atipi görülmez.

PSİKOLOJİK STRES, HPV ENFEKSİYONU VE KARSİNOGENEZ İLİŞKİSİ

Psikolojik stres ve enfeksiyonlarla ilgili immünolojik parametreler

Kronik stres sırasında, daha düşük sayıda lenfosit, azalmış NK hücresi aktivitesi, mitojen uyarısına karşı lenfosit proliferasyonu ve fagositoz, azalmış hücrel bağışıklık ve geç aşama aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir. Önceki araştırma sonuçlarına göre, psikolojik stres sırasında viral enfeksiyonlara karşı (Epstein-Barr virüsü antikorları gibi) daha yüksek antikor titresi seviyeleri ve ayrıca EBV, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüsünün reaktifleştirilmesi kaydedilmiştir (90). Bu nedenle, latent virüsler yeniden aktive olabilir ve antikor üretimi azalabilir. Kronik stres ortamında, Th2 yanıtına doğru bir kayma gözlemlenmektedir (IFN ve IL-2 üretiminin sınırlı olduğu), bu da humoral bağışıklığı güçlendirirken hücrel bağışıklığı azaltabilir ve enfeksiyonların, otoimmün hastalıkların ve malign hastalıkların gelişimini etkileyebilir. Strese karşı bağışıklık yanıtları, stres faktörünün süresine bağlıdır; bunun sonucunda, kısa süreli stres, özgül bağışıklıktan doğuştan bağışıklığa geçişe neden olurken, kronik stres durumunda bu geçiş, Th1 tipi reaksiyondan Th2 tipi reaksiyona doğru bir değişim olarak gözlemlenir. Th1 hücrelerinin hücrel bağışıklıkla ilgilendiği, IL-2 ve IFN- γ , TNF- β salgıladığı ve makrofajları aktive ettiği, Th2 hücrelerinin ise B hücresi yanıtını aktive ederek ve antikor üretimini teşvik ederek humoral bağışıklığı indüklediği, aynı zamanda IL-3, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgıladığı önemlidir.

HPV ile ilişkili bulgular

HPV ile ilgili olarak, en az son 6 ayda daha fazla yaşam stresi, sosyal desteğin yokluğu ve kişisel başa çıkma tarzlarının, HPV enfeksiyonu ve stresin IL-6 sekresyonunun bozulmasına ve servikal lezyonların servikal displaziye ilerlemesine yol açtığı gözlemlenmiştir.

Stres kaynaklı immünsüpresyon ve kanserle ilişkisi

Stres kaynaklı immünsüpresyon, özellikle enfeksiyonla ilişkili kanserler için önemlidir, çünkü bozulmuş hücrel bağışıklık, onkojenik viral enfeksiyon ve DNA hasarı riskini artırabilir. Birçok insan tümör virüsü, HPV virüsler (HPV 16, HPV 33 vb.) dahil olmak üzere, glukokortikoid/katekolaminleri aktive eden sinyal yollarına

duyarlıdır; bu nedenle stres hormonları, latent tümör virüslerini yeniden aktive edebilir, viral onkogenlerin ifadesini uyarabilir ve antiviral konak yanıtlarını engelleyebilir. Glukokortikoidlere yanıt olarak, yüksek riskli HPV gen ekspresyonunu aktive edebilir, hücrel proto-onkogenlerle etkileşime girebilir ve HLA sınıfı ekspresyonunu aşağı düzenleyerek hücrel bağışıklık yanıtından kaçabilir. Tam tersine, glukokortikoid antagonistler enfeksiyonu (HPV aktivitesini) baskılar (91).

Psikolojik stres ve HPV kanserogenezi arasındaki ilişki, birkaç olası mekanizma ile açıklanabilir (91). Stresin aktive ettiği HPA eksenini ve SNS, bağışıklık düzenlemesi üzerinde etkili olan glukokortikoid ve adrenerjik yollar aracılığıyla çalışır ve stres kaynaklı immünsüpresyon ile onkojenik enfeksiyonlar gibi potansiyel stres tetikleyici nöroendokrin iletili maddelerin kanserogenezi üzerindeki etkilerini içerir (örneğin, serotonin tümör hücrelerinin büyümesini ve anjiyogenezi teşvik eder; dopamin ise karşıt etkiler gösterir). Adrenerjik yol ve SNS aktivasyonu, tümör büyümesi, malign transformasyon, makrofaj infiltrasyonu, anjiyogenezi, inflamasyon, yayılma vb. yoluyla kanserogenezi destekler. Bu nedenle, servikal kanser hücrelerinde, sürekli adrenerjik sinyal iletili protein kinaz A (PKA) aktivasyonuna yol açar ve bu da tümör baskılayıcı yolun (Hippo Yap yolu) inhibisyonuna neden olur. Araştırma verilerine göre, stres/katlanma ve yüksek viral yük enfeksiyonu (HPV16) arasında güçlü bir ilişki vardır; bu durum HPV onkogenlerinin aşırı ekspresyonunu ve malign transformasyonunu teşvik etmekte, tekrar eden enfeksiyonlar ile katlanma/stres arasındaki güçlü ilişki, konak immünsüpresyonunu bozabilir ve HPV'nin persistansı veya reaktivasyonuna aracılık edebilir (92).

ANKSİYETE

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB), belirli bir nesne, yer veya takıntıya özgü olmayan, özel bir bilişsel ya da motor içeriği eşlik etmeyen, yaygın ruhsal ve bedensel anksiyete belirtileri ile karakterizedir (93). YAB'nin belirtileri, hem bedensel hem de psikolojik olup, hastaların genel görünüm ve davranışlarında belirginleşen endişeli yüz ifadeleri ve jestler, onların yaygın anksiyete durumlarını yansıtmaktadır. Yüksek kan basıncı, çarpıntı, kas gerginliği, ağız kuruluğu, göz bebeklerinde genişleme, boğazda düğümlenme hissi, yüzde kızarma, terleme, ellerde ve ayaklarda

soğukluk ve karıncalanma gibi bedensel belirtilerle birlikte, YAB olan bireylerdeki kaygı, sağlıklı bireylerdeki kaygıdan niceliksel olarak farklıdır. Ayrıca bu kaygı daha sık, daha uzun süreli ve daha yaygındır (93). Yaygın anksiyete bozukluğu, birinci basamağa başvuran bireyler arasındaki en yaygın anksiyete bozukluğudur (93). Birinci basamakta görev yapan hekimler YAB'li hastaların %8'i ile karşılaşmaktadır (94). Kadınlar, erkeklere kıyasla yaşamları boyunca YAB yaşama olasılığı açısından iki kat daha fazla risk altındadır (95).

National Comorbidity Survey'e göre, YAB'nin yaşam boyu oranı %90,4 ve eş tanı oranı %66,3'tür (96). Psikiyatri polikliniklerine başvuran hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %78 ve %65'dir (97). YAB ile en sık birlikte görülen psikiyatrik bozukluklar, majör depresif bozukluk, distimi, sosyal fobi ve özgül fobidir (96). Raporlara göre, insanların %3-6'sı yaşamları boyunca yaygın anksiyete bozukluğu yaşayacaktır (98). YAB, DSM-III ile tanı sistemlerine ilk kez dahil edilmiştir. Freud'un anksiyete nevrozunu tanımlarken aslında iki ayrı sendromdan oluştuğunu öne sürülmüş olup, bu görüş, benzodiazepin ve trisiklik antidepresan tedavilerine verilen farklı tepkilerden hareketle ortaya atılmıştır (99). Buna dair kanıtlar ortaya çıktıkça, anksiyete nevrozu tanısı, YAB ve panik bozukluğu tanıları ile yer değiştirilmiştir (100). DSM-IV, "aşırı anksiyete ve endişe" tanımından "gerçekdışı" kelimesini kaldırmış ve sosyal, mesleki ve diğer kritik işlevsel alanlarda bozulma olması gerektiğini belirtmiştir (101). Araştırmalar, motor ve ruhsal gerginlik belirtilerinin YAB hastalarında otonomik hiperreaktivite belirtilerinden daha yaygın olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, tanı kriterlerini karşılamak için gereken belirti sayısı altıdan üçe düşürülmüş ve on sekiz belirtiden oluşan liste altıya indirilmiştir (101, 102). Beck ve arkadaşları tarafından oluşturulan Beck Anksiyete Ölçeği, anksiyeteyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Ulusoy ve arkadaşları bu ölçeği Türkçeye çevirmiştir (103, 104). Tanı ve tedavi açısından, bireyin genel anksiyete düzeyini ölçmek ve anksiyete bozuklukları altında yer alan farklı bozuklukları bağımsız olarak değerlendirmek oldukça önemlidir. DSM-IV-TR'ye kıyasla DSM-5, anksiyete bozuklukları kategorisinde bir dizi revizyon yapmıştır. Ancak, YAB açısından önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

1.Yaygın Anksiyete Bozukluğu

DSM-5 Yaygın Kaygı Bozukluğu 300.02 (F41.1):

A. En az altı aylık bir sürenin çoğu gününde, birtakım olaylar ya da etkinliklerle (işte ya da okulda başan gösterebilme gibi) ilgili olarak, aşırı bir kaygı ve kuruntu (kaygılı beklenti) vardır.
B. Kişi, kuruntularını denetim altına almakta güçlük çeker.
C. Bu kaygı ve kuruntuya, aşağıdaki altı belirtiden üçü (ya da daha çoğu) eşlik eder (en azından kimi belirtiler son altı ayın çoğu gününde bulunmuştur): Not: Çocuklarda yalnızca bir maddenin olması yeterlidir. (1) Dinginleşememe (huzursuzluk) ya da gergin ya da sürekli diken üzerinde olma (2) Kolay yorulma (3) Odaklanmakta güçlük çekme ya da zihnin boşalması (4) Kolay kızma (5) Kas gerginliği (6) Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük çekme ya da dinlendirmeyen, doyurucu olmayan bir uyku uyuma).
D. Kaygı, kuruntu ya da bedensel belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertiroidi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
F. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. panik bozukluğunda panik atakları olacağına ilişkin kaygı ya da kuruntu, toplumsal kaygı bozukluğunda [sosyal fobi] olumsuz değerlendirilme, takıntı zorlantı bozukluğunda bulaşma ya da diğer takıntılar, ayrılma kaygısı bozukluğunda bağlandığı kişilerden ayrılma, örselenme sonrası gerginlik bozukluğunda örseleyici olayların anımsatıcıları, anoreksiya nervozada kilo alma, bedensel belirti bozukluğunda bedensel yakınmalar, beden algısı bozukluğunda algılanan görünüm kusurları, hastalık kaygısı bozukluğunda önemli bir hastalığı olma ya da şizofreni ya da sanrılı bozuklukta sanrısız inançların içeriği).

2.Beck Anksiyete Ölçeği

Dr. Aaron T. Beck ve arkadaşları, 1988 yılında Beck Anksiyete Ölçeği (BAI) adlı kendini değerlendirme ölçeğini oluşturmuştur (103, 104). Bu ölçek, anksiyete belirtilerinin sıklığını değerlendirmek ve anksiyetenin şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Ulusoy ve arkadaşları, Türkiye'de ölçeğin güvenilirlik ve geçerlilik değerlendirmelerini yapmış ve ölçeğin uluslararası geçerliliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Ölçek, 21 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçüm aracıdır. On dört madde, otonomik hiperreaktivite, anksiyeteye bağlı motor semptomlar, yaygın anksiyete ve panik atak belirtilerini incelerken, dört madde anksiyöz ruh halini ölçer ve üç madde ise özgül korkulara odaklanır (Şekil 17) (104).

Likert tipi ölçekteki 21 soru, “hiç”, “hafif derecede”, “orta derecede” ve “ciddi derecede” seçenekleri sunar ve 0 ile 3 arasında puanlanır (106). (Rensis Likert, Likert ölçeğini 1932 yılında oluşturmuştur. Bu ölçek, tutum ve davranışları değerlendirmek için 'hiç olası değil' ile 'son derece olası' arasında değişen yanıt seçeneklerini kullanır.)

2.1. Beck Anksiyete Ölçeğinde Puanlama

Beck Anksiyete Ölçeği, 0 ile 63 arasında bir puan aralığına sahiptir, elde edilen puan bireyin anksiyetesinin şiddetini belirtir (106). BAÖ'nün toplam puanına göre anksiyete belirtileri dört düzeyde değerlendirilir:

- o 0-7 puan: Minimal düzeyde anksiyete belirtileri,
- o 8-15 puan: Hafif düzeyde anksiyete belirtileri,
- o 16-25 puan: Orta düzeyde anksiyete belirtileri,
- o 26-63 puan: Şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri.

