

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Svetlana R. Popovac

**PSIHOLOŠKE PROMENE U ŽENA INFICIRANIH
HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2016. god.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Svetlana R. Popovac

**PSYCHOLOGICAL CHANGES IN WOMEN
INFECTED WITH
HUMAN PAPILLOMAVIRUS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2016

MENTOR: Prof.dr Ljiljana Marković Denić

KOMENTOR: Prof.dr Vesna Kesić

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Rajka Argirović
2. Prof. dr Radomir Živadinović
3. Doc. dr Nataša Maksimović

Na početku, želim da se od srca zahvalim:

Mentoru, prof. dr Ljiljani Marković Denić na dragocenoj i velikoj pomoći tokom izrade teze bez čije pomoći ova teza ne bi bila završena

Komentoru, prof.dr Vesni Kesić, na dragocenoj i velikoj pomoći

Dr Oliveri Đurić, na dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka

Direktoru klinike, mojim kolegama, medicinskim sestrama i laborantima na klinici GAK Narodni Front

Poštovanim ispitanicama, koje su uzele učešće u istraživanju

Porodici i prijateljima koji su me sve vreme podržavali

REZIME

Uvod. Cilj doktorske disertacije je da sagleda psihološke promene žena nakon saznanja da je rezultat citološkog brisa atipičan i da je potrebno testiranje na prisustvo HPV-a. S obzirom da je HPV infekcija najčešća kod žena reproduktivnog perioda, sagledavanje anksioznosti žena koje su upućene na dodatni ginekološki pregled (kolposkopski i citološki) je od posebnog značaja. Pored toga sagledan je i uticaj nivoa znanja o HPV infekciji na anksioznost žena, kao i promene u kvalitetu života posle dobijanja atipičnog rezultata.

Metod. Procena psihološkog uticaja dijagnostikovanja HPV infekcije ispitana je u prospektivnoj kohortnoj studiji otvorenog tipa. Prospektivna kohortna studija je obuhvatila 324 ispitanice, kod kojih je ustanovljen abnormalni PAP nalaz na nivou primarne zdravstvene zaštite i koje su upućene u GAK "Narodni front" radi kolposkopskog i citološkog pregleda. Procena anksioznosti i kvaliteta života žena pri saznanju o bolesti vršena je uz pomoć upitnika.

Rezultati. U proceni psihološkog stanja pacijentkinja pre same citologije i kolposkopije, nije uočena značajna razlika u nivou zabrinutosti u vezi sa rezultatima testa (4.09 vs. 4.22, $p=0,628$) kao ni u nivou zabrinutosti u vezi sa nastankom karcinoma grlića materice (3.99 vs. 4.14, $p=0,517$), procenjenih pomoću Likertove skale. Međutim, značajno viši stepen anksioznosti (3,83 (7,45) vs. 6,13(9,00), $p=0,008$), veći psihološki distress (1,36 (2,50) vs. 1,93(2,79), $p=0,017$) i lošiji kvalitet života procenjen EQ-5D VAS skalom (77.35 ± 15.63 vs. 81.14 ± 16.07 , $p=0.020$) uočeni su kod žena sa pozitivnim rezultatima testa. Nakon druge procene psihološkog stanja pacijentkinja (nakon sprovođenja citologije i kolposkopije) jedino je anksioznost dostigla graničnu statističku značajnost nakon korigovanja za starost i razlike u bazičnim psihološkim parametrima ($p=0,053$). Samo 144 (44,4%) žena je čulo za HPV. Mlađe žene i one sa višim obrazovanjem pokazale su bolje znanje o HPV infekciji ($r=-0,113$, $p=0,048$ and $r=0,145$, $p=0,012$). Što se tiče psiholoških parametara, stepen znanja o HPV infekciji značajno je korelirao sa višim stepenom zabrinutosti vezane za rezultate citologije i kolposkopije ($r=0,154$, $p=0,006$), anksioznošću ($r=0,207$, $p<0,001$), psihološkim distressom ($r=-0,173$, $p=0,002$) i kvalitetom života ($r=-0,153$, $p=0,006$).

Zaključak. Edukacija i uvođenje organizovanog skrining programa smanjuje nivo anksioznosti i poboljšava kvalitet života kod žena.

Ključne reči: karcinom grlića materice, skrining, kolposkopija, PAP nalaz, anksioznost, kvalitet života

ABSTRACT

Introduction. The aim of the doctoral dissertation is to examine the psychological change after knowing that the result of cytological smears are atypical and need to test for the presence of HPV. Given that HPV infection is most common in women of reproductive period, seeing the anxiety of women who were referred for additional gynecological examination (colposcopy and cytology) is of particular importance. In addition and the impact of the level of knowledge about HPV infection in the anxiety of women is reviewed, as well as changes in quality of life after receiving atypical results.

Method. Assessment of the psychological impact of diagnosis of HPV infection was studied in an open prospective cohort study. The study included 324 respondents who received abnormal PAP findings at primary health care level and referred to the GAK "Narodni Front" for colposcopic and cytologic examination. Assessment of participants' anxiety, quality of life and knowledge about the disease were carried out by the means of questionnaires.

Results. At the pre-procedural assessment, there was no significant difference in the concern about test results (4.09 vs. 4.22, $p=0,628$) and the perceived risk of developing cervical cancer (3.99 vs.4.14, $p=0,517$) using self-assessment by Likart scales. However, women with abnormal test results reported significantly higher level of anxiety (3,83 (7,45) vs.6,13(9,00), $p=0,008$), worse general health 1,36 (2,50) vs. 1,93 (2,79), $p=0,017$) and poorer quality of life assessed by EQ-5DVAS score (77.35 ± 15.63 vs. 81.14 ± 16.07 , $p=0.020$) than women with normal results. At the post-procedural assessment, only anxiety reached marginal significance after adjustment for age and baseline psychological differences ($p=0,053$). Only 144 (44,4%) of women have heard of HPV. Younger and more educated women showed better knowledge about HPV infection ($r=-0,113$, $p=0,048$ and $r=0,145$, $p=0,012$). Regarding the psychological parameters, level of knowledge about HPV infection significantly correlated with higher degree of concern about results of cytology and colposcopy ($r=0,154$, $p=0,006$), anxiety ($r=0,207$, $p<0,001$), psychological distress ($r=-0,173$, $p=0,002$) and quality of life ($r = -0,153$, $p=0,006$) before the gynecological examination.

Conclusion. Education and the introduction of an organized screening program could reduce the level of anxiety and improves quality of life in women.

Key words: cervical carcinoma, screening, colposcopy, PAP smear, anxiety, quality of life

SADRŽAJ

1.	UVOD	8
1.1	Humani papiloma virusi	9
1.2	Infekcije prouzrokovane Humanim papiloma virusima	13
1.3	Faktori rizika za nastanak premalignih i malignih promena grlića materice	23
1.4	Učestalost karcinoma grlića materice	24
1.5	Prevenција	32
1.6	Psihološke posledice pozitivnog citološkog i kolposkopskog nalaza	38
1.7	Psihološke posledice testiranja žena na HPV infekcije	41
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	44
3.	MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA	46
3.1	Tip studije	47
3.2	Ispitanici	47
3.3	Upitnici	48
3.4	Statistička analiza	52
4.	REZULTATI	53
4.1	Deskripcija populacije	54
4.2	Sociodemografske karakteristike pacijentkinja	55
4.3	Karakteristike vezane za ginekološko-akušersku anamnezu pacijentkinja	56
4.4	Znanje pacijentkinja vezano za nastanak HPV infekcije i karcinoma grlića materice	58
4.5	Rezultati ginekoloških pregleda i testiranje pacijentkinja	65
4.5.1	Rezultati kolposkopije i citologije	65
4.5.2	Rezultati histopatoloških pregleda	67
4.6	Učestalost HPV infekcije	68
4.7	Psihološki uticaj ginekoloških pregleda i testova	68
4.7.1	Psihološki uticaj kolposkopije i citologije	70
4.7.2	Psihološki uticaj HPV testiranja	74
5.	DISKUSIJA	76
6.	ZAKLJUČAK	89
7.	LITERATURA	91

1. UVOD

1.1. HUMANI PAPILOMA VIRUSI

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2012. godinu, karcinom grlića matrice je četvrti najčešći maligni tumor žena u svetu, sa oko 527.600 novodijagnostikovanih slučajeva. Postoji velika razlika u njegovoj distribuciji u svetu, tj. najviše stope incidencije se beleže u centralnoj i južnoj Americi i subsaharskoj Africi, a najniže na srednjem istoku, u severnoj Americi, Australiji, Novom Zelandu, Kini i nekim zemljama zapadne Evrope, [1]. U Evropi, prosečna stopa incidencije iznosila je 10,6 na 100.000 stanovnika. Standardizovane stope kako incidencije, tako i mortaliteta više su u zemljama centralne i istočne Evrope, kao i zemljama bivšeg Sovjetskog saveza, nego u zemljama zapadne Evrope, [2]. Karcinom grlića materice predstavlja značajan javnozdravstveni problem i kod novih članica koje su pridružene zemljama Evropske Unije, [3-5].

Ovakva velika razlika u učestalosti stopa incidencije se može objasniti dostupnošću skrining testa za rano otkrivanje oboljenja i uklanjanje prekanceroznih lezija, ali i prevalencijom humanog papiloma virusa (HPV). HPV predstavlja neophodni, ali ne i dovoljni uslov za nastanak karcinoma grlića materice, [6].

Uvođenje skrining programa testiranjem žena PAP testom je dovelo do značajnog smanjenja incidencije karcinoma grlića materice žena u Evropi, [7,8].

Osnovni cilj skrininga karcinoma grlića materice je rano otkrivanje premalignih lezija kao i rano otkrivanje invazivnog karcinoma.

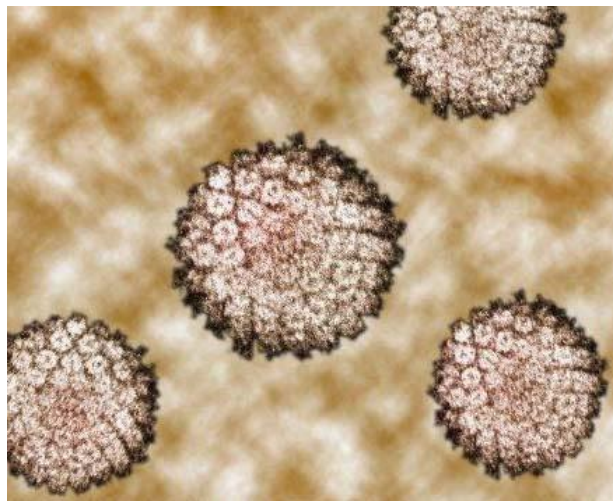
U nastanku malignih oboljenja odlučujuću ulogu imaju virusi čija je osobina da maligno transformišu ćeliju zbog čega se i nazivaju tumorski ili onkogeni virusi. Maligne promene u ćeliji koje doprinose nastanku tumora izazvane su različitim faktorima, [9].

Papanicolau i Traut su prvi naučnici koji su koristeći eksfolijativnu citologiju detektovali premaligna i maligna oboljenja grlića materice, [10].