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes alma da güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SÖNGÜR M.D.

Şekil 17: Beck Anksiyete Ölçeği

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ETİK KONULAR; ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ, SÜRESİ VE ÖRNEKLEMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan Ocak 2023'de 2023/42 Protokol kodlu araştırma etik komite onayı alınarak (Karar no: 2023-02-17) çalışma yapıldı. Bu çalışma etik kurul onaylı; prospektif, vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışma için seçilen hastalar randomize olarak seçilmiştir.

Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir ve genel olarak araştırmaların %80 güce sahip olmaları gerekmektedir. Altı aylık süreçte kadın doğum polikliniğine başvuran PAP Smear alınan toplam 2000 olgudan $\alpha=0.05$ düzeyinde %80 güç elde etmek için çalışmaya alınacak olgu sayısının 130 olarak saptandığı ancak kayıplar göz önüne alındığında bu sayının üzerinde vaka almanın uygun olacağı görülmektedir. Buna göre jinekoloji polikliniğine başvuran, smear sonucu ASCUS ya da normal gelen minimum her iki grup dahil toplam 260(130/130) hasta örneklem sayısını oluşturacaktır.

Araştırma, 1 Şubat 2023 ile 1 Temmuz 2023 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH jinekoloji polikliniklerine başvuran, smear sonucu ASCUS gelen, gönüllü, çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formları alınan hastalarla yapıldı. Araştırma grubuna toplam 130 hasta dahil oldu. Kontrol grubuna ise, yine aynı tarihler arasında, SBÜ İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH jinekoloji polikliniklerine başvuran, pap smear tarama testi negatif/normal gelen, gönüllü ve çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formları alınan 130 hasta dahil oldu. Toplamda 260 hasta çalışmaya dahil olmuştur.

DAHİL VE HARİÇ EDİLME KRİTERLERİ

Araştırmaya dahil edilme kriterleri; jinekoloji polikliniğine başvuran ve smear testi sonucu ASCUS gelen hastalar ile, jinekoloji polikliniklerine başvuran ve smear testi sonucu normal gelen hastalar olarak belirlendi.

Araştırmanın hariç tutulma kriterleri ise; daha önceki smear testi sonucu anormal gelen hastalar, smear testi sonucu ASCUS ve Negatif/Normal dışında raporlanan hastalar, 65 yaş üzeri hastalar, özgeçmişinde herhangi bir malignite öyküsü olan hastalar ve bilgilendirilmiş onam formunu doldurmak istemeyip çalışmaya katılmak istemeyen hastalar olarak belirlendi.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Araştırmada veri toplama aracı olarak üç adet form kullanıldı. Bunlar;

- 1)Hastanın kimlik bilgileri, yaşı, smear testi tarihi ve sonucu, HPV testi tarihi ve sonucu, Beck Anksiyete Ölçeği'nden aldığı toplam puan ve hesaplanan anksiyete düzeyini içeren bilgi formu, bu form poliklinik muayenesi sırasında hekim tarafından dolduruldu.
- 2) Beck Anksiyete Ölçeği, bu ölçek poliklinik muayenesi sonrasında hasta tarafından dolduruldu.
- 3)Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu, çalışma hakkında hekim tarafından bilgilendirilen hastanın onayının alındığı hasta ve hekim tarafından doldurulan form.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARININ UYGULANMASI

İlgili polikliniğe başvurmuş olan uygun hastalara, poliklinikteki hekim tarafından servikal tarama sonucunun, bundan sonraki tedavi ve takip şeklinin bilgisi verilmiş, araştırmanın amacı anlatılmış ve hastaların yazılı onamları alınmıştır. Hastalardan Beck Anksiyete Ölçeği'ni doldurmaları istenmiştir. Görüşme esnasında zaman kısıtlaması olmamıştır. Okur-yazar olmayan hastalar ile yüz yüze görüşme yöntemiyle, hastalara sırası ile maddeler ve seçenekler tek tek okunarak, aynı testler uygulanarak veriler toplandı.

Veriler toplandıktan sonra her hasta için Beck Anksiyete Ölçeği puanı ve Anksiyete seviyesi hesaplandı ve kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada, verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde, önce Levene testi ile varyans homojenliği kontrol edildi.

Normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü ANOVA testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Spearman's rho korelasyon testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı.

Pearson ki-kare testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanıldı.

Ordinal verilerle yapılan analizlerde Linear-by-Linear Association testi uygulandı.

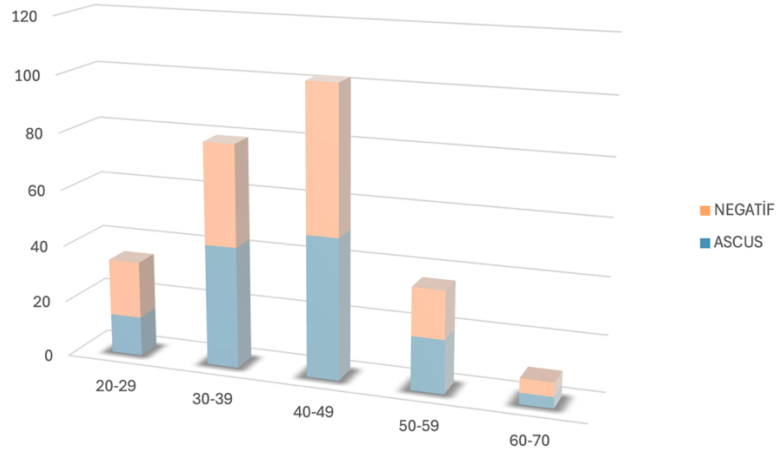
İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm analizlerde p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, smear sonucu ASCUS olan 130 hasta ile smear sonucu negatif olan 130 kişilik kontrol grubunun BECK Anksiyete Ölçeği skorları karşılaştırılmıştır. Ayrıca smear sonucu ASCUS olan 83 hastanın HPV DNA sonuçları incelenmiştir. ASCUS grubunun yaş aralığı 20 ile 64 yaş arasında değişirken, negatif grubun yaş aralığı 20 ile 65 yaş arasında bulunmuştur. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaşa göre dağılımları Tablo 1 ve Grafik 1’de gösterilmiştir.

YAŞ SMEAR			
Yaş Aralığı	ASCUS	NEGATİF	Genel Toplam
20-29	14	20	34
30-39	43	36	79
40-49	50	52	102
50-59	19	17	36
60-70	4	5	9
Genel Toplam	130	130	260

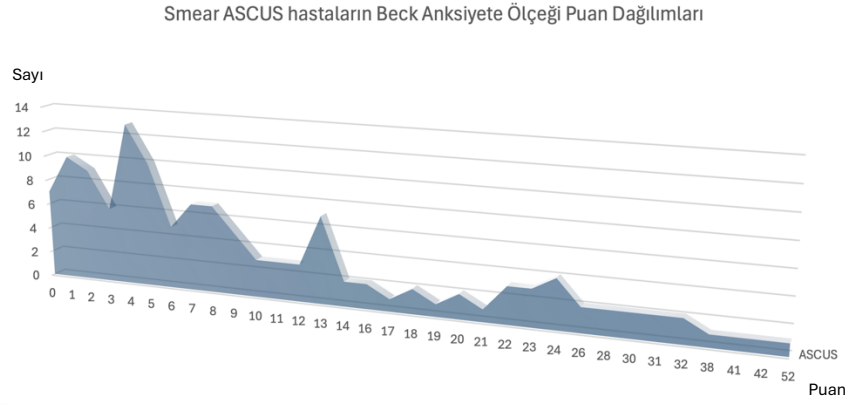
Tablo 1: Smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan araştırma grubu (n:130) ve Smear sonucu Negatif olarak sonuçlanan kontrol grubundaki (n:130) hastaların yaşa göre dağılımları



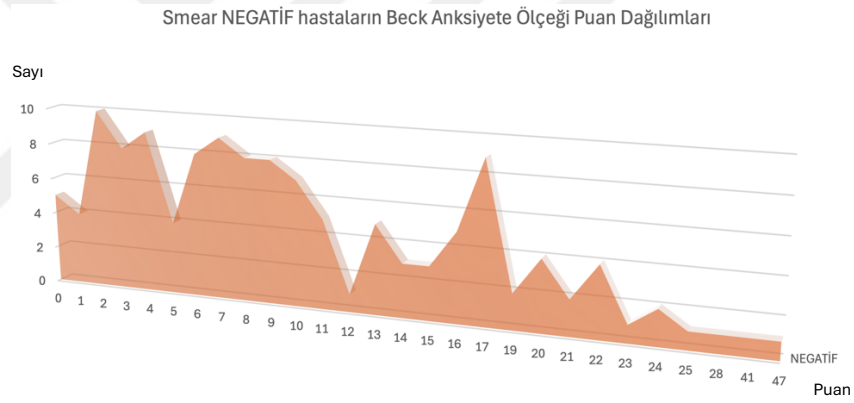
Grafik 1: Smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan araştırma grubu (n:130) ve Smear sonucu Negatif olarak sonuçlanan kontrol grubundaki (n:130) hastaların yaşa göre dağılımları

Her iki grubun BECK Anksiyete Ölçeği skorları (Grafik 2 ve 3) incelendiğinde, smear sonucu ASCUS grubunun ortalama anksiyete skoru 10,838, smear negatif grubun ise 10,253 olarak bulunmuştur. Smear sonucu ASCUS

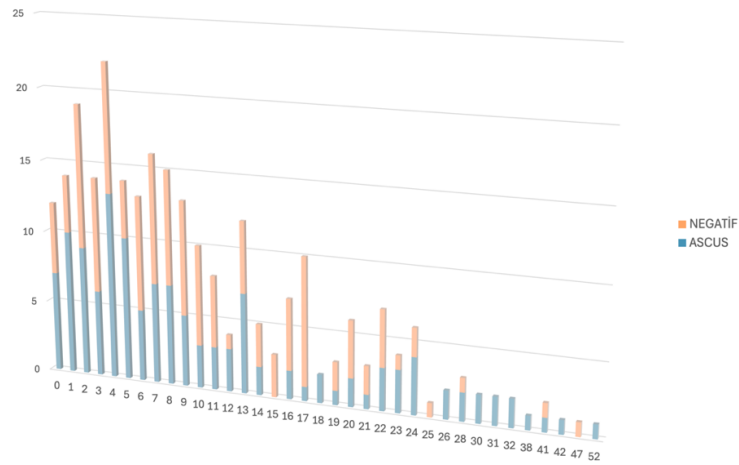
grubunun skor aralığı 0 ile 52 arasında, negatif grubun ise 0 ile 47 arasında değişmiştir.



Grafik 2: Smear sonucu ASCUS olan araştırma grubunun Beck Anksiyete Ölçeği skor dağılımları



Grafik 3: Smear sonucu Negatif olan kontrol grubunun Beck Anksiyete Ölçeği skor dağılımları

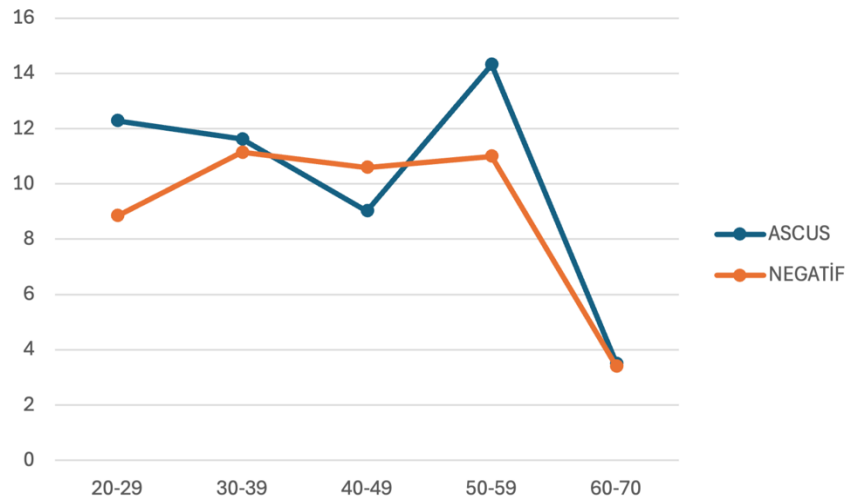


Grafik 4: Smear sonucu ASCUS ve Negatif olan araştırma ve kontrol grubunun Beck Anksiyete Ölçeği skor dağılımları

Smear sonucu ASCUS olan araştırma grubunun BECK Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması 20-29 yaş arası kadınlarda 12,2, 30-39 yaş arası kadınlarda 11,6, 40-49 yaş arası kadınlarda 9,02, 50-59 yaş arası kadınlarda 14,31, 60-70 yaş arası kadınlarda 3,5 olarak bulunmuştur. Smear sonucu negatif olan kontrol grubunun BECK Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması 20-29 yaş arası kadınlarda 8,8, 30-39 yaş arası kadınlarda 11,1, 40-49 yaş arası kadınlarda 10,5, 50-59 yaş arası kadınlarda 11, 60-70 yaş arası kadınlarda 3,4 olarak bulunmuştur. En yüksek anksiyete skoru ortalaması araştırma grubunda ortalama 14,3 puanla 50-59 yaş arasında, kontrol grubunda ise 11,13 puan ortalama ile 30-39 yaş arasında tespit edilmiştir. (Tablo 2, Grafik 5)

Ortalama Beck Anksiyete Ölçeği Skoru			
Yaş	ASCUS	NEGATİF	Genel Ortalama
20-29	12,2	8,8	10,2
30-39	11,6	11	11,4
40-49	9	10	9,8
50-59	14,3	11	12,7
60-70	3,5	3,4	3,4
Genel Ortalama	10,8	10,2	10,5

Tablo 2: Smear sonucu ASCUS olan araştırma ve Negatif olan kontrol gruplarının yaş aralıklarına göre Beck Anksiyete Ölçeği skor ortalamaları

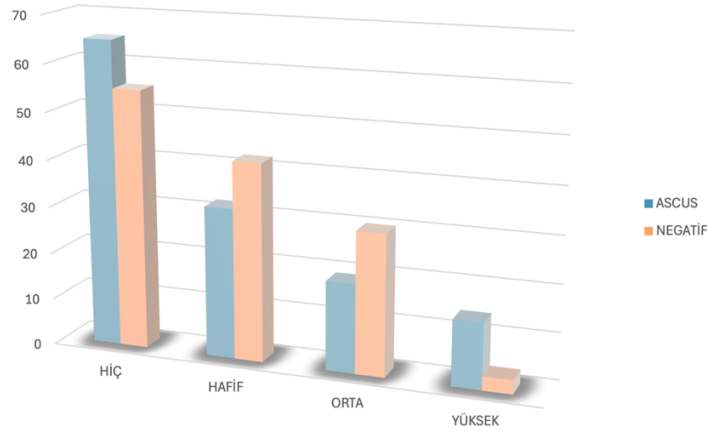


Grafik 5: Smear sonucu ASCUS olan araştırma ve Negatif olan kontrol gruplarının yaş aralıklarına göre Beck Anksiyete Ölçeği skor ortalamalarının dağılımı

ASCUS grubundaki bireylerin 65'i hiç anksiyete belirtisi göstermemiş, 32'si hafif düzeyde anksiyete, 19'u orta düzeyde anksiyete, 14'ü ise yüksek düzeyde anksiyete yaşamaktadır. Negatif grupta ise 55 kişi hiç anksiyete belirtisi göstermezken, 42 kişi hafif düzeyde anksiyete, 30 kişi orta düzeyde anksiyete, 3 kişi ise yüksek düzeyde anksiyete yaşamaktadır. (Tablo 3 ve Grafik 6)

Beck Anksiyete Ölçeği		SMEAR	
ANKSİYETE DÜZEYİ		ASCUS	NEGATİF
HİÇ		65 (%50)	55 (%42)
HAFİF		32 (%24)	42 (%32)
ORTA		19 (%14)	30 (%23)
YÜKSEK		14 (%10)	3 (%2)
Genel Toplam		130	130

Tablo 3: Smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan araştırma grubu (n:130) ve Smear sonucu Negatif olarak sonuçlanan kontrol grubundaki (n:130) hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarına göre hesaplanan Anksiyete düzeylerine göre dağılımı



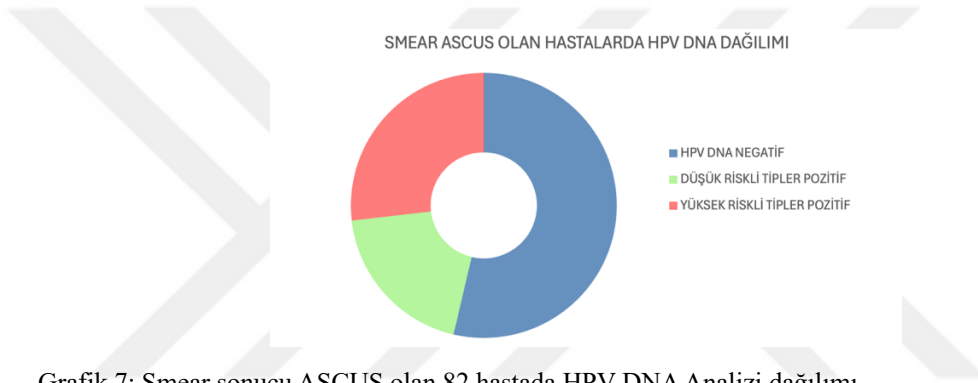
Grafik 6: Smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan araştırma grubu (n:130) ve Smear sonucu Negatif olarak sonuçlanan kontrol grubundaki (n:130) hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarına göre hesaplanan Anksiyete düzeylerine göre dağılımı

Araştırmada ayrıca smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan 83 hastanın HPV DNA analizi sonuçları incelenmiştir. HPV DNA sonuçlarına göre hastalar HPV Negatif hastalar, serviks kanseri için düşük riskli HPV tipleri pozitif hastalar ve serviks kanseri için yüksek riskli HPV tipleri pozitif hastalar olarak üç grupta toplanmıştır. HPV Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 serviks kanseri açısından yüksek riskli HPV tipleri olarak kabul edilmiştir. Smear sonucu

ASCUS olarak sonuçlanan 83 hastadan 44 tanesinin HPV DNA sonucu Negatif olarak bulunurken, 16 hasta serviks kanseri için düşük riskli HPV tipleri pozitif, 22 hasta serviks kanseri için yüksek riskli HPV tipleri pozitif olarak bulunmuştur. (Tablo 4)

	HASTA SAYISI	YÜZDE ORAN
HPV DNA Negatif	44	53,66%
Düşük Riskli Tipler Pozitif	16	19,51%
Yüksek Riskli Tipler Pozitif	22	26,83%
TOPLAM	82	100,00%

Tablo 4: Smear sonucu ASCUS olan 82 hastada HPV DNA Analizi dağılımı

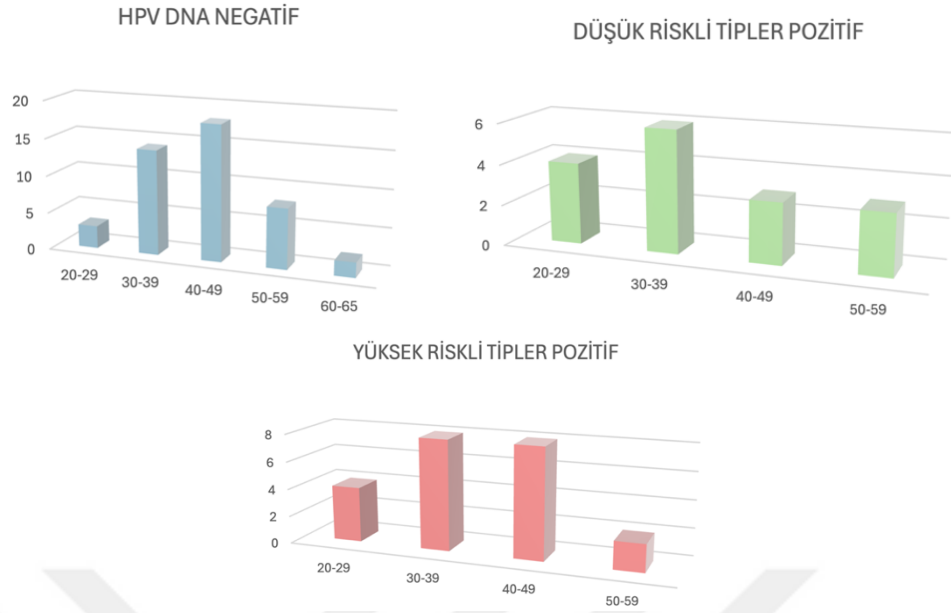


Grafik 7: Smear sonucu ASCUS olan 82 hastada HPV DNA Analizi dağılımı

Smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan ve HPV DNA sonucu bulunan 83 hastanın yaş dağılımı Tablo 5’de ve Grafik 8’de gösterilmektedir.

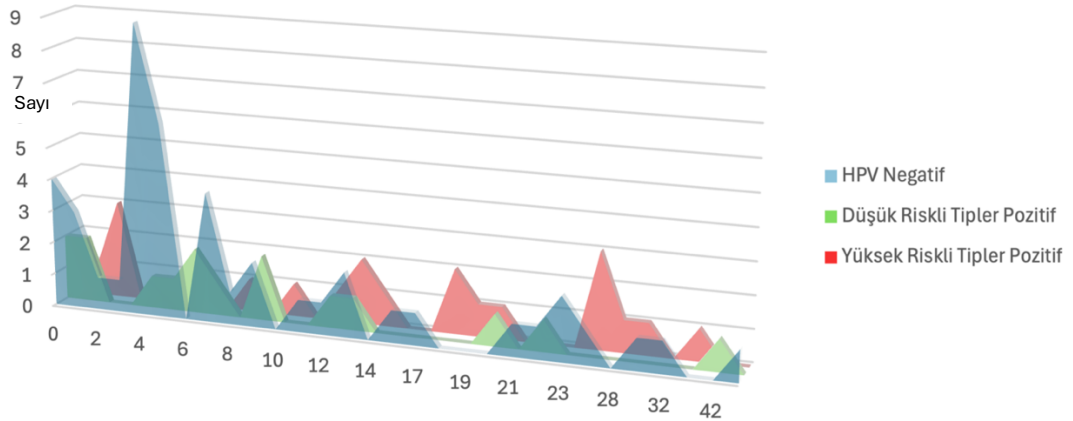
YAŞ HPV DNA				
Yaş Aralığı	Negatif	Düşük Riskli Tipler Pozitif	Yüksek Riskli Tipler Pozitif	Toplam
20-29	3	4	4	11
30-39	14	6	8	28
40-49	18	3	8	29
50-59	8	3	2	13
60-65	2			2
Toplam	45	16	22	83

Tablo 5: HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarındaki hastaların yaş aralıklarına göre dağılımları



Grafik 8: Smear ASCUS olan hastalarda HPV Negatif, Düşük riskli tipler pozitif ve Yüksek riskli tipler pozitif gruplarının yaş dağılımları

Smear sonucu ASCUS olan ve HPV DNA analizi yapılan hastaların BECK Anksiyete Ölçeği skor dağılımları Grafik 8’de gösterilmiştir.