Harald zur Hausen, nemački virusolog, 1976. godine istraživao je onkoviruse i objavio je hipotezu da su potencijalni uzročnici odgovorni za nastanak maligne bolesti grlića materice upravo humani papiloma virusi. On je 1983. i 1984. godine otkrio HPV 16 i HPV 18 u ćelijama grlića materice, a 2008. je dobio Nobelovu nagradu za ovo otkriće, [11].

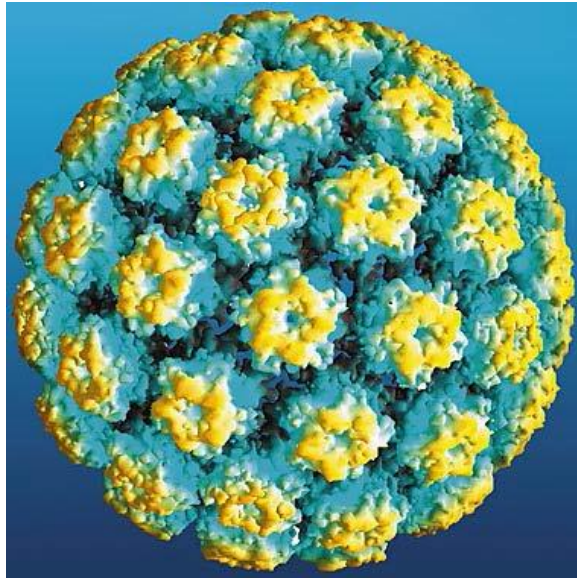
Humani papiloma virusi su epiteliotropni virusi koji inficiraju kožu i mukozne membrane i proizvode karakteristične epitelijalne proliferacije na svim mestima infekcije.

HPV su DNK virusi, pripadaju porodici Papillomaviridae i rodu Papillomavirus. Naziv papiloma virusi potiče od latinske reči *papilla*-bradavica, i grčke reči *oma*-tumor.



Slika 1: Paipilloma virusi, [11]

Virusna partikula ili virion se sastoji od spoljašnjeg proteinskog omotača sastavljenog od kapsida kubičnog oblika koji zajedno formiraju ikozaedar.



Slika 2: Paipilloma virusi-morfologija i struktura, [11]

HPV nemaju spoljni omotač i zbog toga su relativno otporni na toplotu, kiseline, etar, 70% etanol i organske rastvarače. HPV virusi su veličine 45-55nm. Proteinski omotač ili kapsid sastoji se od 72 kapsomere. U kapsidnom omotaču je genom virusa koga čini molekul cirkularne dvočlane DNK koji se sastoji od 8000 parova baza. Relativna molekulska masa genoma je 3 do 5 miliona daltona, [12].



Slika 3: Papilloma virusi-struktura genoma, [11]

Na osnovu vrste koju inficiraju i sličnosti njihovog genoma, što se određuje DNK hibridizacijom, HPV su podeljeni u tri grupe:

- mukokutani, sadrže tipove koji inficiraju kožu i epitel usne duplje,
- virusi koji dovode do epidermodisplazije verruciformis, retkog genetskog oboljenja celularnog imuniteta u kome pacijenti često dobijaju HPV udružene lezije kože koje mogu progredirati do invazivnog planocelularnog karcinoma kada se izlože suncu,
- anogenitalni, koji inficiraju anogenitalni sistem.

Anogenitalni tipovi HPV na osnovu svoje specifične udruženosti sa pojedinim tipovima lezija podeljeni su u dve grupe onkogenog rizika:

grupa virusa niskog onkogenog rizika: (HPV tipovi: 6, 11, 42, 43, 44) odgovorni su za nastanak dobroćudnih kondiloma i promena grlića materice niskog stupnja malignosti,

grupa virusa visokog onkogenog rizika: (HPV tipovi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), odgovorni su za većinu raka grlića materice i promena grlića materice srednjeg i visokog stupnja malignosti).

1.2 INFEKCIJE PROUZROKOVANE HUMANIM PAPILOMA VIRUSIMA

U svetu je izolovano oko 200 tipova HPV virusa, a oko 40 tipova se prenosi seksualnim putem i uzrokuje infekciju anogenitalnog područja. Infekcija HPV je najvažniji faktor u razvoju karcinoma grlića materice pa je opšte prihvaćeno mišljenje da nema karcinoma grlića materice bez HPV infekcije, [13,14].

HPV infekcija je prisutna u adolescentkinja i mlađih žena, [15-17].

Dugotrajna infekcija HPV je glavni uzrok cervikalne displazije, [18-20].

Najveći broj infekcija su asimptomatske i spontano prolaze, ali dugotrajne infekcije dovode do nastanka prekanceroznih promena i karcinoma grlića materice, [21].

Početakom 1970. godine epidemiološke studije su pokazale veliku ulogu seksualno-transmisivnih bolesti u nastanku karcinoma grlića materice, [22, 23].

Za prenošenje infekcije HPV je neophodan hetero ili homoseksualni kontakt sa partnerom [24]. U periodu od tri do osam nedelja seksualnog kontakta, 65% osoba dobije virus od inficiranog partnera. Kod muškaraca vreme od infekcije do ispoljavanja je 11-12 meseci, a kod žena 5-6 meseci, [25, 26].

HPV može da se prenese i neseksualnim putem. Tako je HPV-18 DNK izolovan u uzorku agresivno invazivnog adenokarcinoma uzetog kod pacijentkinje sa netaknutim himenom, koja je negirala prethodne seksualne kontakte, [27]. Poseban tip prenošenja HPV neseksualnim putem, je prisutan kod vertikalnog prenošenja infekcije sa majke na dete. Pomoću PCR-a dokazano je prisustvo HPV DNK u amnijskoj tečnosti kod 24 od 37 trudnica sa lezijama grlića materice koje su ukazivale na HPV infekciju, [28]. S obzirom da je HPV otporan na toplotu i desikaciju dokazana je retka mogućnost prenosa ove infekcije preko predmeta, tj. izlaganjem kontaminiranim materijalima i supstancama, [29].

HPV se manifestuje pojavom genitalnih bradavica u 80-90% slučajeva, zatim pojavom analnog karcinoma u 70% slučajeva, [30-33].

Većina HPV infekcije i prisustvo displazije lakog stepena bude otkrivena osam meseci nakon prvog seksualnog odnosa, [26, 34].

HPV primarno inficira ili bazalne ćelije ili primitivne ćelije nezrelog pločasto slojevitog epitela, koje liče na bazalne ćelije, ulazeći u sluzokožu ili kožu kroz mikroabrazije [35]. Lezije pokazuju ograničeni rast i tendenciju ka spontanoj regresiji. Posle ulaska virusa u epitel mogu nastati dva tipa infekcije.

Kod prvog načina infekcije virus dovodi do latentne infekcije koja se definiše kao održavanje infekcije bez stvaranja infektivnih virusa, odnosno ne dolazi do razmnožavanja virusa. U latentnoj formi infekcije virusna DNK ostaje u jedru u slobodnoj, cirkularnoj formi nazvanoj epizom. Replikacija epizomalne DNK u ovoj vrsti infekcije je povezana za replikaciju epitelijalnih ćelija i dešava se samo uz replikaciju hromozomske DNK ćelije domaćina. Zbog toga što se kompletne virusne partikule ne produkuju u latentnim infekcijama, nema karakterističnih citopatskih efekata HPV infekcije i HPV se može identifikovati primenom molekularnih metoda. Latentno inficiran epitel ne pokazuje morfološke abnormalnosti.

Drugi tip infekcije su produktivne virusne infekcije. U produktivnim infekcijama virusna DNK replikacija se dešava nezavisno od sinteze hromozomske DNK domaćina. Nezavisna replikacija viralne DNK dovodi do stvaranja velikih količina viralne DNK i dovodi do pojave infektivnih viriona. Replikacija viralne DNK se dešava uglavnom u intermedijernom i superficijalnom sloju pločasto-slojevitog epitela. Kako virusom inficirane epitelijalne ćelije sazrevaju i pomeraju se prema površini epitela, iz epitelijalnih ćelija izvedeni specifični transkriptivni faktori stimulišu stvaranje virusnog kapsida. Ovo omogućava da se stvori velika količina intaktnih viriona, i dolazi do pojave karakterističnih citopatskih efekata HPV koji se i

citološki i kolposkopski mogu detektovati u ćelijama površnog sloja inficiranog epitela, [35].

Karcinom grlića materice nastaje kroz seriju intraepitelnih promena koje se nazivaju cervikalnim intraepitelnim neoplazijama, CIN. Za ove promene u prošlosti je korišćena terminologija displazija/karcinom *in situ*. Posle uvođenja *Bethesda* citološke klasifikacije, CIN se svrstavaju u jednu od grupa skvamoznih intraepitelnih lezija, SIL, Tabela 1. SIL koja ima dva stepena L-SIL i H-SIL je proliferacija atipičnih ćelija ograničena na skvamozni epitel bilo kog dela grlića materice.

CIN može da se otkrije u ranom stadijumu citološkim pregledom (PAP test). Ukoliko se CIN na vreme otkrije daljim praćenjem promena može se sprovesti pravilno lečenje hirurškim tretmanom, konizacijom, [36].

Cilj dijagnostikovanja i stepenovanja SIL-a je izlečenje potencijalno neoplastične lezije u intraepitelnom stadijumu, pre njenog širenja u vezivno vaskularno tkivo strome grlića, [12].

CIN je prema težini podeljen u tri stepena:

- CIN 1 se smatra promenom blagog stepena, koja se u dve trećine slučajeva spontano povlači i zbog toga se označava kao L-SIL, *Low grade squamous intraepithelial lesion* -promena niskog stepena,
- CIN 2 i CIN 3 se označavaju kao H-SIL, *High grade squamous intraepithelial lesion*, jer imaju veću verovatnoću za progresiju. Na ovim osobinama promena zasniva se i klinički postupak, te se LSIL promene uglavnom prate, a HSIL promene hirurški otklanjaju.

Tabela 1. Uporedni sistem klasifikacije premalignih promena grlića materice, [14]

Displazija/Ca <i>in situ</i>	CIN	SIL
Displazija lakog stepena	CIN 1	L-SIL
Displazija srednjeg stepena	CIN 2	H-SIL
Displazija teškog stepena	CIN 3	
Karcinom <i>in situ</i>		

Ove promene se lako mogu otkriti kolposkopskim i citološkim pregledima. Osnovni zadatak kolposkopije je da identifikuje zonu transformacije i odredi da li je ona normalna ili abnormalna. Uočene promene klasifikuju se na osnovu kolposkopske terminologije koju je donela Internacionalna federacija za cervikalnu patologiju i kolposkopiju na VIII svetskom kongresu u Rimu 1990. godine. Ova klasifikacija je zasnovana na činjenici da većina CIN nastaje u zoni transformacije. Ona priznaje abnormalne kolposkopske pojave, kakve su HPV promene koje se često pojavljuju u originalnom pločasto-slojevitom epitelu. Ove lezije imaju mali ili nikakav neoplastični potencijal i uopšteno su prihvaćene kao SPI (subklinička papilomavirus infekcija).