Grafik 8: HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarının Beck Anksiyete Ölçeği skor dağılımları

Smear sonucu ASCUS olan ve HPV DNA analizi yapılan hastalardan HPV Negatif olan grubun BECK Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması 9,73, serviks kanseri için düşük riskli HPV tipleri pozitif olan grubun BECK Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması 9,81, serviks kanseri için yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan grubun BECK Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması 15,22 olarak bulunmuştur. (Tablo 6)

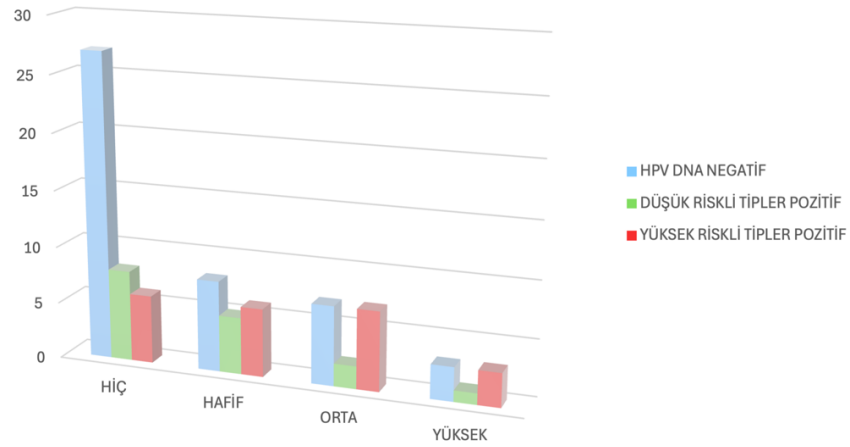
Ortalama BECK Anksiyete Ölçeği Skoru				
Yaş Aralığı	HPV Negatif	Düşük Riskli Tipler Pozitif	Yüksek Riskli Tipler Pozitif	Ortalama
20-29	11,3	7,7	16,5	11,9
30-39	10,2	10	18	12,3
40-49	6,2	10,3	14,875	9
50-59	17	11,6	3	13,6
60-69	5,5			5,5
Ortalama	9,7	9,8	15,2	11,2

Tablo 6: HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarının yaş aralıklarına göre Beck Anksiyete Ölçeği skor ortalamaları

Smear sonucu ASCUS olan ve HPV DNA analizi yapılan hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlamalarına göre anksiyete düzeyleri hesaplanmıştır. Buna göre HPV Negatif olan gruptaki bireylerin 27'si hiç anksiyete belirtisi göstermemiş, 8'i hafif düzeyde anksiyete, 7'si orta düzeyde anksiyete, 3'ü ise yüksek düzeyde anksiyete yaşamaktadır. Serviks kanseri için düşük riskli HPV tipleri pozitif olan grupta ise 8 kişi hiç anksiyete belirtisi göstermezken, 5 kişi hafif düzeyde anksiyete, 2 kişi orta düzeyde anksiyete, 1 kişi ise yüksek düzeyde anksiyete yaşamaktadır. Serviks kanseri için yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan grupta ise 6 kişi hiç anksiyete belirtisi göstermezken, 6 kişi hafif düzeyde anksiyete, 7 kişi orta düzeyde anksiyete, 3 kişi ise yüksek düzeyde anksiyete yaşamaktadır. (Tablo 7, Grafik 10)

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	HPV DNA			
Anksiyete Düzeyi	Negatif	Düşük Riskli Tipler Pozitif	Yüksek Riskli Tipler Pozitif	Toplam
HİÇ	27	8	6	41
HAFİF	8	5	6	19
ORTA	7	2	7	16
YÜKSEK	3	1	3	7
Toplam	45	16	22	83

Tablo 7: HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarındaki hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarına göre hesaplanan Anksiyete düzeylerine göre dağılımı



Grafik 10: HPV DNA Negatif , HPV DNA düşük riskli tipler pozitif , HPV DNA yüksek riskli tipler pozitif gruplarındaki hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarına göre hesaplanan Anksiyete düzeylerine göre dağılımı

Shapiro-Wilk testine göre, Smear testi ASCUS olan araştırma grubu ve smear testi negatif olan kontrol grubunda yaş değişkenlerinin normal dağıldığı; BECK Anksiyete Ölçeği skoru değişkenlerinin ise normal dağılım göstermediği görülmektedir.

Bağımsız örneklem t-testine göre, yaş değişkeninde smear ASCUS ve negatif grupları arasında ortalama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.776$).

Tek yönlü ANOVA testine göre, yaş değişkeninde gruplar arasında ortalama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p = 0.361$).

Spearman's rho korelasyon testine göre, yaş ve BECK Anksiyete Ölçeği skoru arasında zayıf negatif bir ilişki bulunmaktadır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r = -0.020$, $p = 0.743$).

Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, smear ASCUS ve negatif grupları arasında BECK Anksiyete Ölçeği skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.511$). ASCUS ve negatif smear grupları BECK anksiyete skoru açısından birbirinden bağımsız olarak farklılaşmamaktadır ve anksiyete düzeyleri her iki grup için de benzerdir.

Pearson ki-kare testine göre, smear ASCUS ve smear negatif gruplarda BECK anksiyete skoruna göre hesaplanan Anksiyete düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.008$).

Tek yönlü ANOVA testine göre, smear sonucu ASCUS olan hastalardan HPV analizine göre oluşturulan gruplar arasında BECK anksiyete skoru değişkeni için ortalama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p = 0.123$).

Linear-by-Linear Association testi ve Spearman's rho korelasyon testi sonuçlarına göre, pozitif HPV tipinin risk seviyesi ile BECK anksiyete skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki görülmektedir (sırayla $p = 0.022$, $p = 0.019$). Ancak Spearman's rho korelasyon testi zayıf pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir ($r = 0.258$). Bu sonuçlar, pozitif HPV tipinin risk seviyesi arttıkça BECK anksiyete skorunun da artma eğiliminde olduğunu, ancak ilişkinin zayıf olduğunu göstermektedir. (Tablo 8)

Değişkenler	Test Türü	Test Sonucu (p-değeri)	Korelasyon (r-değeri)	Yorum
Yaş ve Smear ASCUS-Negatif	Bağımsız Örneklem t-Testi	$p = 0.776$	-	Smear ASCUS ve negatif grupları arasında yaş açısından anlamlı fark yok.
Yaş ve BECK Anksiyete Düzeyi	Tek Yönlü ANOVA	$p = 0.361$	-	Yaş değişkeninde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
Yaş ve BECK Skor	Spearman's Rho Korelasyon Testi	$p = 0.743$	$r = -0.020$	Yaş ve BECK skoru arasında zayıf negatif bir ilişki var, ancak anlamlı değil.
BECK Skor ve Smear ASCUS-Negatif	Mann-Whitney U Testi	$p = 0.511$	-	Smear ASCUS ve negatif grupları arasında BECK skoru açısından fark yok.
BECK Sınıflama ve Smear Pozitif-Negatif	Pearson Ki-Kare Testi	$p = 0.008$	-	Smear ASCUS ve negatif grupları ile BECK anksiyete skoruna göre hesaplanan anksiyete düzeyi arasında anlamlı ilişki var.
Ascus HPV Sınıflama ve BECK Skor	Tek Yönlü ANOVA	$p = 0.123$	-	Smear ASCUS hastalarda HPV sınıflaması ve BECK skorları arasında anlamlı fark yok.
Ascus HPV Sınıflama ve BECK Anksiyete düzeyi	Linear-by-Linear Association	$p = 0.022$	$r = 0.258$	Pozitif HPV tipinin risk seviyesi ile BECK anksiyete skoru arasında pozitif ilişki var, ancak zayıf.
Ascus HPV Sınıflama ve BECK Skor	Spearman's Rho Korelasyon Testi	$p = 0.019$	$r = 0.258$	Pozitif HPV tipinin risk seviyesi arttıkça BECK anksiyete skoru da artma eğiliminde, ancak ilişki zayıf.

Tablo 8: İstatistiksel analizler özet tablosu

TARTIşMA

Servikal smear taraması, servikal kanserin erken teşhisi için en etkili ve yaygın kullanılan tarama yöntemlerinden biridir. 1950'lerden itibaren yapılan bu taramalar, servikal kanserin grlme sıklığını önemli ölçüde azaltmış ve kadınların yaşam sürelerini uzatmıştır. Pap smear testi olarak da bilinen servikal smear, servikal hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesiyle yapılan bir tarama yöntemidir. Bu testin amacı servikal hücresel değişikliklerin varlığını belirlemek, böylece servikal kanserin erken evrelerinde tespit edilebilmesini sağlamaktır. HPV, serviks kanserinin en önemli etiyolojik faktörlerinden biridir. HPV'nin 100'n üzerinde tipi bulunmaktadır ve bazı tipler servikal kanserle güçlü bir ilişkiye sahiptir. ASCUS tanısı alan hastalarda HPV tiplendirmesi, hangi HPV tipinin varlığını belirleyerek risk değerlendirmesine yardımcı olabilir. Bu tür taramalar, servikal kanserin erken teşhisi için kritik öneme sahiptir. Ancak, ASCUS gibi test sonuçları hastalar üzerinde ciddi psikolojik etkiler yaratabilir. Yapılan alışmalar, ASCUS sonucu alan kadınlarda, tanı sonrası endişe, stres ve anksiyete gibi duygusal tepkilerin arttığını göstermektedir. Bu durum, tarama sonuçları hakkında bilgi eksikliği, potansiyel kanser riski ve tedavi süreci hakkında belirsizliklerin yaratmış olduğu kaygılardan kaynaklanmaktadır.

Servikal kanser taramasının kadınlar için önemi, erken evrede tespit edilen servikal kanserlerin tedavi edilebilirliğinin yüksek olmasıyla doğrudan ilişkilidir. Düzenli taramalar, kanserin başlangıç aşamalarında yakalanmasını sağlayarak, hastaların daha etkili tedavi edilmesine olanak tanır. Ancak bu taramaların etkinliği, yalnızca tarama işleminin yapılmasıyla değil, aynı zamanda bu tarama sonuçlarına göre takip ve tedavi süreçlerinin doğru bir şekilde yönetilmesiyle sağlanır. Tarama sonuçları genellikle kadınlarda endişe yaratabilir, bu nedenle bu sonuçların psikolojik boyutunun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Tedavi sürecinin başarılı olabilmesi için, kadınların takip ve tedaviye uyumu büyük önem taşır. Özellikle ASCUS tanısı almış ve HPV pozitif olan hastalarda, düzenli takip ve gerekirse tedavi edilmesi gereken durumların gözden kaçırılmaması,

servikal kanserin önlenmesinde temel rol oynar. Ancak hasta uyumu, yalnızca tıbbi müdahalelerin etkinliğiyle değil, aynı zamanda hastanın psikolojik durumu ve tedavi sürecine dair anlayışıyla da yakından ilişkilidir. Anksiyete, depresyon veya kaygı gibi psikolojik sorunlar, kadınların takip sürecine devam etmelerini engelleyebilir ve tedaviye uyumlarını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, servikal kanser taramasının yalnızca tıbbi bir müdahale değil, aynı zamanda psikolojik destek gerektiren bir süreç olduğunu vurgulamak önemlidir.

Kadınların tedavi ve takip sürecine uyumunu artırabilmek için, sağlık profesyonellerinin hastaları bilgilendirme ve destekleme konusunda daha aktif bir rol üstlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, hastaların düzenli kontrollerini yapmaları için teşvik edilmesi ve anksiyete gibi psikolojik sorunlarla başa çıkabilmeleri adına gerekli yönlendirmelerin sağlanması, servikal kanserin erken teşhis ve tedavi edilmesinde önemli bir etkidir.

Bu bağlamda, ASCUS sonucu ile HPV tiplendirilmesinin yanı sıra, kadınların bu süreçteki psikolojik durumlarının da göz önünde bulundurulması önemlidir. Bu araştırma, ASCUS tanısı almış kadınlarda HPV tiplendirmesinin psikolojik etkilerini ve anksiyete düzeylerini incelemeyi amaçlamaktadır. Yapılacak bu değerlendirmeler, tıbbi müdahalelerle birlikte, hastaların psikolojik sağlığını iyileştirmek için yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Sitolojik tarama tekniklerinin hastalarda yol açabileceği psikolojik etkiler örneklerin toplanması sırasında, sonuçları beklerken, tatminsiz smear (sürüntü) örnekleri sonucu, anormal sonuçlardan dolayı yada anormal sonuçlar nedeniyle takip sürecinde oluşabilir. Hollanda'da Korfage ve ark. (107), normal test sonuçlarına sahip 789 kadın ile yaptıkları çalışmada servikal kanser taramasının sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Tarama spesifik kaygı düzeyi, tarama yapılmayan kadınlara göre tarama yapılan kadınlarda daha düşüktü. Tarama öncesi ve sonrası sonuçlar karşılaştırıldığında, EQ-5D sağlık puanı arttı, mental sağlık puanı arttı ve genel kaygı puanı (Spielberger Durum-Tip Kaygı Envanteri [STAI-6]) azaldı. Genç ve yaşlı kadınlar arasında sonuçlarda fark bulunmadı. Smear alma işlemi sırasında %19'u utanç, ağrı, rahatsızlık ve sinirlilik hissettiklerini bildirmesine rağmen, kadınların %80'i sitoloji işleminden sonra sonuçlarından memnun

kaldıklarını belirtti. Larsen ve ark. (108) tarafından yapılan 13 kadınla yapılan bir görüşme anketinde, farklı yaş ve geçmişlere sahip neredeyse tüm kadınlar pelvik muayene öncesinde sinirli olduklarını belirtmiş, ancak muayeneyi tanı koymak için gerekli bir işlem olarak değerlendirmişlerdir. Kadınlar, muayene sırasında kendilerini kontrol altında hissetmelerini etkileyen birkaç faktör belirtmişlerdir; bunlar arasında doktorun cinsiyeti, bilgilendirilmiş iletişim, muayene sırasında pozisyonları, çıplakken kaybolan mahremiyet duygusu ve doktora duyulan güven yer almaktadır. Yanikkerem ve ark. (109), Türkiye’de bir jinekoloji polikliniğine başvuran 433 kadının anket çalışmasına dayanarak, jinekolojik muayene sırasında bilgi vermenin önemini vurgulamıştır. Norrell ve ark. (110) tarafından 21-65 yaşları arasındaki 262 kadınla yapılan bir görüşme anketinde, katılımcıların %62’si, sağlık hizmeti sağlayıcılarıyla açık iletişimin pelvik muayenenin amacı ve değeri konusunda yardımcı olduğunu düşünmüşlerdir. ABD ve Avrupa’daki diğer kohort çalışmalarında, iyi iletişimin tarama deneyimini olumlu etkilediği ve taramaya uyumu artırdığı bulunmuştur (Taylor ve ark.(111); Thangarajah ve ark. (112); Freijomil-Vázquez ve ark. (113)).