Najvažniji deo kolposkopskog pregleda je procena stepena težine vidljive promene. Stepenuvanje težine kolposkopskih nalaza može se načiniti posmatranjem određenih karakteristika lezije. Te karakteristike su: intenzitet boje, površina, granice sa okolinom, interkapilarni razmak, brzina nastanka bele boje, dužina održavanja bele boje. Što je promena boje intenzivnije bela, to je histološki teža. Što je površina više neravna, promena je teža. Blage promene obično imaju manje jasnu i neravnu granicu prema okolini, dok je kod težih promena granica obično jasna i skoro pravolinijska. Interkapilarni razmak se povećava kako lezija postaje teža. Što je veći prečnik krvnih sudova i što su oni dalje jedan od drugog, a shodno tome i što su veća i nepravilnija mozaična polja, ili što su veće punktacije i razmak između njih, lezija je teža. Beli

epitel je jasna kolposkopska pojava koja je udružena najčešće sa CIN i prekliničkim karcinomom. Može se pojaviti sa ili bez klasičnih promena u kapilarnom ležištu, i sa ili bez keratinskog pokrivača. Može biti predstavljena bilo kojom od atipičnih kolposkopskih slika: leukoplakia, AW epitel, mozaik, punktacija, atipični krvni sudovi, belim otvorima žlezda.



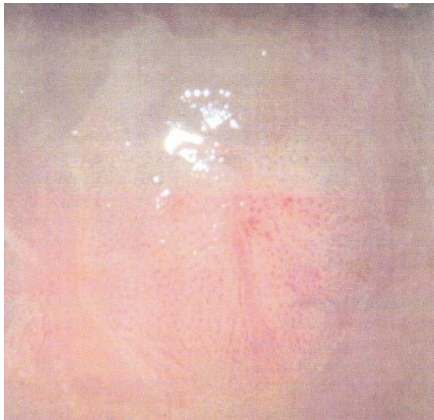
a. Aceto-white epitel, [12]



b. Leukoplakija, [12]



c. Mozaik, [12]



d. Fina punktacija, [12]



e. Gruba punktacija, [12]



f. Atipični krvni sudovi, [13]

Slika 4: Kolposkopske slike: a,b,c,d,e,f [12, 13]

Teške abnormalnosti postaju intenzivnije bele nego kod manje teške lezije. Ovo se dešava brže, a bela prebojenost se zadržava duže nego kod blagih promena.

Rezultati citološkog pregleda mogu se iskazati korišćenjem različitih terminologija, od kojih su najčešće u primeni klasifikacija po Papanikolau sistemu i Bethesda klasifikacija, Tabela 2. Preporuka Evropskog vodiča za obezbeđenje kvaliteta u skriningu za rak grlića materice jeste da svi sistemi citološke terminologije budu

prevedeni u Bethesda klasifikaciju, a da se terminologija intraepitelne neoplazije koristi za histološke izveštaje.

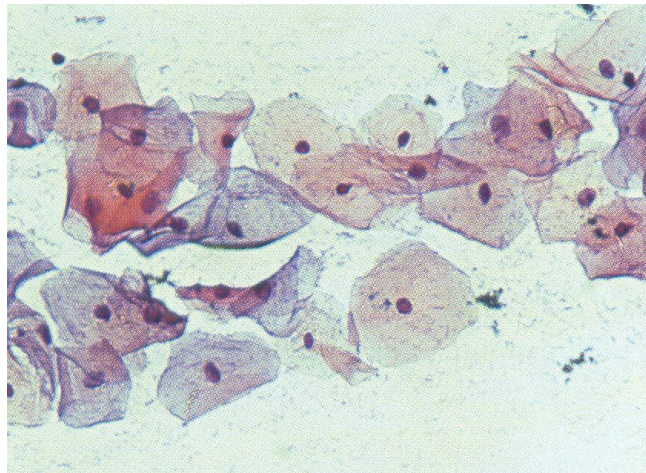
Tabela 2. Uporedni sistem citološke klasifikacije, [14]

Papanikolau sistem	Bethesda sistem
Neadekvatan uzrok	Nezadovoljavajući nalaz/neadekvatan uzorak
I Normalan nalaz	Negativan za intraepitelnu leziju ili malignitet NILM (nisu uočene abnormalnosti)
II Prisutna inflamacija, benigne reaktivne i reparativne promene	
IIIa Atipične ćelije neodređenog značaja -skvamozne - glandularne	ASC-US (u prilog reaktivnim promenama) ASC-H (u prilog displaziji) AGC
IIIb Diskarioza lakog stepena Diskarioza srednjeg stepena	L-SIL (CIN 1) H-SIL (CIN 2)
IV Diskarioza teškog stepena	H-SIL (CIN 3) AIS
V Maligne ćelije	Invazivni karcinom

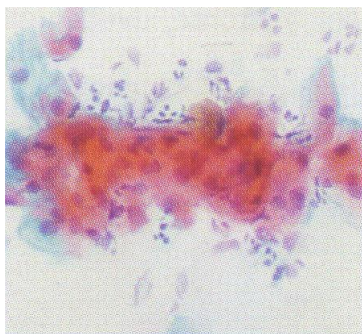
Abnormalan citološki nalaz ukazuje na moguće prisustvo neoplastične lezije koja bi, ukoliko se ne tretira, mogla progredirati u životno-ugrožavajuću malignu bolest. Kod žena sa lezijama niskog stepena postoji velika verovatnoća za spontanu regresiju, zbog čega kod njih nije neizostavno potreban tretman. Kada se dobije nalaz atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja, ASC-US, skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena L-SIL, ili kada je bris iz nekog razloga nezadovoljavajući treba

ponoviti citološki pregled. HPV testiranje je alternativni postupak za žene sa citološkim nalazom ASC-US, jer omogućava razvrstavanje pacijentkinja na grupe u kojima je obavezno potreban i kolposkopski i histološki pregled.

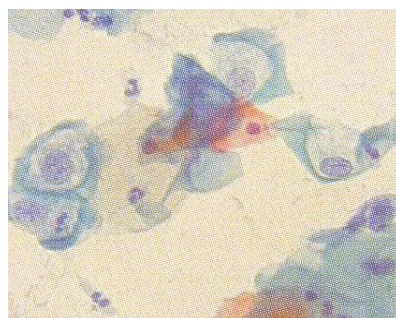
Citološka sumnja na lezije visokog stepena nosi znatnu mogućnost za postojanje teške displazije, koja ima veliki rizik za progresiju u karcinom. Žene sa ovakvim citološkim nalazima moraju odmah biti upućene na dalje dijagnostičke i ako je potrebno terapijske postupke.



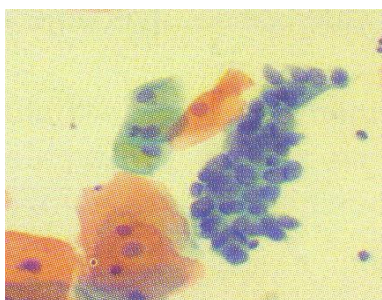
a. Normalne ćelije površnog i intermedijarnog pločastog epitela, [37]



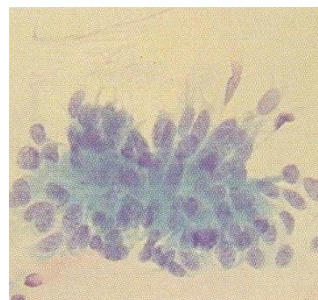
b. ASC-US na osušenom uzorku
uvećanje 20x , [37]



c. L-SIL, HPV promene
uvećanje 20x, [37]



d. H-SIL, CIN III
uvećanje 20x , [37]



e. Endocervikalni AIS
uvećanje 20x, [37]

Slika 5: Citološki preparati: a,b,c,d,e [37]

Tabela 3. Postupak posle kolposkopije kod pacijentkinja sa abnormalnom citologijom, [14]

Citologija	Kolposkopski nalaz			
	Normalan	Atipičan lakog stepena	Atipičan težeg stepena	Sumnjiva invazija
Normalan NILM PA I i PA II	Praćenje	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 6 meseci	Biopsija i/ili ECC Konizacija	Biopsija odmah!
ASC-US PA IIIa	Lečiti infekciju ili uraditi estrogen test a onda ponoviti citologiju Uradi HPV test	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 6 meseci Uradi HPV test		
ASC-H PA III	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 4-6 meseci	Biopsija i/ili ECC		
AGC PA IIIa	Endocervikalna kiretaža ECC			
L-SIL PA IIIb	Ponoviti citologiju za 4-6 meseci	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 6 meseci Uradi HPV test Kod žena preko 35 godina		
H-SIL PA IIIb, PA IV	Endocervikalna kiretaža ECC i/ili dijagnostička konizacija	Biopsija i/ili ECC		
AIS PA IV		Konizacija		
Maligne ćelije PA V				

1.3. Faktori rizika za nastanak premalignih i malignih promena grlića materice

Neposredni uzrok karcinoma grlića materice nije poznat. Premaligne i maligne promene grlića materice mogu biti udružene sa različitim faktorima rizika. Što je duža i češća izloženost ovim faktorima, rizik za nastanak patoloških promena grlića materice postaje sve veći, [13]. Faktori koji povećavaju rizik za nastanak ovih promena uključuju: izvesne genitalne infekcije, hemijsku karcinogenezu, imunosupresiju, seksualne navike, faktore vezane za muškog partnera, način života.

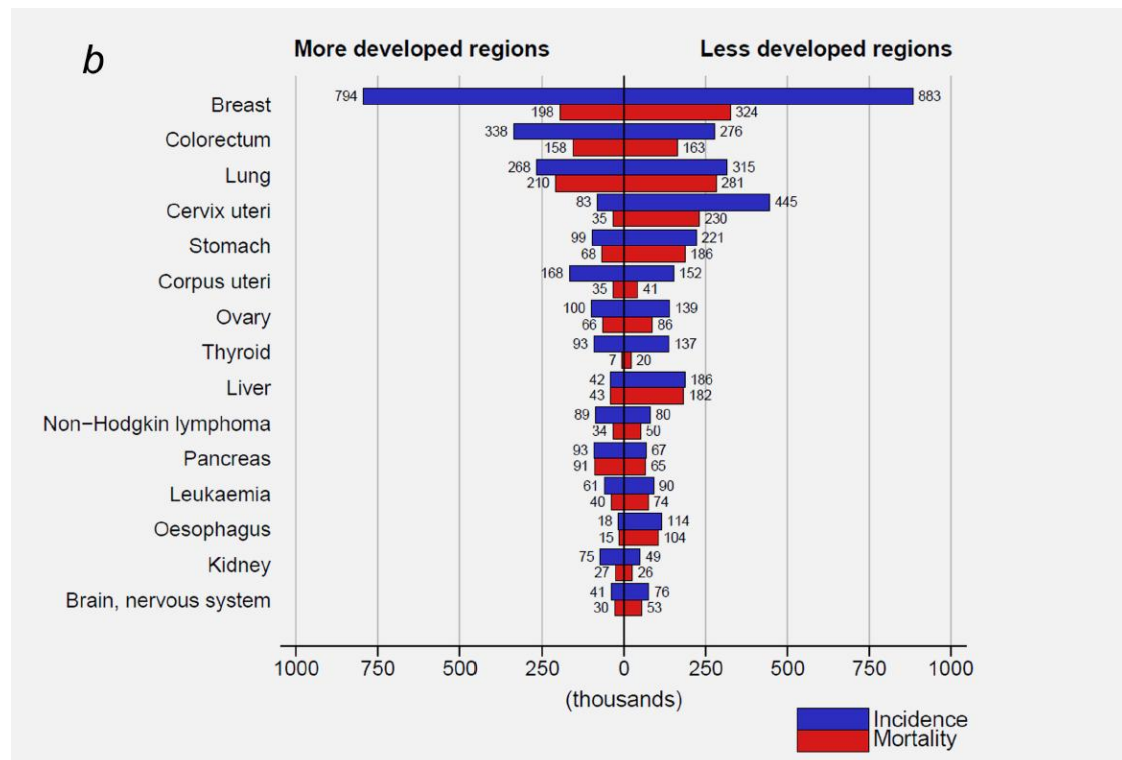
U prethodne četiri decenije ispitivana je moguća uzročna povezanost velikog broja različitih seksualno prenosivih mikroorganizama sa nastankom cervikalnog karcinoma. Hlamidija trahomatis (*Chlamydia trachomatis* – CT) je često udružena sa citološkim atipijama i displazijama cervikalnog epitela, [12]. Pacijentkinje sa hlamidijalnom infekcijom grlića materice imaju dva puta veći rizik za nastanak cervikalne displazije u poređenju sa kontrolnom grupom pacijentkinja, a slično je pokazano i za pacijentkinje kojima je u serumu utvrđeno prisustvo antihlamidijalnih antitela, [12].

Nizak socio-ekonomski status je predisponirajući faktor za razvoj premalignih promena grlića materice, a najverovatnije zbog toga što žene ovog statusa imaju mnogo manje mogućnosti za dobru ishranu, a time im nedostaju i izvesni potrebni vitamini koje sadrže pojedine namirnice.

Način života, stresni događaji ili negativni afekti odnosno stanja beznada i depresije mogu povećati rizik za nastanak patoloških promena grlića materice.

1.4 Učestalost karcinoma grlića materice i humanog papiloma virusa

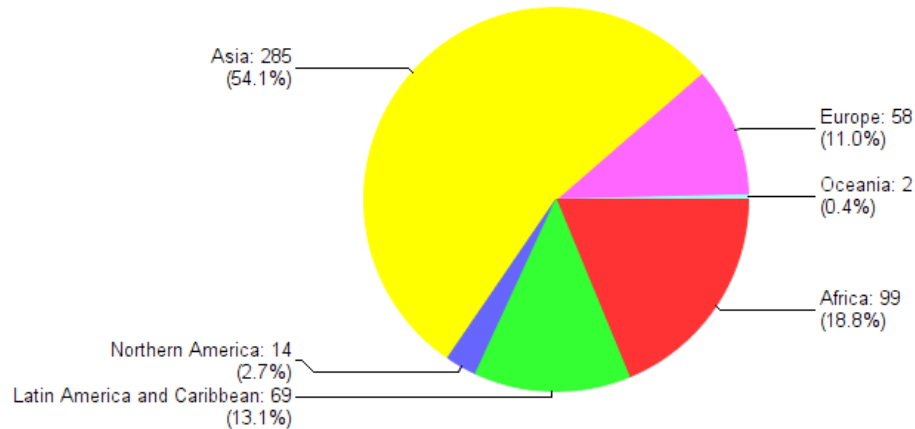
Procenjuje se da je u svetu, bilo 14,1 milion novoobolelih i 8,2 miliona umrlih od karcinoma u 2012. godini, što je više nego broj zabeležen 2008. godine (12,7 miliona novoobolelih i 7,6 miliona umrlih). Kod žena, broj novoobolelih i umrlih bio je mnogo viši u manje razvijenim nego u razvijenim zemljama, odnosno iznosio je 445.000 i 230.000 u manje razvijenim i 83.000 i 35.000 u razvijenim zemljama (slika 6), [38].



Slika 6. Broj obolelih i umrlih od karcinoma grlića materice (u hiljadama) u razvijenim i manje razvijenim zemljama sveta, 2012, [38]

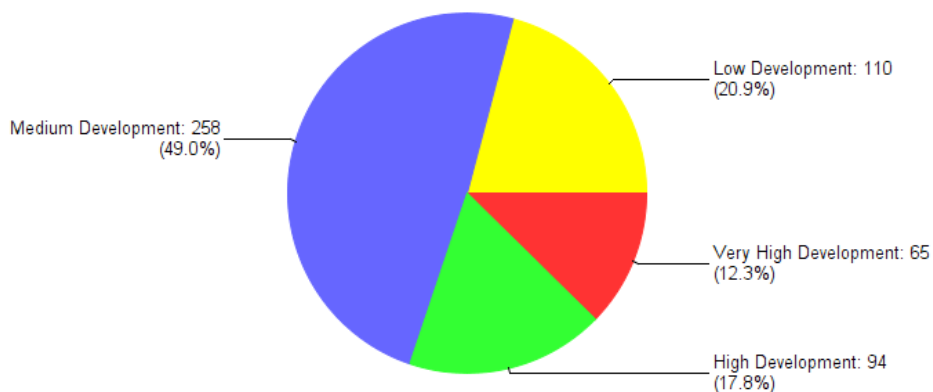
Prema podacima baze GLOBOCAN, koja objedinjuje podatke iz svih registara obolelih, prevalenciji, incidenciji i smrtnosti za 28 tipova karcinoma u 184 zemlje

sveta, najveći procenat broja obolelih žena beleži se u Aziji (54,1%), zatim u Africi (18,8%), a najmanji u severnoj Americi (2,7%) i Okeaniji (0,4%) (slika 7), [39].



Slika 7. Procenjen broj obolelih (x1000) od karcinoma grlića materice u regionima sveta, Globocan 2012, [39]

Prema stepenu razvijenosti regija broj obolelih od karcinoma grlića materice je najveći u srednje razvijenim područjima (49%), u nisko razvijenim područjima (20,9%) dok je u visoko razvijenim područjima 17,8% (slika 8), [39].

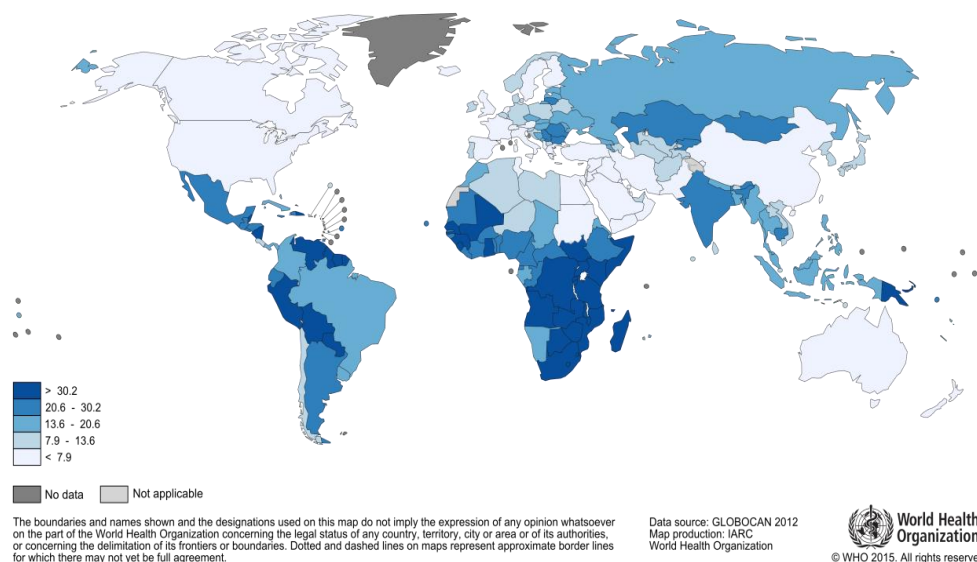


Slika 8. Procenjen broj obolelih (x1000) od karcinoma grlića materice prema stepenu razvijenosti područja u svetu, Globocan 2012, [39]

Iako se broj novoobolelih žena od karcinoma grlića materice u svetu povećava, njegov značaj se postepeno smanjuje. Na primer, od kasnih sedamdesetih pa do kraja prošlog veka, on je bio drugi najčešći maligni tumor žena [2], da bi se sada našao na četvrtom mestu [38]. To je, svakako, posledica uvedenog skrining programa u mnogim zemljama.

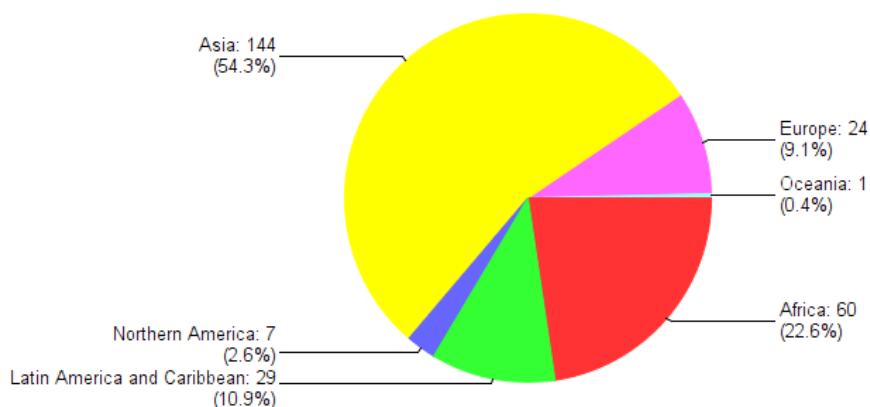
Standardizovane stope incidencije karcinoma grlića materice u svetu u 2012. godini prikazane su na slici 9, [38].

U svetu, najviše standardizovane stope incidencije karcinoma grlića materice se beleže u manje razvijenim regionima, [38].



Slika 9. Standardizovane stope karcinoma grlića materice u svetu, Globocan baza 2012, [38]

Procenjuje se da je najveći broj umrlih od ovog malignog tumora u Aziji (54,3%), potom u Africi (22,6%), a najmanji u Okeaniji (0,4%), [39]. Uporedni prikaz broja obolelih, umrlih i prevalentnih slučajeva karcinoma grlića materice prikazan je u tabeli 4.



Slika 10. Broj umrlih od karcinoma grlića materice u svetu, GLOBOCAN 2012, [38]

Tabela 4. Incidencija, br.umrlih i prevalenca u svetu 2012, karcinoma grlića materice, [38]

Procena	Broj novoobolelih	Broj umrlih	5 god. Prevalenca*1000
Svet	528 000	266 000	1547
Više razvijeni regioni	83 000	36 000	289
Manje razvijeni regioni	445 000	230 000	1258
Afrika AFRO	92 000	57 000	236
Amerika PAHO	83 000	36 000	279
Istočni mediteranski EMRO	15 000	8 000	42
Evropa EURO	67 000	28 000	225
Jugoistočna Azija SEARO	175 000	94 000	465
Zapadno pacifički region WPRO	94 000	43 000	299
IARC članovi 24 zemlje	206 000	103 000	595
USA	13 000	7 000	47
Kina	62 000	30 000	190
Indija	123 000	67 000	309
EU-28	34 000	13 000	115

Prevalencija infekcije HPV tipovima visokog rizika u žena starosne dobi od 20-24 godine je 10%, a posle 30. godine se smanjuje na 3%. To znači da postoji spontano eliminisanje infekcije HPV i smatra se da i ono zavisi od starosti, pa će kod žena mlađih od 30 godina doći do spontanog eliminisanja infekcije u 90% slučajeva, a kod starijih od 30 godina samo u 40%, [40].