Freijomil-Vázquez ve ark. (113), İspanya’daki bir jinekoloji kliniğinden alınan ve CIN tanısı doğrulanan 21 kadın (yaşları 21–52) ile bir görüşme anketi gerçekleştirmiştir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının sınırlı tanı bilgisi verdiği durumlarda, kadınların kaygıları, CIN’in önlenmesi ve tedavisiyle ilgili belirsizlik ve karar verme gücüyle artmıştır.

Korfage ve ark. (107) tarafından yapılan bir anket çalışmasında, Hollanda’daki 789 kadında smear testi öncesi ve sonrası genel kaygı ve taramaya özgü kaygı seviyeleri karşılaştırılmıştır. Tarama için uygun olmayan ve önümüzdeki 2 yıl içinde servikal kanser taraması yapılması gerekmeyen 567 kadınla oluşturulan yaşa uygun referans grubuna, Maastricht’teki bölgesel tarama organizasyonu aracılığıyla anket göndermiştir. Tarama katılımcıları, tarama öncesinde, tarama sonrasında ve test sonuçları alındıktan sonra referans grubuna kıyasla daha düşük tarama özgü kaygı bildirmiştir ($P < 0,001$). Normal bir sonuç alındıktan sonra, STAI-6 puanı ile ölçülen genel kaygı hafifçe azalmıştır. Psikolojik Sonuçlar Anketi kullanılarak ölçülen taramaya özgü kaygı, ilk başta artmış, ancak smear testi sonuçları alındıktan sonra azalmıştır.

Tatminsiz test sonuçlarına sahip kadınlar, normal test sonuçlarına sahip kadınlara göre daha yüksek kaygı seviyeleri yaşayabilirler. French ve ark. (114) Birleşik Krallık'ta tatminsiz smear sonuçlarına sahip 180 kadın ile normal sonuçlara sahip 226 kadında psikolojik etkileri incelemiştir. Tatminsiz test sonuçlarına sahip kadınlar, durum kaygısı (STAI-6) ve test sonuçlarıyla ilgili endişe açısından daha yüksek puanlar almış, servikal kanser riski konusunda kendilerini daha yüksek risk altında hissetmiş ve aldıkları test sonucu bilgileriyle daha az tatmin olmuşlardır, bu durum normal test sonuçlarına sahip kadınlarla karşılaştırıldığında belirgindi.

Anormal sitoloji test sonucu aldıktan sonra kadınların yaşadığı kaygıyı raporlayan çoğu çalışma, kesitsel anket araştırmalarıdır. Bazı çalışmalar, anormal bir test sonucu aldıktan sonraki psikolojik etkilerin süresini incelemiştir. Maissi ve ark. (115), Birleşik Krallık'ta normal sonuçlara sahip 366 kadın ile anormal test sonuçlarına sahip 1010 kadın (sınırdan veya hafif displazi) arasında psikolojik etkileri karşılaştıran bir anket çalışması yapmıştır. Normal sonuçlara sahip kadınlar, anormal sonuçlara sahip olanlara kıyasla durum kaygısı (STAI-6), duygusal stres (12 maddelik Genel Sağlık Anketi [GHQ-12]) ve test sonuçlarıyla ilgili endişe konusunda anlamlı derecede daha düşük puanlar almışlardır. Benzer bulgular, Wardle ve ark. (116) tarafından da Birleşik Krallık'ta rapor edilmiştir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, CIN1 (hafif displazi) olarak bildirilen iki ardışık smear testi sonuçlarına sahip 242 kadının anket çalışmasının sonuçları rapor edilmiştir (Ideström ve ark., 117). Çoğu kadın izleminden memnun olmuştur; %72'si hafif displazi olmanın anlamını ve sonuçlarını anladığını hissetmiştir. Bununla birlikte, %59'u endişeli ve kaygılı olduklarını bildirmiştir. Dahası, kadınların %30'u ek testler gerekliliği nedeniyle günlük hayatlarını etkilediğini düşünmüş ve %8'i, hafif displazinin yönetimi sonucunda cinselliklerini ve cinsel deneyimlerini olumsuz etkilediğini belirtmiştir.

Birleşik Krallık'ta yapılan Sınırdan ve Diğer Düşük Dereceli Anormal Smear Sonuçlarının Yönetimi Denemesi (TOMBOLA) çalışmasında, Gray ve ark. (118), düşük dereceli anormallik (sınırdan nükleer anormallikler veya hafif displazi) olan 3671 kadında psikolojik ve psikososyal etkiler üzerine bir anket çalışması gerçekleştirmiştir. Hastane Kaygı ve Depresyon Ölçeği (HADS) kullanılarak yapılan çalışmada, kadınların %57'sinin kaygı belirtisi göstermediği (HADS kaygı alt ölçeği

ile kaygı için cut-off puanı <8 olarak tanımlanmıştır), %20'sinin bazı kaygı düzeyleri gösterdiği (8–10 puan arası), ve %23'ünün klinik açıdan anlamlı kaygı düzeyi gösterdiği (≥ 11 puan) bulunmuştur. Çoğu kadın (%91) depresyon alt ölçeğinde depresyon göstermemiştir (HADS depresyon alt ölçeği ile depresyon için kesme puanı <8 olarak tanımlanır). Kaygı ve depresyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkilere rastlanmıştır: Depresyon alt ölçeğinde ≥ 8 puan alan kadınların %95'i aynı zamanda kaygı alt ölçeğinde ≥ 8 puan almıştır. Çok değişkenli bir analizde, kaygı ile genel sağlık kaygıları, kendine dair duygular, servikal kanser kaygıları, gelecekteki doğurganlık, cinsel yaşam, servikal kanser riski algısı ve alınan destek arasında önemli ilişkiler bulunmuştur.

Pirotta ve ark. (119), Avustralya'da 18–45 yaşlarındaki 333 kadının, test sonuçlarını aldıktan 3 ay sonra yaptıkları bir anketle, anormal bir smear testi sonucunun psikolojik etkilerini değerlendirmiştir. Genel sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları, EuroQol Görsel Analog Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir; bu ölçek, katılımcıların mevcut sağlık durumlarını 0 (ölüm) ile 100 (mükemmel sağlık) arasında bir skala ile seçmelerine olanak tanır. Sonuçlar, normal smear, anormal smear ve doğrulanan CIN olan kadınlar arasında neredeyse eşit olmuştur. Human Papillomavirus Etki Profili kullanılarak yapılan endişeler, duygusal etki ve kontrol değerlendirmelerinde, anormal smear testleri ve CIN olan kadınlarda, normal smear testlerine sahip kadınlara göre daha yüksek puanlar alınmıştır. Yüksek dereceli lezyonlar veya dış genital siğilleri olan kadınlarda cinsel yaşam ve benlik algısı ile ilgili endişeler gözlemlenmiş, ancak düşük dereceli lezyonları olanlarda bu tür endişeler olmamıştır.

Korfage ve ark. (120), Hollanda'daki bir bölgesel tarama organizasyonu aracılığıyla, son 6–24 ay içinde sınırda veya hafif displazi (BMD) test sonuçları almış 270 kadına genel yaşam kalitesi, genel kaygı ve taramaya özgü kaygıyı değerlendirmek amacıyla anket göndermiştir. Benzer bir anket, tarama yapılacak 30–60 yaşlarındaki 372 rastgele seçilen kadına (referans grubu) gönderilmiştir. BMD grubundaki kadınlar, referans grubundaki kadınlara kıyasla daha yüksek genel kaygı ve taramaya özgü kaygı seviyelerine sahipti; BMD grubunun %44'ü yüksek kaygı düzeyine sahipken (STAI-6 puanı > 44), referans grubunda bu oran %33'tü ($P < 0,001$). Bu bulgu, yaş, iş ve medeni durum, çocuk sahibi olup olmama ve doğum yeri

gibi faktörlere göre yapılan düzeltme sonrasında da anlamlı kalmıştır. Her iki grup da servikal kanser tarama programına olumlu bakmakla birlikte, BMD grubundaki kadınlar, tekrar smear alınmasının nedeni olarak servikal kanser korkusunu daha fazla bildirmiştir (BMD grubu: %23, referans grubu: %4; $P < 0,001$).

Almanya’da yapılan bir anket tabanlı çalışmada, anormal test sonucu alan kadınların psikolojik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya, CIN için daha ileri değerlendirme amacıyla 595 kadın davet edilmiştir (Thangarajah ve ark., 112). Kadınların çoğu (%68,8) test sonuçlarını aldıklarında kaygılı olduklarını belirtmiş, %26,3’ü panik hissettiğini ve %18,6’sı test sonucunun ne anlama geldiğini anlamadığını ifade etmiştir. Doktorlarıyla görüştüktan sonra, kadınların %54,4’ü endişeli kalmış, %24,4’ü rahatlamış, %20,2’si ise kendini güvende hissetmiştir.

Norveç’te yapılan bir RCT çalışmasında, kadınlar ya her 5 yılda bir hrHPV testi (hrHPV pozitif ise sitoloji yapılacak; $n = 487$) ya da her 3 yılda bir sitoloji testi (düşük dereceli sitoloji tespiti durumunda hrHPV testi yapılacak; $n = 521$) alacak şekilde randomize edilmiştir. Tarama grubu ve test sonucu bazında kaygı ve depresyon puanları karşılaştırılmıştır (Andreassen ve ark., 121). Her iki çalışma grubunun da ortalama yaşı 51 yıl olup, benzerdir. Anormal birinci derece sitoloji sonuçlarının sıklığı (%54) ile pozitif birinci derece hrHPV test sonuçları (%53) benzerdi. Sitoloji ile tarama yapılan kadınlara kıyasla, hrHPV ile tarama yapılan kadınlar hafif kaygı ve depresyon puanları yaşama olasılığı açısından daha yüksek değildi (RR, 0,96; %95 CI, 0,70–1,31) ya da orta derecede veya şiddetli kaygı ve depresyon yaşama olasılıkları daha yüksek değildi (RR, 1,14; %95 CI, 0,65–2,02). Benzer bulgular, anormal sitoloji veya pozitif hrHPV test sonuçlarına sahip kadınlar arasında da gözlemlenmiştir. 34 yaş ve üzeri kadınlar için tarama sonrası 4–24 ay boyunca uzun vadeli kaygı veya depresyon puanlarının anormal olma olasılığı, tarama yöntemi veya tarama sonuçları tarafından etkilenmemiştir.

Tarama ve tanı ile ilişkili kaygı ve stresin rapor edilmiş olmasına rağmen, kadınların dahil edilme özellikleri (sosyodemografik, davranışsal ve yaş farklılıkları gibi) nedeniyle bulgular çalışmalarda farklılık göstermektedir. Danimarka’da, servikal displazi farklı aşamalarındaki kadınların deneyimlerini ve HPV’nin servikal displazinin nedeni olarak bilgi seviyelerinin hastalık algılarını nasıl etkilediğini

inceleyen bir nitel çalışmada, Lee Mortensen ve Adeler (122), farklı aşamalarındaki servikal displaziye sahip 12 kadınla bir odak grup görüşmesi yapmıştır. Katılımcılar, servikal displaziye son derece strese yol açan bir durum olarak değerlendirmiş ve lezyonlar regresyona girmeden veya tedavi başlatılmadan önce izleme yapılmasının kaygı verici bir gecikme olarak algılanmasına yol açmıştır. Kadınlar, displazilerinin evresiyle orantılı olmayan bir kanser korkusu ifade etmiş, ancak bu korku, durumları hakkında sahip oldukları bilgiye göre şekillenmiştir. Sonuçlar, kadınların endişelerinin, doktorlarla yapılan iletişimin kalitesine ve sağlanan bilgi miktarına bağlı olduğunu önermektedir.

Kitchener ve ark. (123), Birleşik Krallık'ta rutin taramaya katılan ve tekrarlayan BMD smear sonuçlarına sahip kadınlar arasında, 6 ay sonra kolposkopi veya sitolojik izleme arasında seçim yapmanın, hafif anormal smear sonucu olan kadınlar için psikolojik morbidite açısından faydalı olup olmayacağını belirlemek amacıyla bir RCT çalışması yapmışlardır. Kadınlar ya tekrar sitoloji grubuna (n = 243) ya da tekrar sitoloji ve kolposkopi arasında seçim yapabilecekleri bir seçim grubuna (n = 233) atanmışlardır. Psikolojik etkiler üzerine bir anket çalışması, başlangıçta, ilk kolposkopi sonrasında (seçilirse), 6 ay sonra (sitoloji veya kolposkopi) ve son olarak 12 ay sonra tekrar yapılmıştır. GHQ ve STAI durum kaygısı puanlarının ortalama puanları, seçim ve seçim yapılmayan gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Her iki grup da 12 ay içinde genel sağlık puanlarında ve STAI durum kaygısı düzeylerinde azalma bildirmiştir.

TOMBOLA denemesinde, Birleşik Krallık'taki NHS Servikal Tarama Programı'nda düşük dereceli sitolojik anormallikler tespit edilen 20-59 yaşlarındaki 3399 kadın, sitolojik izleme veya ilk kolposkopi yapılmak üzere rastgele seçilmiş ve 12, 18, 24, 30. aylarda psikolojik analiz anketi doldurmaları istenmiştir. 30 ay süresince, kolposkopi grubuna atanan kadınlar, sitolojik izleme grubuna atanan kadınlara kıyasla, takiple ilgili kaygı puanlarının daha düşük olduğunu bildirmiştir (Fielding ve ark., 124). Kolposkopi grubuna atanan kadınlar, sitolojik izleme grubuna atanan kadınlara göre, bilgi ve destekle ilgili daha düşük memnuniyet düzeylerine sahipti.

Düşük dereceli sitoloji sonucu nedeniyle kolposkopiye yönlendirilen ve 30 ay boyunca izlenen 20-59 yaşlarındaki 1555 kadınla yapılan bir çalışmada, kadınların %40'ı takip sırasında bir veya daha fazla zaman diliminde servikal kanser hakkında kaygı duymuş, %26'sı cinsel ilişki hakkında kaygı duymuş, %24'ü gelecekteki doğurganlıkları hakkında kaygı duymuş ve %60'ı genel sağlıkları hakkında kaygı duymuştur (Sharp ve ark., 125).

HPV testinin, servikal tarama kapsamında birincil test olarak psikososyal etkilerini inceleyen ilk çalışma, Birleşik Krallık'ta, HPV testi ve sitoloji testi yapılan 271 kadın (ortalama yaş 32) üzerinde gerçekleştirilmiştir (McCaffery ve ark., 126). Anksiyete, STAI-6'nın kısa formu (Marteau & Bekker, 127) ile ölçülmüş ve distress (sıkıntı) ise Servikal Tarama Anketi (CSQ; Wardle ve ark., 116) ile değerlendirilmiştir; sonuçlar 1 ay içinde toplanmıştır. Normal sitolojisi olan kadınlar arasında, HPV pozitif kadınlarda anksiyete ve distress seviyeleri, HPV negatif kadınlara göre daha yüksekti. Benzer bir pattern, anormal veya tatmin edici olmayan sitolojisi olan kadınlarda da gözlemlenmiş ancak tahminlerin varyansı yüksek olmuştur çünkü gruptaki kadın sayısı yalnızca 40'tır. Ayrıca, HPV pozitif kadınlar, HPV negatif kadınlara göre mevcut partnerleri ve önceki ile gelecekteki partnerleri hakkında daha kötü hissettiklerini belirtmişlerdir. Bu etki, normal sitolojisi olan kadınlar ve anormal veya tatmin edici olmayan sitolojisi olan kadınlar arasında benzer olmuştur.

Normal sitolojisi olan kadınlardaki psikososyal sonuçlar, Birleşik Krallık'ta yapılan ARTISTIC denemesinin bir alt çalışmasında da ölçülmüştür (Kitchener ve ark., 128, 129). ARTISTIC denemesine dahil edilen normal veya hafif anormal sitolojisi olan kadınlar, ya HPV testi açıklanmış sitoloji ile ya da HPV testi gizli tutularak sitolojiye göre rastgele gruplara ayrılmışlardır. HPV testi açıklanan grup, HPV test sonuçlarını temel sitoloji sonuçlarıyla birlikte alırken, HPV testi gizlenen grup yalnızca sitoloji sonucu hakkında bilgilendirilmiştir. Anksiyete, distress ve cinsel tatmin, yaklaşık 2 hafta sonra 705 katılımcıda değerlendirilmiştir. Anksiyete, STAI-6 ile ölçülmüş, distress GHQ (Bridges & Goldberg, 130) ile ve cinsel tatmin ise Cinsel Değerlendirme Ölçeği (Garratt ve ark., 131) ile ölçülmüştür. HPV testi sonuçlarını bilen (açıklanan grup) ve sitoloji negatif olan kadınlarla yapılan analizde, HPV pozitif kadınlarda anksiyete ve distress seviyelerinin, HPV negatif kadınlara

göre daha yüksek olduğu (HPV pozitif %41 vs. HPV negatif %29; OR, 1.70; %95 CI, 1.33–2.17) gözlemlenmiştir. Ancak, açıklanan grup ile gizli grup arasında anksiyete veya distress düzeylerinin daha yüksek olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır (OR, 0.99; %95 CI, 0.81–1.21). Normal sitolojisi olan HPV pozitif kadınlarda, normal sitolojisi olan ve HPV testi sonucu açıklanmayan kadınlarla karşılaştırıldığında Cinsel Değerlendirme Ölçeği'nde %7'lik anlamlı bir fark gözlemlenmiştir.

Norveç'teki birincil HPV taraması ile sitoloji taramasının karşılaştırıldığı bir rastgele uygulama çalışmasında, 1007 tarama yapılan kadın üzerinde anksiyete ve depresyon, Hasta Sağlığı Anketi-4 (PHQ-4) (Kroenke ve ark., 132) ile ölçülmüştür (121). Katılımcılar, ya her 5 yılda bir HPV testi yapılacak şekilde (HPV pozitif ise ardından sitoloji yapılacak) ya da her 3 yılda bir sitoloji testi yapılacak şekilde rastgele belirlenmiştir (düşük dereceli sitoloji tespit edilirse ardından HPV testi yapılacaktır). Sitoloji ile taranan kadınlarla karşılaştırıldığında, HPV testi ile taranan kadınların, hafif, orta veya şiddetli anksiyete ve depresyon düzeylerine sahip olma olasılıkları daha yüksek değildi. Ayrıca, HPV pozitif ve normal sitolojisi olan kadınlarla, sitoloji grubundaki normal sitolojisi olan kadınlar arasında anksiyete ve depresyon düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. [Norveç'teki bu çalışmadaki psikososyal sonuçlar üzerindeki etkinin olmamasının bir açıklaması, kadınların anketi son tarama sonuçlarını aldıktan 4 ay ila 2 yıl sonra yanıtlamış olmaları olabilir ve anksiyete ve depresyon düzeylerindeki yükselmeler geçici olabilir, bu nedenle düzeyler normal hale gelmiş olabilir. Ayrıca, katılımcılar arasında anksiyete ve depresyon seviyelerinde belirgin bir varyasyon gözlemlenmiştir, bazı katılımcılar orta veya şiddetli anksiyete ve depresyon seviyeleri göstermiştir.]

Arrossi ve ark. (133) tarafından orta gelirli bir bölgede uygulanan birincil HPV taramasının psikososyal zararlarının envanteri yapılmıştır. Arjantin'in Jujuy bölgesindeki birincil HPV tarama programına katılan 163 HPV pozitif kadında, psikososyal etki, Latin Amerika kadınları için tasarlanıp geçerliği sağlanan Psycho-Estampa Ölçeği ile ölçülmüştür. Psycho-Estampa Ölçeği, beş alandan oluşur: (i) cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon taşıyor olma ile ilgili duygusal alan; (ii) cinsel ilişkilerde tutum ve pratik ile ilgili cinsellik alanı; (iii) bilgi belirsizliği alanı; (iv) aile üyeleri üzerindeki etki ile ilgili alan; ve (v) HPV, kanser ve tedavi ile ilgili endişeler

alanı. Çalışma popülasyonunda, en yüksek seviyeler, HPV, kanser ve tedavi ile ilgili endişelerle ilgili alanda gözlemlenmiş, ancak diğer alanlarda da yükselmeler gözlemlenmiştir. Anormal sitolojisi olan kadınlarda, normal sitolojisi olan kadınlara göre daha yüksek puanlar elde edilmiştir.

Çalışmada kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvuran ve smear testi sonucu ASCUS olarak sonuçlanan 21-65 yaş arası (ortalama 40 yaş) 130 kadın ile kontrol grubu olarak smear sonucu negatif olan 21-65 yaş arası (ortalama 41 yaş) 130 kadın dahil edilmiştir. ASCUS grubunun ortalama Beck Anksiyete Ölçeği skoru 10,8 olarak bulunurken kontrol grubunun ortalama 10,2 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında BECK Anksiyete Ölçeği skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.511$). Bu durum kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvuran hastaların smear sonucundan bağımsız olmak üzere tüm hastaların tetkik, tedavi ve takip sürecinin bu durum göz önünde bulundurularak planlanması gerekliliğini vurgulamaktadır. Ancak smear ASCUS ve smear negatif gruplarda BECK anksiyete skoruna göre hesaplanan Anksiyete düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.008$).

Yaş gruplarına göre bakılacak olursa, en yüksek anksiyete skoru ortalaması araştırma grubunda ortalama 14,3 puanla 50-59 yaş arasında, kontrol grubunda ise 11,13 puan ortalama ile 30-39 yaş arasında tespit edilmiştir. Araştırma grubunun %50'si Beck Anksiyete Ölçeği'ne göre hiç anksiyete belirtisi göstermemişken, %24'ünde hafif düzeyde anksiyete, %14'ünde orta düzeyde anksiyete, %10'unda yüksek düzeyde anksiyete tespit edilmiştir. Bu oranlar kontrol grubu için %42 hiç, %32 hafif düzey, %23'ü orta düzey, %2'si yüksek düzey olarak hesaplanmıştır.

Araştırmada ayrıca smear sonucu ASCUS olarak sonuçlanan 83 hastanın HPV DNA analizi sonuçları incelenmiştir. 83 hastanın %53,6'sı HPV Negatif, %19,5'i düşük riskli HPV tipleri pozitif, %26,8'i yüksek riskli HPV tipleri pozitif saptanmıştır. Bu sonuçlar ile smear sonucu ASCUS olarak raporlanan hastalara literatür verilerine uygun olarak HPV DNA analizi önermenin önemi ortaya konmuştur. Smear sonucu ASCUS olan ve HPV DNA analizi yapılan hastalardan HPV Negatif olan grubun BECK Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması 9,73, serviks kanseri için düşük riskli HPV tipleri pozitif olan grubun BECK Anksiyete Ölçeği

skoru ortalaması 9,81, serviks kanseri için yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan grubun BECK Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması 15,22 olarak bulunmuştur. Pozitif HPV tipinin risk seviyesi ile BECK anksiyete skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki görülmektedir (sırayla $p = 0.022$, $p = 0.019$). Serviks kanseri etiyolojisinde en önemli faktörün HPV pozitifliği olduğu göz önünde bulundurulduğunda HPV pozitif olan hastaların düzenli klinik takipte kalması büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda gösterildiği gibi serviks kanseri için yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan hastalarda anksiyete skorları düşük riskli tipler pozitif ve HPV negatif gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tespit edilen anksiyete skorlarının yüksek olması bu hastaların HPV pozitifliğinin getirdiği riskin yanında, psikolojik etkilere de maruz kaldığını göstermektedir. Bu durum göz önünde bulundurularak hastaların klinik başvurularında tarama ve takip süreci hakkında güncel veriler eşliğinde bilgilendirilmesi, hastaya anksiyete için gerekli durumlarda psikolojik destek önerilebileceğinin akılda tutulmasının hastanın takip ve tedavi devamlılığını artıracığı ve anksiyetenin yarattığı psikolojik stresin servikal karsinogenez sürecine etkisinin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvuran, smear testi sonucu ASCUS (atipik skuamöz hücreler) olarak raporlanan 130 kadın ile kontrol grubu olarak smear sonucu negatif olan 130 kadın arasında anksiyete düzeyleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, her iki grup arasında Beck Anksiyete Ölçeği skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamış olsa da ($p = 0.511$), ASCUS tanısı almış kadınların anksiyete düzeylerinin, smear testi sonucu negatif olanlara göre daha yüksek bir eğilim gösterdiği gözlemlenmiştir.