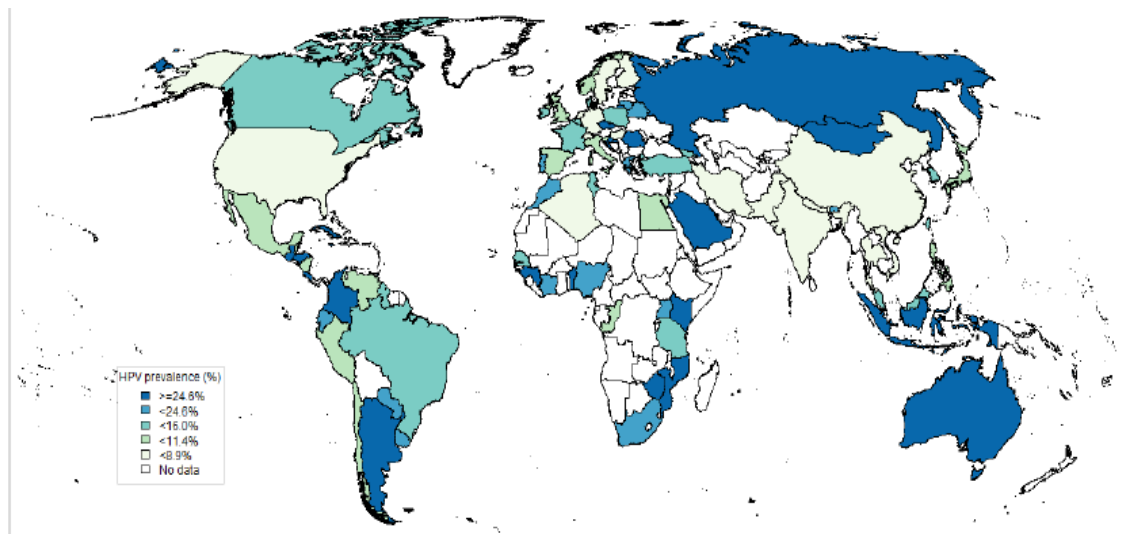
U celini, u oko 30% pacijentkinja će doći do spontanog nestanka infekcije posle jedne godine od infekcije, u 80% do isteka druge godine, a u 20% će se razviti cervikalne lezije, [13]. Broj pacijenata sa HPV oboljenjem je značajno povećan tokom proteklih 20 godina, zbog povećane pažnje koja se pridaje različitim manifestacijama HPV oboljenja i usled šireg HPV DNK testiranja, ali i većih seksualnih sloboda i češćeg menjanja seksualnih partnera (veća mogućnost prokušivanja). Pacijenti koji primaju imunorepresivne lekove i oni sa oslabljenim imunitetom, kao i pacijenti zaraženi HIV virusom su skloniji HPV infekcijama i moraju se testirati.

Posledice karcinoma grlića materice su značajno smanjene primenom PAP testa, čija je primena počela 30-tih godina prošlog veka. Međutim, procenjuje se da je u periodu 1990-2001. godine godišnji broj novih invazivnih karcinoma grlića materice ostao relativno konstantan tj. između 13 500 i 12 900 bez obzira na citološko testiranje, što znači da ovakva prevencija malignih oboljenja grlića nema tendenciju pada broja obolelih.

Srbija je 2002. godine imala najveću incidenciju karcinoma grlića materice (27,3 na 100 000) u Evropi, [14]. Prema podacima Globocana, Srbija je na petom mestu posle Rumunije, Makedonije, Bugarske i Litvanije. Prema podacima Registra za rak Srbije za 2013. godinu, stope incidencije karcinoma grlića materice u centralnoj Srbiji iznosila je 32,0 na 100.000 stanovnika, a standardizovana stopa 20,3. Najviše stope incidencije beleže se u Borskom okrugu (57,8), Jablaničkom (48,0), Zaječarskom (41,9) i Braničevskom (40,1). Ukupna stopa mortaliteta za centralnu Srbiju iznosi 12,7

na 100.000, a najviša je u Braničevskom okrugu (22,8), [41]. Varijacije u pogledu obolevanja u regionima centralne Srbije mogu se delimično objasniti prisutnim faktorima rizika, ali možda u većoj meri dostupnošću zdravstvene službe i svesti žena o redovnim ginekološkim pregledima, dok organizovani skrining programi ne zažive na celoj teritoriji Srbije.

HPV prevalencija kod žena sa normalnim citološkim nalazom prikazana je na slici 11. Najviša prevalencija (>24,6%) beleži se u zemljama bivšeg Sovjetskog saveza, Australiji i Latinskoj Americi [43].

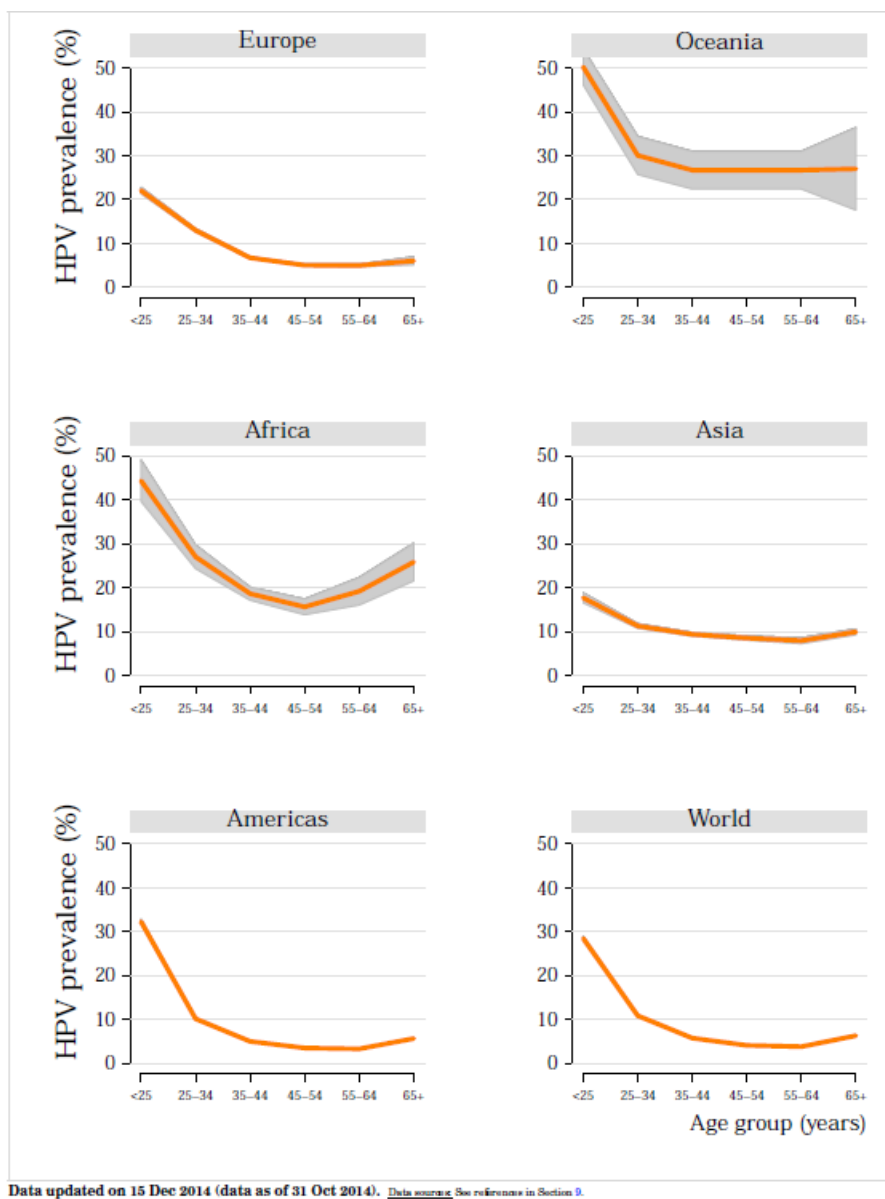


Data updated on 15 Dec 2014 (data as of 31 Oct 2014).

The samples for HPV testing come from cervical specimens (fresh / fixed biopsies or exfoliated cells) [Data sources](#): See references in Section 9.

Slika 11. HPV prevalencija kod žena u svetu sa normalnim citološkim nalazom, [43]

Uzrasno-specifična HPV prevalencija sa 95% intervalom poverenja u različitim područjima sveta prikazana je na slici 12.



Slika 12. Uzasno-specifična prevalencija HPV i 95% interval poverenja kod žena sa normalnim citološkim nalazom, [43]

Iako postoje geografske varijacije u visini prevalencije u različitim regionima sveta, može se zapaziti da se kod zdravih osoba HPV nalaze u najvećem procentu u

mlađem uzrastu, a da se izuzetan porast ponovo beleži u Africi posle 45 godine života.

Ovakva učestalost HPV govori u prilog rane prevencije upotrebom vakcina.

1.5. PREVENCIJA

Najvažnija mera prevencije karcinoma grlića materice je rano otkrivanje prekanceroznih lezija-skrining i vakcinacija.

Od 2010. godine u 13 zemalja sprovodi se nacionalni program vakcinacije za profilaksu HPV, [43, 44]. Obe vakcine suzbijaju HPV tip 16,18 i time preveniraju nastanak karcinoma grlića materice, a četvorovalentna vakcina suzbija i HPV tip 6,11 koji prouzrokuje nastanak anogenitalnih bradavica.

Pored nove metode za prevenciju uvođenja HPV vakcina, kao sekundarna prevencija je HPV testiranje. U velikom broju studija je prikazano je da je HPV testiranje uvedeno kao primarni skrining test, [45-55].

U januaru 2008. godine komisija eksperata Evropskog centra za kontrolu bolesti, ECDC-a je izradila vodič za uvođenje HPV vakcine u zemlje Evropske unije, [56]. Većina zemalja je implementirala nacionalni program vakcinacije za adolescentkinje i značajan broj ima uključen dodatni program za mlade žene. Istraživanja HPV vakcine su intenzivna od 2003. do 2008. godine. Literatura publikovana od 2008. godine je obezbedila nove dokaze o potrebi vakcinacije i u edukovanje uključila ciljne grupe menadžere, ministre zdravlja, eksperte onkologe, ginekologe, epidemiologe, itd.

Od 2008. godine HPV program vakcinacije je primenjen u većini zemalja Evropske unije. Do maja 2012. godine 19 od 29 zemalja Evropske unije uključujući Norvešku i Island je implementirao program vakcinacije i 10 zemalja se uključilo u catch-up programe, [56].