Yaş grupları açısından yapılan analizde, araştırma grubunda en yüksek anksiyete skorunun 50-59 yaş arasında, kontrol grubunda ise 30-39 yaş arasında olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, yaşın anksiyete düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu ve belirli yaş gruplarındaki kadınların daha fazla psikolojik stres yaşayabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, klinik takip ve tedavi süreçlerinde yaşa bağlı psikolojik faktörlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

HPV DNA analizi yapılan ASCUS grubunda, HPV negatif olanların anksiyete düzeylerinin daha düşük, yüksek riskli HPV tipleri pozitif olanların ise daha yüksek olduğu bulunmuştur. HPV pozitifliği ile anksiyete düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki ($p = 0.022$, $p = 0.019$) saptanmış olup, bu bulgular, HPV tiplendirmesinin yalnızca kanser riskini değerlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda hastaların psikolojik sağlığı üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, smear testi sonuçları ASCUS olan ve HPV pozitifliği bulunan hastaların, klinik takiplerinde yalnızca fiziksel sağlıkları değil, aynı zamanda psikolojik durumları da dikkate alınmalıdır. Özellikle yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan hastalarda anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, bu hastaların psikolojik destek alarak tedavi ve takip süreçlerine daha etkin bir şekilde uyum sağlamaları sağlanabilir.

Klinik uygulamalarda, HPV tiplendirmesi, anksiyete seviyelerinin değerlendirilmesi ve gerekli psikolojik desteğin sunulması, kadınların tedaviye uyumunu artırabilir ve servikal kanserin önlenmesine yönelik daha etkili bir strateji oluşturulabilir.



KAYNAKLAR

1. Papanicolaou GN (1928). New cancer diagnosis. Proceedings of the Third Race Betterment Conference, Battle Creek, Michigan, January 2–6, 1928. Battle Creek (MI), USA: Race Betterment Foundation; pp. 528–534. Available from: doi:10.3322/canjclin.23.3.174
2. Babeş A (1928). Diagnosis of cancer of the uterine cervix by smears. *Presse Med.* 36:451–4.
3. Papanicolaou GN, Traut HF (1941). The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 42:193–206. doi:10.1016/S0002-9378(16)40621-6
4. Solomon D (1989). The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12–13, 1988. *Acta Cytol.* 33(5):567–74. PMID:2781957
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660 PMID:33538338
6. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, et al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
7. Rohner E, Bütikofer L, Schmidlin K, Sengayi M, Maskew M, Giddy J, et al. (2020). Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: a multicohort study. *Int J Cancer.* 146(3):601–9. doi:10.1002/ijc.32260 PMID:31215037
8. World Cancer Report. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. Published by the International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2020.
9. Cancer Key Facts, WHO Updated 03 Şubat 2022 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
10. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018. Erişim Tarihi:18.08.2022 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>
11. Anand, P., Kunnumakara, A., Sundaram, C., Harikumar, K., Tharakan, S., Lai, O., ... Aggarwal, B. (2008). Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), 2097–2116.
12. Lagerlund, M., Hvidberg, L., Hajdarevic, S., Pedersen, A., Runesdotter, S., Vedsted, P., & Tishelman, C. (2015). Awareness of risk factors for cancer: a comparative study of Sweden and Denmark. *BMC Public Health*, 15, 1156.
13. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e180e190

14. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*.8(2):e191–203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6 PMID:31812369
15. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. (2017). The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 389(10071):847–60. doi:10.1016/S0140-6736(16)31392-7 PMID:27814965
16. Ferlay J, Colombet M, Bray F (2018). Cancer incidence in five continents, CI5plus: IARC CancerBase No. 9 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://ci5.iarc.fr/CI5plus>.
17. Dhillon PK, Yeole BB, Dikshit R, Kurkure AP, Bray F (2011). Trends in breast, ovarian and cervical cancer incidence in Mumbai, India over a 30-year period, 1976–2005: an age-period-cohort analysis. *Br J Cancer*. 105(5):723–30. doi:10.1038/bjc.2011.301 PMID:21829198
18. Vaccarella S, Franceschi S, Zaridze D, Poljak M, Veerus P, Plummer M, et al. (2016). Preventable fractions of cervical cancer via effective screening in six Baltic, central, and eastern European countries 2017–40: a population-based study. *Lancet Oncol*. 17(10):1445–52. doi:10.1016/S1470-2045(16)30275-3 PMID:27567054
19. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, Everaus H, Veerus P (2018). Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer*. 18(1):1075. doi:10.1186/s12885-0185006-1 PMID:30404606
20. Allemani C (2017). The importance of global surveillance of cancer survival for cancer control: the CONCORD programme. *Cancer Control*. 2017:19–22. Available from: <http://www.cancercontrol.info/2017-3/the-importance-of-global-surveillance-of-cancer-survival-for-cancer-control-the-concord-programme/>.
21. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al.; CONCORD Working Group (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 391(10125):1023–75. doi:10.1016/S01406736(17)33326-3 PMID:29395269
22. Perme MP, Stare J, Estève J (2012). On estimation in relative survival. *Biometrics*. 68(1):113–20. doi:10.1111/j.1541-0420.2011.01640.x PMID:21689081
23. Bruni L, Serrano B, Diaz Sanchis M, Bosch José FX, de Sanjosé Llongueras S (2016). Update of global estimates of HPV prevalence: meta-analysis of 2.4 million women with normal cytology. Presented at International Papillomavirus Conference, Sydney, Australia.
24. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2(1):16086. doi:10.1038/nrdp.2016.86 PMID:27905473
25. Schiffman M, Castle PE (2005). The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med*. 353(20): 2101–4. doi:10.1056/NEJMp058171 PMID:16291978

26. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J (2015). International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*. 476:341–4. doi:10.1016/j.virol.2014.12.028 PMID:25577151
27. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 10(4):321–2. doi:10.1016/S1470-2045(09)70096-8 PMID:19350698
28. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM (2009). Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 4(1):8. doi:10.1186/1750-9378-4-8 PMID:19486508
29. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 11(11):1048–56. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8 PMID:20952254
30. Guan P, Clifford GM, Franceschi S (2013). Human papillomavirus types in glandular lesions of the cervix: a meta-analysis of published studies. *Int J Cancer*. 132(1):24850. doi:10.1002/ijc.27663 PMID:22684765
31. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. (2020). A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 22:100293. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100293 PMID:32510043
32. Doorbar J, Griffin H (2019). Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Res*. 7:176–9. doi:10.1016/j.pvr.2019.04.005 PMID:30974183
33. Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodríguez AC, Bratti MC, et al. (2006). Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res*. 66(2):121824. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3066 PMID:16424061
34. Campos NG, Demarco M, Bruni L, Desai KT, Gage JC, Adebamowo SN, et al. (2021). A proposed new generation of evidence-based microsimulation models to inform global control of cervical cancer. *Prev Med*. 144:106438. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106438 PMID:33678235
35. Zahreddine M, Mayrand MH, Therrien C, Trevisan A, Dagenais C, Monnier P, et al. (2020). Antibodies to human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: vertical transmission and clearance in children up to two years of age. *EClinicalMedicine*. 21:100334. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100334 PMID:32382718
36. Malagón T, Louvanto K, Wissing M, Burchell AN, Tellier PP, El-Zein M, et al. (2019). Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of human papillomaviruses between

- male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 19(3):317–26. doi:10.1016/S1473-3099(18)30655-8 PMID:30745276
37. Kjaer SK, Dahl C, Engholm G, Bock JE, Lynge E, Jensen OM (1992). Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. II. Role of sexual activity, reproductive factors, and venereal infections. *Cancer Causes Control.* 3(4):339–48. doi:10.1007/BF00146887 PMID:1617121
 38. González P, Hildesheim A, Rodríguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, et al. (2010). Behavioral/ lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(12):3044–54. doi:10.1158/1055-9965.EPI10-0645 PMID:20952561
 39. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 338(7):423–8. doi:10.1056/NEJM199802123380703 PMID:9459645
 40. Maucourt-Boulch D, Plummer M, Castle PE, Demuth F, Safaeian M, Wheeler CM, et al. (2010). Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer.* 126(3):684–91. doi:10.1002/ijc.24752 PMID:19609952
 41. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM; ALTS Group (2007). A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 195(11):1582–9. doi:10.1086/516784 PMID:17471427
 42. Doorbar J (2018). Host control of human papillomavirus infection and disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 47:27–41. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.001 PMID:28919159
 43. Schiffman M, Castle PE (2005). The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med.* 353(20): 2101–4. doi:10.1056/NEJMp058171 PMID:16291978
 44. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. (2010). Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 102(5):315–24. doi:10.1093/jnci/djq001 PMID:20157096
 45. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al.; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee (2020). 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. [Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020 24(4):427] *J Low Genit Tract Dis.* 24(2):102–31. doi:10.1097/LGT.0000000000000525 PMID:32243307
 46. Role of Immunity and Vaginal Microbiome in Clearance and Persistence of Human Papillomavirus Infection doi: 10.3389/fcimb.2022.927131
 47. Richart RM (1967). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 10(4):748–84. doi:10.1097/00003081-196712000-00002 PMID:4172733

48. Ostör AG (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 12(2):186–92. doi:10.1097/00004347-199304000-00018 PMID:8463044
49. Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turan M, Benedet JL, Follen M, MacAulay C (2005). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 49(4):405–15. doi:10.1159/000326174 PMID: 16124170
50. Tabbara S, Saleh AD, Andersen WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP (1992). The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: histologic, cytologic, and viral correlates. *Obstet Gynecol.* 79(3):338–46. doi:10.1097/00006250-199203000-00003 PMID:1738511
51. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 285(11):1500–5. doi:10.1001/jama.285.11.1500 PMID:11255427
52. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al.; Members of LAST Project Work Groups (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. [Erratum in: *Arch Pathol Lab Med.* 2013 137(6):738] *Arch Pathol Lab Med.* 136(10):1266–97. doi:10.5858/arpa.LGT200570 PMID:22742517
53. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors (2014). WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
54. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). Female genital tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (WHO Classification of Tumours series, Vol.4). Available from: <https://publications.iarc.fr/592>.
55. Castle PE, Adcock R, Cuzick J, Wentzensen N, Torrez- Martinez NE, Torres SM, et al.; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee; p16 IHC Study Panel (2020). Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology. *Arch Pathol Lab Med.* 144(6):725–34. doi:10.5858/arpa.20190241-OA PMID:31718233
56. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 11(11):1048–56. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8 PMID:20952254
57. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. (2015). HPV-negative carcinosarcoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG.* 122(1):119–27. doi:10.1111/1471-0528.13071 PMID:25229645

58. Nicolás I, Marimon L, Barnadas E, Saco A, Rodríguez- Carunchio L, Fusté P, et al. (2019). HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol.* 32(8):1189– 96. doi:10.1038/s41379-019-0249-1 PMID:30911077
59. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. (2018). International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol.* 42(2):214– 26. doi:10.1097/PAS.0000000000000986 PMID:29135516
60. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA (2019). Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch.* 475(5):537–49. doi:10.1007/s00428-019-02601-0 PMID:31209635
61. Castle PE, Pierz A, Stoler MH (2018). A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol.* 148(2):422–9. doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.001 PMID:29248196
62. Gibbs J, Mei S, Economos K, Lee YC, Kanis MJ (2019). Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 221(1):53.e1–6. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.052 PMID:30849352
63. Burghardt E (1970). The histomorphologic criteria of beginning stromal invasion in the squamous cell carcinoma of the cervix. *Minerva Ginecol.* 22(23):1142–7. PMID:4930076
64. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors (2008a). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
65. Mitchell HS (2001). Longitudinal analysis of histologic high-grade disease after negative cervical cytology according to endocervical status. *Cancer.* 93(4):237–40. doi:10.1002/cncr.9035 PMID:11507695
66. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. (2008). Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 9(5):425–34. doi:10.1016/S1470-2045(08)701037 PMID:18407790
67. Sultana F, English DR, Simpson JA, Canfell K, Gertig DM, Saville M (2014). High-grade cervical abnormalities and cervical cancer in women following a negative Pap smear with and without an endocervical component: a cohort study with 10 years of follow-up. *Int J Cancer.* 135(5):1213–9. doi:10.1002/ijc.28756 PMID:24488882
68. National Institute for Health and Clinical Excellence (2003). Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening: technology appraisal guidance. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA69>.
69. McDonald P, Herity B, Johnson Z, O’Kelly F (2001). Views of Irish general practitioners on screening for cervical cancer. *Ir J Med Sci.* 170(3):186–8. doi:10.1007/BF03173887 PMID:12120972