HPV vakcine koje se koriste su bezbedne, visokoefikasne u prevenciji stalne infekcije cervikalnog kancera i prekancerogenih lezija. Vakcina protiv HPV se daje u 3 doze na 6 meseci. Preporuka je da je primaju devojčice od 12 do 14 godina. Visoka

zaštita se postiže imunizacijom i kod osoba ženskog pola starijih od 14 godina odnosno starosti od 15 do 26 godina ukoliko nisu započele seksualnu aktivnost. Dve vakcine su licencirane u Evropi: kvadrivalentna vakcina Gardasil koja prevenira razvoj 4 tipa HPV virusa (6,11, 16 i 18) i bivalentna vakcina Cervanx (za tipove 16 i 18). Obe vakcine su bezbedne protiv HPV tipova visokog rizika 16 i 18 odgovornih za 73% cervikalnih kancera u Evropi, [56]. Prema istraživanjima, obe vakcine pokazuju zaštitu preko 90% prekancerogenih lezija udruženih sa tipovima 16 i 18 među HPV ženama, [56].

Vakcina nema terapijski efekat i ne može se koristiti za lečenje postojećih lezija izazvanih HPV. S obzirom na to da registrovane vakcine ne pružaju zaštitu od svih onkogenih HPV tipova kao i da nijedna vakcina nije 100% efikasna, neophodno je pridržavati se nacionalnih preporuka za skrining karcinoma grlića materice bez obzira na vakcinalni status.

Teži se uspostavljanju ravnoteže između skrininga i vakcinacije kao preventivne metode. Mišljenja eksperata su podeljena s obzirom na period zaštite koju pruža vakcinacija.

Sekundarna prevencija podrazumeva rano otkrivanje karcinoma grlića materice, najbolje u početnoj fazi (skrining). Tercijarna prevencija podrazumeva adekvatno lečenje.

Najvažniji deo borbe protiv karcinoma grlića materice je uvođenje organizovanog skrininga. U zemljama u kojima je dobro organizovan skrining karcinoma grlića materice broj žena obolelih i umrlih je znatno smanjen. Važeće evropske preporuke za skrining grlića materice su: započinjanje skrininga između 20-30 godine, i regularno obavljanje pregleda Papanicolau testom na 3-5 godina starosti do 60-65 godina, a u nekim zemljama je uveden i HPV test, što podrazumeva da se svaka pacijentkinja sa pozitivnim HPV testom uputi na dalje preglede.

Aktivnosti na uvođenju skrining programa u Srbiji započele su 2006. godine. Dve godine kasnije usvojen je Nacionalni program skrininga koji je usvojila Vlada, Sl.glasnik 58 od 23.maja 2008. godine, [14]. Ovim dokumentom definisani su svi zahtevi za organizaciju skrininga, kao i metodologija različitih postupaka i aktivnosti koje su sastavni deo skrininga.

Skrining karcinoma grlića materice ima za cilj da otkrije abnormalne ćelije na grliću materice, u vreme dok su one u ranom prekancerogenom stadijumu, tj.kada se mogu ukloniti i sprečiti da se karcinom grlića materice razvije.

Postoji nekoliko različitih testova koji se koriste u skriningu za karcinom grlića materice: tradicionalni razmaz grlića, poznat kao PAP test i citologija na tečnoj podlozi (Liquid Based Cytology-LBC).

Performanse u pogledu senzitivnosti i specifičnosti tradicionalnog PAP testa bile su predmet velikog broja studija. U meta-analizi od 59 studija Fahey i kolege su 1995.godine pronašli da je citološka srednja senzitivnost 58% i srednja specifičnost 69% sa začuđujućim odnosom, 11-99% i 14-97%, [56].

Citologija na tečnoj podlozi je noviji metod za pripremu brisa grlića materice, [57-59].

Nekoliko studija je urađeno koristeći se PapSpin (ThermoShandon Inc, Pittsburg, USA) i jedna studija kojom je obrađen Turbitec (Labonord, Tempelmars, France). Uzorkovanje je identično kao kod SurePath. Različiti fiksatori su korišćeni. U laboratoriji je korišćen CytoSpin procesor za centrifugiranje. Priprema preparata može biti sa malim troškovima ali kapacitet uređaja je 12 preparata u jedinici vremena. Ocenjeno je da se tehnika usavršava, [58, 60].

ThinPrep (Cytec Corp.Marlbrough, MS, USA) sistem je daleko najbolje dokumentovan. Proces je sličan SurePath. Plastični delovi uređaja, špatula, četkica ili broom (cervikalna četkica) temeljno ispere u transportnoj bočici koja sadrži tečnost za

čuvanje. Uređaj je tada raspoloživ. Bočice se obrađuju Thin Prep procesorom. Tu je razlika između procesora. ThinPrep 2000 je poluautomatski i priprema jedan preparat u jedinici vremena. ThinPrep 3000 je opisan kao potpuno automatski, pripremajući 80 preparata u jedinici vremena. U ovom procesu suspenzija je sačinjena razbijanjem grudve i sluzi. Fluid se usisava kroz filter, ostavljajući celularni materijal u filteru, a onda se prenosi do staklaste pločice. Preparat prolazi kroz proces fiksacije i zatim je obojen kao konvencionalni nalaz, [58, 60].

Za uzimanje briseva mala je razlika u korišćenju metode konvencionalne ili LBC. Prenos celularnog materijala u bočicu, ili razmazivanje na staklu nije komplikovano. Glavna razlika u ovim metodama je u obrađivanju preparata kroz procesor i odrađuje se u laboratoriji. Obuka je obavezna za sve koji rade na ovim metodama.

U odsustvu kliničkih manifestacija prisustvo infekcije humanim papiloma virusima se teško otkriva. Standardna laboratorijska dijagnostika podrazumeva primenu testova za dokazivanje virusa, virusnog antigena ili virusne nukleinske kiseline u kliničkom materijalu ili serološko dokazivanje specifičnih antitela u serumu.

Za detekciju HPV DNK koristi se puno testova. Prvi standardni test za kliničku dijagnostiku HPV infekcije The Hybrid Capture 2 (hc2) HPV DNK test razvila je fabrika Digene Corporation (USA) 1997. godine. Test se temelji na detekciji HPV DNK 13 visokorizičnih genotipova HPV (HPV 16, 18, 31, 33,35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) a može otkriti i pet niskorizičnih genotipova (HPV 6, 11, 42, 43, 44) metodom reverzne hibridizacije. Hybrid Capture 2 test je 2003.godine odobrila FDA (Američka uprava za hranu i lekove, Food and Drug Administration) za dve indikacije: žene sa citološkim nalazom ASCUS kako bi se utvrdila potreba za kolposkopijom i primarni skrining žena u dobi od 30 godina i više u kombinaciji sa citologijom. Osim za područja kliničke primene koje je odobrio FDA u svetu se molekularni testovi za

detekciju HPV široko primenjuju i za praćenje žena sa citološki dokazanom displazijom koje imaju negativan inicijalni nalaz kolposkopije/biopsije u praćenju uspeha lečenja u žena sa CIN 2, [61].

Od 2009. godine u Evropi su dostupna dva standardizovana testa nove generacije koje se temelje na tehnologiji PCR-a u realnom vremenu, [61]:

- Real Time High Risk HPV test fabrike Abbott Molecular, USA,
- Cobas 4800 HPV test fabrike Roche molecular Diagnostics, USA.

Osnov svih procedura je hibridizacija u kojoj se specifična DNK proba vezuje za DNK u uzorku. Tehnike hibridizacije (Dot blot, Southern blot, ISH i druge) kao i PCR omogućavaju brzu dijagnostiku HPV infekcije. Tehnike hibridizacije nukleinskih kiselina se primenjuju u detekciji infektivnih agenasa. Ovi testovi se zasnivaju na fundamentalnim hemijskim i fizičkim osobinama molekula DNK da otkriva i identifikuje specifične sekvence DNK odnosno specifične mikroorganizme. DNK većine organizama i virusa, pa i HPV dvostruko je lančana, odnosno sastoji se od 2 komplementarna lanca povezana hidrogenskom vezom. Ako se ova dvolančana DNK zagreva, komplementarni lanci se separiraju (denaturišu) na pojedinačne lance. Pod određenim uslovima odvojeni komplementarni lanci DNK mogu se spojiti i formirati dvolančanu DNK molekulu. Ovaj proces se zove hibridizacija. Hibridizacija je reverzibilan i kontrolisan proces. Step hibridizacije zavisi od dužine probe, molekularne kompleksnosti ili totalnog broja neponovljivih baznih parova, temperature, jona, viskoznosti, pH.

U našoj zemlji se vrši testiranje žena na prisustvo HPV infekcije. Na klinici GAK "Narodni front" se vrši testiranje tehnikom DNK hibridizacije. Međutim, nisu sprovedene studije o tome kako upućivanje na HPV testiranje žena kod kojih je ustanovljen abnormalni citološki nalaz, kao i dobijanje rezultata HPV testa, utiče na

njihovo psihološko stanje. Pored toga, nije sagledano da li postoji promena kvaliteta života nakon dobijanja nalaza koji potvrđuje postojanje HPV infekcije.

1.6. PSIHOLOŠKE POSLEDICE POZITIVNOG CITOLOŠKOG I KOLPOSKOPSKOG NALAZA

Različite studije su pokazale da se kod žene kod kojih je postavljena dijagnoza infekcije HPV javljaju psihičke posledice kao što su anksioznost, strah od nastanka karcinoma, seksualni problemi, teškoće u reproduktivnoj funkciji, hipohondrija, osećaj bespomoćnosti ili bes. To zavisi od afektivnog stanja i karaktera ličnosti, socijalnih i kulturoloških standarda, seksualnih navika kao i konginitivnog stanja ličnosti. Pored toga, nedovoljno znanje i loša komunikacija sa lekarom doprinose povećanju anksioznosti.

Međutim, čak i kada je nalaz citologije graničan, upućivanje na kolposkopiju i druge dodatne procedure može da izazove anksioznom, čak i kada sam nalaz tih pregleda bude negativan. U univerzitetskoj bolnici u Švedskoj je, kod pacijentkinja sa abnormalnim citološkim nalazom niskog stepena (*low-grade*), sprovedeno ispitivanje o psihološkom uticaju po saznanju o bolesti. Ova studija je pokazala izuzetno veliki stepen anksioznosti kod pacijentkinja koje su sa abnormalnim citološkim nalazom upućivane na kolposkopski pregled, [62]. Ista grupa istraživača je sprovedla dvogodišnju studiju praćenja žena kod kojih je dijagnostikovao abnormalni citološki nalaz i upućene su na kolposkopski pregled. Ispitivanja pacijentkinja o psihološkom stanju nakon saznanja o bolesti vršena su na 6 meseci od dana pregleda i na 2 godine. Anksioznost je veoma značajna, a kod jedne trećine ispitanih žena se pokazala izrazito prisutna i nakon dve godine od početka lečenja, [63].

Prospektivna studija grupe naučnika vršila je istraživanje na uzorku od 989 žena starosne dobi 20-59 godina kod kojih je ustanovljen citološki nalaz L-SIL i koje su upućene na kolposkopski pregled, [64]. Pacijentkinje kod kojih je kolposkopskim pregledom ustanovljena abnormalna kolposkopska slika vršena je biopsija. Sagledavane su socio-demografske karakteristike pacijentkinja i psihološkim

upitnikom IES (*impact of event*) najduže šest nedelja nakon poslednje intervencije. Distres je ustanovljen kod 21% od 391 žena sa normalnom zonom transformacije na kolposkopiji, i kod 42% od 337 žena kod kojih je ustanovljena abnormalna zona transformacije. U obe grupe značajan stres je udružen sa anksioznošću pre kolposkopskog pregleda i bolom i olakšanjem nakon svega. Kod žena sa ustanovljenom abnormalnom zonom transformacije dodatni faktori koji pojačavaju zabrinutost su kod mlađih žena sa CIN 2/3, krvarenjem posle kolposkopije i zabrinutošću od dobijanja kancera [64].

U prospektivnoj studiji, [65] 240 žena koje su upućene na kolposkopski pregled posle utvrđivanja abnormalnog citološkog nalaza popunjavale su HRQoL upitnik i upitnik o anksioznosti (STAI), i praćene su 12 meseci. Pored toga, u retrospektivnoj studiji 208 pacijentkinja koje su lečene od cervikalne displazije 8 godina ranije popunjavale su HRQoL upitnik. Rezultati su upoređivani sa starošću i seksualnim stupanjem u odnose opšte populacije. Pacijentkinje sa visokim nivoom anksioznosti na početku, prateći STAI upitnik, imale su značajno niži kvalitet života tokom 12 meseci perioda praćenja. Uopšteno, rezultat HRQoL upitnika kod pacijentkinja kod kojih je lečena cervikalna displazija osam godina ranije nije se razlikovao od onog u opštoj populaciji. Citološka abnormalnost i upućivanje na kolposkopski pregled su udruženi sa pojavom anksioznosti i uticaju psihosocijalnih komponenti HRQoL, ali nisu redukovali ukupni HRQoL. Visoki nivoi anksioznosti na početku su udruženi sa smanjenim kvalitetom života.

Više od 3,5 miliona cervikalnih nalaza se razmatra svake godine u Engleskoj i oko 300 000 nalaza pokaže abnormalnosti. Značajan procenat zahteva kolposkopski pregled za identifikaciju premalignih i malignih promena. Anksioznost kod pacijentkinja se pokazala već na početku učešća u studiji. Anksioznost se ispoljava kod žena odmah na početku informisanja o abnormalnom nalazu i četiri nedelje pre

kolposkopije su prisutni anksioznost, tenzija, poremećaj koncentracije, somatske tegobe i depresija, [66].

U Holandiji, [67] nacionalni skrining program obavezuje žene starosne dobi od 30 do 60 godine da se javljaju svakih 5 godina besplatno na pregled PAP test. Rađena je prospektivna studija u periodu od februara 2006. do aprila 2008.godine u dve holandske bolnice. U to vreme nije bilo HPV skrininga i nije uvedena HPV vakcinacija. Zaključeno je da je pre kolposkopije, fizička komponenta kvaliteta života bila slična kod žena kojima je rađena kolposkopija i referentne grupe žena, ali je mentalna komponenta kvaliteta života bila lošija, a takođe je bila povišena i anksioznost.

U prospektivnoj studiji sprovedenoj 2013. god. u Ankari, vršeno je ispitivanje stepena anksioznosti STAI upitnikom i vizuelnom VAS skalom za kvalitet života kod ukupno 222 žene kod kojih je ustanovljen abnormalni citološki nalaz i koje su upućene na kolposkopski pregled. Rezultati studije ukazuju da se kod žena javlja strah, osećaj bola i nelagodnosti udružen sa značajnim stepenom anksioznosti po saznanju o abnormalnom nalazu i daljem ispitivanju, [68].

1.7 PSIHOLOŠKE POSLEDICE TESTIRANJA ŽENA NA HPV INFEKCIJU

Cervikalni skrining programi koji koriste PAP test pokazali su da takvo ispitivanje pacijentkinja ima za cilj što uspešnije prevenciju karcinoma grlića materice i smanjuju incidenciju za oko 80% u zemljama gde se sprovode [69]. U Danskoj približno jedna od tri žene sa abnormalnim PAP testom biva upućena na dalje lečenje hirurškim putem, konizacijom, [69,70]. U skriningu karcinoma grlića materice postavljena citološka dijagnoza AS-CUS je najčešća. U USA, AS-CUS se otkrije u dva miliona slučajeva svake godine, [71]. U Hong Kongu uradi se 120 000 citoloških pregleda, a u 6 000 se otkrije nalaz AS-CUS, [72,73]. Relativno skoro, uvedeno je i testiranje na HPV infekciju kao skrining test [74]. U većini zemalja najvažnija je trijaža koja se postiže HPV testiranjem i to pacijentkinja kod kojih je citološki nalaz ASCUS. Kod pozitivnog HPV test koji ne obuhvata prisustvo cervikalnih lezija težeg stepena predlaže se pacijentkinjama da urade kolposkopski pregled, [75].

Nekoliko kvantitativnih studija objašnjava psihološki uticaj HPV testiranja žena koje su u cervikalnom skriningu, [76-78]. Pacijentkinje sa abnormalnim citološkim nalazom (PAP test), i pozitivnim rezultatom HPV testiranja, kod kojih je urađen kolposkopski pregled, pokazale su veću zabrinutost kod čekanja rezultata PAP testa u periodu od četiri nedelje u odnosu na pacijentkinje čiji su rezultati HPV testiranja negativni, [71]. U skrining programu karcinoma grlića materice kod 5-10% pacijentkinja koje su imale abnormalan citološki nalaz otkrivena je anksioznost, [77-81]. Edukacija, davanje informacija, bolja organizacija kliničkih kolposkopskih pregleda smanjuje anksioznost pacijentkinja, [82-84].

U Južnoj Americi i Evropi, testirane su pacijentkinje sa AS-CUS na HPV visokog rizika kod kojih je korišćena liquid-based citologija, [85-87]. Testiranje HPV visokog rizika ima kliničku senzitivnost 92% za otkrivanje cervikalnih intraepitelnih

neoplazija teškog stepena, CIN III. U Americi, HPV ATHENA studija sprovela je ispitivanje u periodu od maja 2008. do avgusta 2009. godine, kojom je obuhvatila 61 klinički centar, odnosno 47.208 pacijentkinja koje su učestvovala u skrining programu. Analiza je ograničena na 82,3 % pacijentkinja, kod kojih je urađen citološki nalaz koji je pokazao AS-CUS i kod svih je urađen kolposkopski pregled, HPV testiranje i biopsija. Rezultati biopsije pregledani su od strane tri patologa nezavisno i dijagnoza je postavljena po standardnim kriterijumima za CIN terminologiju, [88].

Od kako je uspešno implementiran citološki skrining program, obuhvaćen u 20 centara, znatno je smanjen porast karcinoma grlića materice, [40]. U USA, 2010. godine je otkriveno 12 200 novih slučajeva, a smtni ishod je u 4 210 slučajeva, [89]. Investicija u skrining program USA je iznosila 4 biliona dolara/god, [90].

Rana detekcija karcinoma grlića materice, metodom HPV testiranja, obezbeđuje veću sigurnost u smanjenju smrtnosti nego samo citološki pregled, ne samo u razvijenim, već i u manje razvijenim zemljama [91-97]. Velika senzitivnost HPV testiranja, kao i citoloških pregleda obezbeđuje otkrivanje adenokarcinoma i adenokarcinoma in situ, koji su u značajnom porastu u USA, Kanadi i Evropi, [98-101].

Prateći US vodič, HPV pozitivne žene, starosne dobi od 30 godina pa naviše sa normalnim citološkim nalazom (negativne na intraepitelne lezije i malignost) trebalo bi da učestvuju u primarnom skriningu svake godine, [102-104].

Različite studije u zemljama koje su u skrining karcinoma uvele i testiranje žena na prisustvo HPV, [105,106] pokazale su da se kod žena kod kojih je postavljena dijagnoza infekcije HPV javljaju psihičke posledice kao što su anksioznost (osećanja straha i zabrinutosti praćeno mišićnom napetošću, nemirom i problemima sa koncentracijom), strah od nastanka karcinoma, seksualni problemi, teškoće u reproduktivnoj funkciji, osećaj bespomoćnosti, bes.

HPV testiranje ima značajan psihološki uticaj iz sledećih razloga: zabrinutost za lično zdravlje, zabrinutost za zdravlje partnera i njegovu lojalnost u zajedničkom rešavanju problema, osećaj stida i srama, degradiranja u društvu, seksualne disfunkcije, strah od daljeg lečenja i razvoja bolesti i sl. [105].

Istraživanja su pokazala da žene sa određenim znanjem o HPV kod kojih su pozitivni rezultati na prisustvo HPV virusa u prvom trenutku imaju osećaj straha, promiskuiteta, stida, dok kod žena koje nisu informisane o HPV pojava anksioznosti nije izražena u prvom trenutku, [106]. Prospektivnom studijom [107] obuhvaćeno je 433 pacijentkinje starosti od 21-24 godine. Sve su popunjavale anketu koja je sadržala pitanja u vezi sa HPV i PAP testom. Rezultati testa pokazuju da je 93% pacijentkinja imalo seksualne odnose, a da čak 70% nije radilo PAP test. O informisanosti o HPV i seksualno prenosivim bolestima 69% je dalo negativan odgovor. Informisanost mladih seksualno aktivnih žena o postojanju perzistentne HPV infekcije kao jednog od vodećeg faktora za razvoj cervikalne neoplazije je neadekvatna.

Razne studije ukazuju da je potrebna dodatna edukacija i skrining program kako bi se bolest prevenirala, a i sprečilo nastajanje stanja anksioznosti i uznemirenosti prilikom izvođenja testiranja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su da se:

1. Sagleda psihološki uticaj dobijenog atipičnog citološkog nalaza i saznanja da žena treba da bude testirana na HPV.
2. Ustanovi postojanje uticaja potvrđene HPV infekcije na psihološko stanje žena.
3. Ispita povezanost nivoa znanja, demografskih i socioekonomskih karakteristika sa psihološkim stanjem pacijentkinja testiranih na HPV, kao žena kojima je ovo testiranje preporučeno ali ga nisu prihvatile.
4. Sagleda kvalitet života žena u periodu nakon dobijanja pozitivnog HPV nalaza.

3. MATERIЈAL I METOD ISTRAŽIVANJA

3.1 Tip studije

Procena psihološkog uticaja dijagnostikovanja HPV infekcije ispitana je u prospektivnoj kohortnoj studiji otvorenog tipa. Kohortu su činile sve žene pregledane u GAK "Narodni front", Savetovalište-Odsek rana dijagnostika karcinoma grlića materice, u periodu od 01.01. 2013. do 30.06.2013. godine.

3.2 Ispitanici

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su godine starosti 20-65 i odsustvo vidljivih polnih bradavica u poslednje 2 godine. Iz studije su isključene gravidne žene ili one kod kojih je trudnoća nastala tokom izvođenja studije. Pored toga, isključene su i žene koje su na psihijatrijskom lečenju.