70. Idestrom M, Milsom I, Andersson-Ellstrom A (2007). The cervical cancer screening program from a midwife's perspective. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86(6):742–8. doi:10.1080/00016340701371272 PMID:17520410
71. Yabroff KR, Saraiya M, Meissner HI, Haggstrom DA, Wideroff L, Yuan G, et al. (2009). Specialty differences in primary care physician reports of Papanicolaou test screening practices: a national survey, 2006 to 2007. *Ann Intern Med.* 151(9):602–11. doi:10.7326/0003-4819-151-9200911030-00005 PMID:19884621
72. Cooper CP, Saraiya M (2014). Opting out of cervical cancer screening: physicians who do not perform Pap tests. *Am J Prev Med.* 47(3):315–9. doi:10.1016/j.amepre.2014.04.018 PMID:24953518
73. IARC (2005). Cervix cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev.* 10:1–302. Available from: <https://publications.iarc.fr/380>.
74. Somrak TM, Sorensen K, Abdul-Karim F (1990). Pap smear: collection, handling and quality assurance. Chicago (IL), USA: ASCP Press.
75. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr (2006). Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer.* 118(4):957–62. doi:10.1002/ijc.21434 PMID:16152600
76. Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, Massuger LFAG, Vedder JEM, Beijers-Broos A, et al. (2009). Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. [Erratum in: JAMA. 2009 302(21):2322] *JAMA.* 302(16):1757–64. doi:10.1001/jama.2009.1569 PMID:19861667
77. Payne N, Chilcott J, McGoogan E (2000). Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess.* 4(18):1–73. doi:10.3310/hta4180 PMID:10932023
78. Thrall MJ (2019). Automated screening of Papanicolaou tests: a review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 47(1):20–7. doi:10.1002/dc.23931 PMID:29603675
79. Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Group (2001). Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 93(4):293–9. doi:10.1093/jnci/93.4.293 PMID:11181776
80. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance–Low-grade Squamous Intra-epithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 285(11):1500–5. doi:10.1001/jama.285.11.1500 PMID:11255427
81. Ronco G, Montanari G, Confortini M, Parisio F, Berardengo E, Delpiano AM, et al. (2003). Effect of circulation and discussion of cervical smears on agreement between laboratories. *Cytopathology.* 14(3):115–20. doi:10.1046/j.1365-2303.2003.00035.x PMID:12828719

82. Sherman ME, Dasgupta A, Schiffman M, Nayar R, Solomon D (2007). The Bethesda Interobserver Reproducibility Study (BIRST): a web-based assessment of the Bethesda 2001 System for classifying cervical cytology. *Cancer*. 111(1):15–25. doi:10.1002/cncr.22423 PMID:17186503
83. Kurtycz DFI, Staats PN, Chute DJ, Russell D, Pavelec D, Monaco SE, et al. (2017). Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *J Am Soc Cytopathol*. 6(4):131–44. doi:10.1016/j.jasc.2017.03.003 PMID:31043266
84. von Knebel Doeberitz M, Rittmüller C, zur Hausen H, Dürst M (1992). Inhibition of tumorigenicity of cervical cancer cells in nude mice by HPV E6-E7 anti-sense RNA. *Int J Cancer*. 51(5):831–4. doi:10.1002/ijc.2910510527 PMID:1319412
85. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group (2011). p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Papanicolaou Cytology study. *Cancer Cytopathol*. 119(3):158–66. doi:10.1002/cncy.20140 PMID:21442767
86. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. (2001). Overexpression of p16^{INK4A} as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. 92(2):276–84. doi:10.1002/ijc.1174 PMID:11291057
87. Moriarty AT, Schwartz MR, Eversole G, Means M, Clayton A, Souers R, et al. Human papillomavirus testing and reporting rates: Practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in gynecologic cytology in 2006. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1290–4.
88. Nayar R, Wilbur D. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2015 Softcover ISBN 978-3319-11073-8
89. CytoJournal açık erişim. Chivukula M, Shidham VB. Cytojournal 2006;3:14.
90. Cvitanović H, Milošević M, Bukvić-Bešlić I, Lugović-Mihić L: Determination of psychological stress, serum immune parameters, and cortisol levels in patients with human papilloma virus. *Clin Ther* 2020;42:783- 799.
91. Lu D: The role of psychological stress in cervical and prostate carcinogenesis [PhD Thesis]. Stockholm, Sweden, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics Karolinska Institutet, 2017.
92. Lu D, Sundström K, Sparén P, Fall K, Sjölander A, Dillner J, Helm NY, Adami HO, Valdimarsdóttir U, Fang F: Bereavement is associated with an increased risk of HPV Infection and cervical cancer: an epidemiological study in Sweden. *Cancer Res* 2016;76:643-651.
93. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Yenilenmiş Onbirinci Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011, 448-512
94. Köroğlu, E. DSM-IV-TR tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.

95. Halbreich U. Anxiety disorders in women: a developmental and lifecycle perspective. *Depression and Anxiety* 2003; 17:107- 110
96. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC , Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:355-64
97. Garyfallos G, Adamopoulou A, Karastergiou A, Voikli M, Milis V, Donias S, Giouzevas J, Parashos A. Psychiatric comorbidity in Greek patients with generalized anxiety disorder. *Psychopathology* 1999; 32:308-18.
98. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age of onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:593-602.
99. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964; 5:397-408
100. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, American Psychiatric Association, Washington DC, 1980
101. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., American Psychiatric Association, Washington DC, 1994
102. Brown TA, Barlow DH, Liebowitz MR. The empirical basis of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1272- 1280
103. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology* 1988; 56:893.
104. Mustafa U, Sahin Nesrin H, Husnu E. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1998; 12: 163-172.
105. <http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm5/online-assessment-measures>.
106. Ulusoy M, Şahin N, Erkman H. Turkish version of the beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cognitive Psychotherapy: Int Quaterly*, 1998;12: 28-35.
107. Korfage IJ, van Ballegooijen M, Wauben B, Looman CWN, Habbema JDF, Essink-Bot ML (2012). Having a Pap smear, quality of life before and after cervical screening: a questionnaire study. *BJOG*. 119(8):936–44. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03344.x PMID:22568482
108. Larsen M, Oldeide CC, Malterud K (1997). Not so bad after all... Women's experiences of pelvic examinations. *Fam Pract*. 14(2):148–52. doi:10.1093/fampra/14.2.148 PMID:9137954
109. Yanikkerem E, Özdemir M, Bingol H, Tatar A, Karadeniz G (2009). Women's attitudes and expectations regarding gynaecological examination. *Midwifery*. 25(5):500–8. doi:10.1016/j.midw.2007.08.006 PMID:18086509
110. Norrell LL, Kuppermann M, Moghadassi MN, Sawaya GF (2017). Women's beliefs about the purpose and value of routine pelvic examinations. *Am J Obstet Gynecol*. 217(1):86.e1–6. doi:10.1016/j.ajog.2016.12.031 PMID:28040449

111. Taylor VM, Yasui Y, Burke N, Nguyen T, Acorda E, Thai H, et al. (2004). Pap testing adherence among Vietnamese American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13(4):613–9. PMID:15066927
112. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, et al. (2016). Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 293(2):391–8. doi:10.1007/s00404-015-3821-z PMID:26202136
113. Freijomil-Vázquez C, Gastaldo D, Coronado C, Movilla- Fernández MJ (2019). Health care informational challenges for women diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 19(1):112. doi:10.1186/s12905-019-0811-5 PMID:31477083
114. French DP, Maissi E, Marteau TM (2004). Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer.* 91(11):1887–92. doi:10.1038/sj.bjc.6602224 PMID:15534608
115. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A (2004). Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ.* 328(7451):1293. doi:10.1136/bmj.328.7451.1293 PMID:15166066
116. Wardle J, Pernet A, Stephens D (1995). Psychological consequences of positive results in cervical cancer screening. *Psychol Health.* 10(3):185–94. doi:10.1080/08870449508401948
117. Idestrom M, Milsom I, Andersson-Ellstrom A (2003). Women's experience of coping with a positive Pap smear: a register-based study of women with two consecutive Pap smears reported as CIN 1. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 82(8):756–61. doi:10.1034/j.1600-0412.2003.00165.x PMID:12848648
118. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al.; TOMBOLA group (2006). Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer.* 94(9):1253–62. doi:10.1038/sj.bjc.6603086 PMID:16622462
119. Pirotta M, Ung L, Stein A, Conway EL, Mast TC, Fairley CK, et al. (2009). The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. *Sex Transm Infect.* 85(7):508–13. doi:10.1136/sti.2009.037028 PMID:19703844
120. Korfage IJ, van Ballegooijen M, Huvneers H, Essink-Bot ML (2010). Anxiety and borderline Pap smear results. *Eur J Cancer.* 46(1):134–41. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.003 PMID:19683428
121. Andreassen T, Hansen BT, Engesaeter B, Hashim D, Støer NC, Tropé A, et al. (2019). Psychological effect of cervical cancer screening when changing primary screening method from cytology to high-risk human papilloma virus testing. *Int J Cancer.* 145(1):29–39. doi:10.1002/ijc.32067 PMID:30549273

122. Lee Mortensen G, Adeler AL (2010). Qualitative study of women's anxiety and information needs after a diagnosis of cervical dysplasia. *J Public Health*. 18(5):473–82. doi:10.1007/s10389-010-0330-1 PMID:21151479
123. Kitchener HC, Burns S, Nelson L, Myers AJ, Fletcher I, Desai M, et al. (2004). A randomised controlled trial of cytological surveillance versus patient choice between surveillance and colposcopy in managing mildly abnormal cervical smears. *BJOG*. 111(1):63–70. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.00007.x PMID:14687054
124. Fielding S, Rothnie K, Gray NM, Little J, Cruickshank ME, Neal K, et al.; TOMBOLA group (2017). Psycho-social morbidity in women with abnormal cervical cytology managed by cytological surveillance or initial colposcopy: longitudinal analysis from the TOMBOLA randomised trial. *Psychooncology*. 26(4):476–83. doi:10.1002/pon.4163 PMID:27297097
125. Sharp L, Cotton SC, Cruickshank ME, Gray NM, Neal K, Rothnie K, et al.; TOMBOLA Group (2015). Long-term worries after colposcopy: which women are at increased risk? *Womens Health Issues*. 25(5):517–27. doi:10.1016/j.whi.2015.04.002 PMID:26051021
126. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J (2004). Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG*. 111(12):1437–43. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00279.x PMID:15663132
127. Marteau TM, Bekker H (1992). The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol*. 31(3):301–6. doi:10.1111/j.2044-8260.1992.tb00997.x PMID:1393159
128. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P (2008). The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening – a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. 18(4):743–8. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.01113.x PMID:17944916
129. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. (2009a). HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 10(7):672–82. doi:10.1016/S1470-2045(09)70156-1 PMID:19540162
130. Bridges KW, Goldberg DP (1986). The validation of the GHQ-28 and the use of the MMSE in neurological in-patients. *Br J Psychiatry*. 148(5):548–53. doi:10.1192/bjp.148.5.548 PMID:3779225
131. Garratt AM, Torgerson DJ, Wyness J, Hall MH, Reid DM (1995). Measuring sexual functioning in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol*. 102(4):311–6. doi:10.1111/j.1471-0528.1995.tb09138.x PMID:7612515
132. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B (2009). An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics*. 50(6):613–21. PMID:19996233
133. Arrossi S, Almonte M, Herrero R, Gago J, Sánchez Antelo V, Szwarc L, et al. (2020). Psycho-social impact of positive human papillomavirus testing in Jujuy, Argentina results

from the Psycho-Estampa study. *Prev Med Rep.* 18:101070.

doi:10.1016/j.pmedr.2020.101070 PMID:32257775

134. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 105(2):107–8. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.009 PMID:19342051
135. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R (2018). Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 143(Suppl 2):22–36. doi:10.1002/ijgo.12611 PMID:30306584
136. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. (2019). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 145(1):129–35. doi:10.1002/ijgo.12749 PMID:30656645