Svim ispitanicama je urađen citološki pregled (Papanikolau test) i kolposkopski pregled. Ispitanice sa atipičnim citološkim nalazom (ASC-US i L-SIL) su upućene na HPV testiranje. Na HPV testiranje su upućene i žene sa normalnim citološkim nalazom, a abnormalnim kolposkopskim nalazom. Kod ispitanica sa abnormalnim kolposkopskim nalazom vršen je histopatološki pregled tkiva dobijenog ciljanom biopsijom.

Dijagnostikovanje HPV infekcije vršeno je metodom in situ hibridizacije (ISH). ISH se izvodi na histološkom i citološkom materijalu koji je fiksiran na specijalno tretirana predmetna stakla. Uzorci su brisevi uzeti sa površine grlića materice. U ISH reakcija se izvodi direktno na uzorcima na prethodnom staklu bez prethodne DNK ekstrakcije.

3.3 Upitnici

Sve ispitanice su anketirane pod istim uslovima, a po prethodno pribavljenom pristanku da učestvuju u istraživanju. U svrhe istraživanja korišćeni su sledeći upitnici:

I. Epidemiološki upitnik konstruisan je u svrhu istraživanja i popunjavale su ga sve pacijentkinje. Upitnik obuhvata sledeće delove:

- sociodemografske karakteristike pacijentkinja: godine života, mesto stanovanja u poslednjih 5 godina (selo, grad), bračni status (neudata, udata, razvedena), školska sprema i zanimanje.
- podatke o nivou znanja o HPV infekciji: povezanost HPV i karcinoma, znanje o tipovima HPV, razumevanje značenja abnormalnog nalaza.

II. Upitnici za procenu psihološkog stanja pacijentkinja

Prisustvo anksioznosti proverava se putem **Bekovog upitnika za anksioznost (BEK) (Beck Anxiety Inventori-BAI)**. Upitnik sadrži 21 pitanje koja ocenjuju prisustvo određenih simptoma vezanih za anksioznost i čije se prisustvo označava od 0 do 3 (0 uopšte nije bilo prisutno, 3-bilo je veoma mnogo izraženo ili nepodnošljivo) i suma svih odgovora (maksimalno 63) daje stepen opšte anksioznosti. Skor od 0-7 označava najmanju anksioznost, skor od 8-15 blagu, skor 16-25 umerenu i skor 26-63 izrazitu anksioznost. Upitnik je korišćen u istraživanju kod ginekoloških intervencija, a u našoj zemlji se primenjuje u okviru psiholoških testova. U našem istraživanju ovaj upitnik pokazao je odličnu unutrašnju konzistentnost (Kronbah $\alpha = 0,96$; $n = 314$).

Opšti zdravstveni upitnik **General Health Questionnaire – GHQ** meri osećaj napetosti, depresije, nesposobnosti za odbranu, nesanicu zasnovanu na anksioznosti, nedostatak samopouzdanja i samopoštovanja i druge simptome poremećaja psihičkog

funkcionisanja. Postoje 4 varijante ovog upitnika, a varijanta GHQ-12 je određena za merenje psihološkog distresa. Test sadrži 12 pitanja na koja su ponuđena 4 gradirana odgovora (bolje nego obično, isto kao i obično, manje nego obično, mnogo manje nego obično). Prva dva odgovora boduju se sa 0, a druga dva sa 1 bodom. Maksimalni skor je 12, a mogući opseg je 0-12. Skor od 4 i veći znači moguće prisustvo psihičkog distresa, a skor od 8 i veći znači sigurno prisustvo različitih simptoma psihičkih poremećaja izazvanih stresom. U našem istraživanju ovaj upitnik pokazao je odličnu unutrašnju konzistentnost (Kronbah $\alpha = 0,88$; $n = 317$).

Procena kvaliteta života koji se odnosi na zdravlje žena pre dolaska na prvi pregled, kao i u periodu od postavljene HPV dijagnoze i kontrolnog pregleda vrši se putem Evropskog upitnika za procenu kvaliteta života, *European Quality of Life Questionnaire* – Euro Q01 5 D/EQ-5D. Upitnik se sastoji iz dva dela: EQ-5D deskriptivnog sistema i EQ vizuelne analogne skale (EQ VAS). Rezultati se izražavaju putem indeksa, pri čemu vrednost od 0 predstavlja najgore moguće zdravstveno stanje, dok vrednost 1 predstavlja najbolje moguće zdravlje.

Procena zabrinutosti o rezultatima citološkog i kolposkopskog testa vršila se pomoću sedmostepene Likertove skale. Viši skor označava veću zabrinutost.

Procena zabrinutosti o mogućem nastanku karcinoma grlića materice u narednih 10 godina, takođe se vršila pomoću sedmostepene Likertove skale pomoću koje ispitanice izražavaju svoju zabrinutost o verovatnoći da se kod njih razvije karcinom grlića materice u narednih 10 godina. Viši skor označava veću zabrinutost.

Vreme anketiranja

a) U vreme prvog dolaska na pregled sve ispitanice su popunjavale sledeće upitnike:

- Epidemiološki upitnik,

- Bekov upitnik za anksioznost,
- Opšti upitnik o zdravlju,
- Evropski upitnik za procenu kvaliteta života,
- Likertovu skalu za procenu zabrinutosti u pogledu rezultata svog pregleda,
- Likertovu skalu za procenu zabrinutosti da se kod njih razvije karcinom grlića materice u poslednjih 10 godina.

Na ovaj način se određivala bazična vrednost anksioznosti i nivoa zdravlja u vreme pregleda kao i kvalitet života sedam dana pre pregleda.

b) Nakon dobijanja rezultata citološkog i kolposkopskog nalaza ispitanice su popunjavale sledeće upitnike:

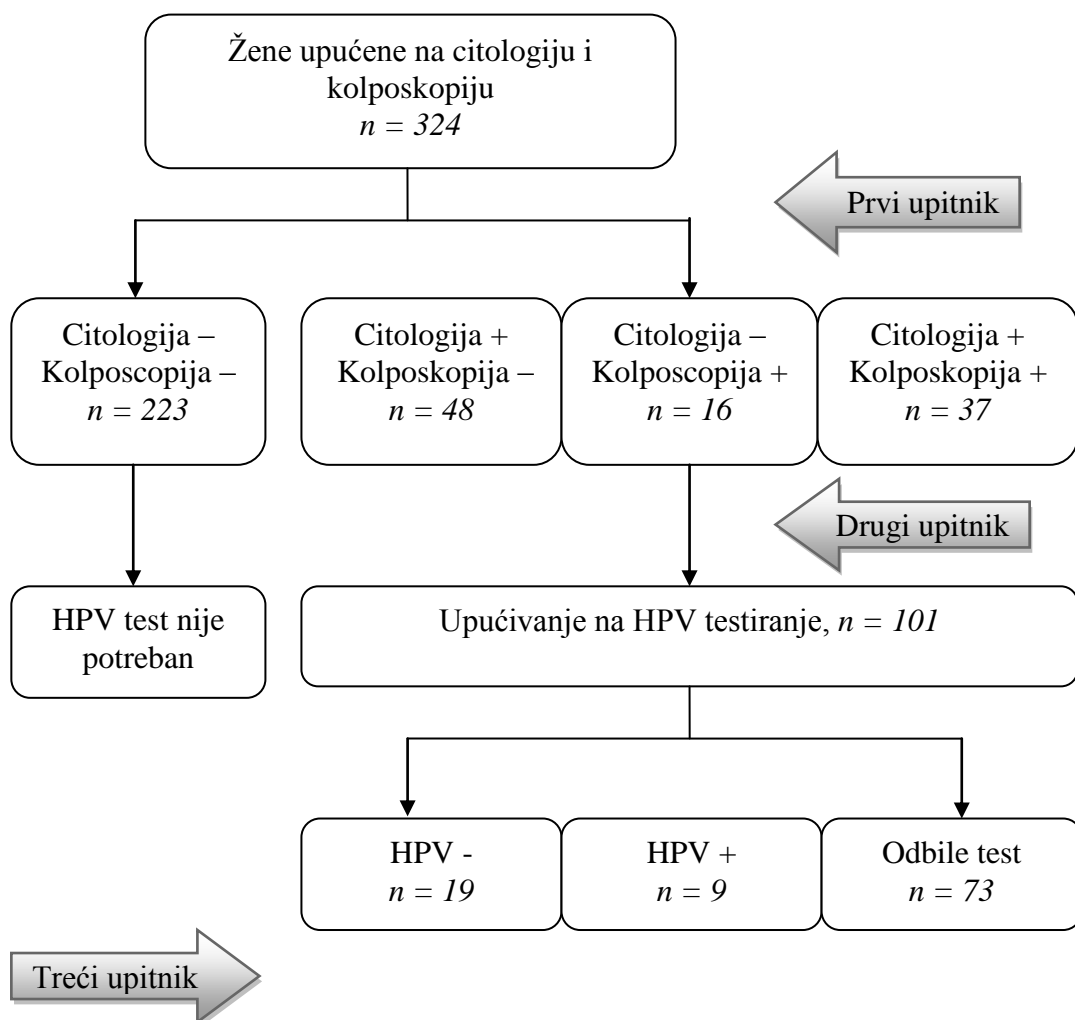
- Bekov upitnik za anksioznost,
- Opšti upitnik o zdravlju.

Na ovaj način se određivao psihološki uticaj dobijenog citološkog i kolposkopskog nalaza.

c) Ispitanice koje su upućene na HPV testiranje popunjavale su sledeće upitnike:

- Bekov upitnik za anksioznost,
- Opšti upitnik o zdravlju.

Na ovaj način se određivao psihološki uticaj samog HPV testiranja. Detaljan prikaz procesa HPV skrininga kao i vreme primenjenih upitnika prikazani su na grafikonu 1.



Grafikon 1: Proces HPV testiranja i vreme anketiranja pacijentkinja

3.4 Statistička analiza

U obradi podataka koristile su se metode deskriptivne i analitičke statistike. U cilju deskripcije podataka, kvantitativna obeležja posmatranja predstavljena su merama centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, interkvartilni opseg), dok su kvalitativna obeležja posmatranja predstavljena apsolutnim i relativnim brojevima (procentima). Normalnost raspodele kvantitativnih numeričkih obeležja testirana je pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Logaritamska transformacija korišćena je u svrhu normalizacije kontinuiranih varijabli koje nisu pokazale normalnu raspodelu. Studentov T-test je bio korišćen za testiranje statističke značajnosti razlika između grupa po kontinuiranim varijablama koje se ponašaju po tipu normalne raspodele, dok su se obeležja koja odstupaju od normalne raspodele analizirala pomoću Mann Whitney-U testa. Za testiranje statističke značajnosti razlika u učestalosti atributivnih obeležja posmatranja korišćeni su Pirsonov χ^2 – test i Fišerov (exact) test.

Za procenu unutrašnje konzistentnosti psiholoških testova korišćen je koeficijent Kronabah alfa (*Cronbach α*). Vrednosti koeficijenta veće od 0,7 uzete su kao indikator visoke pouzdanosti testa.

Povezanost nivoa znanja o infekciji HPV i psihološkog stanja pacijentkinja sa ostalim karakteristikama procenjivala se Spirmanovim koeficijentom korelacije.

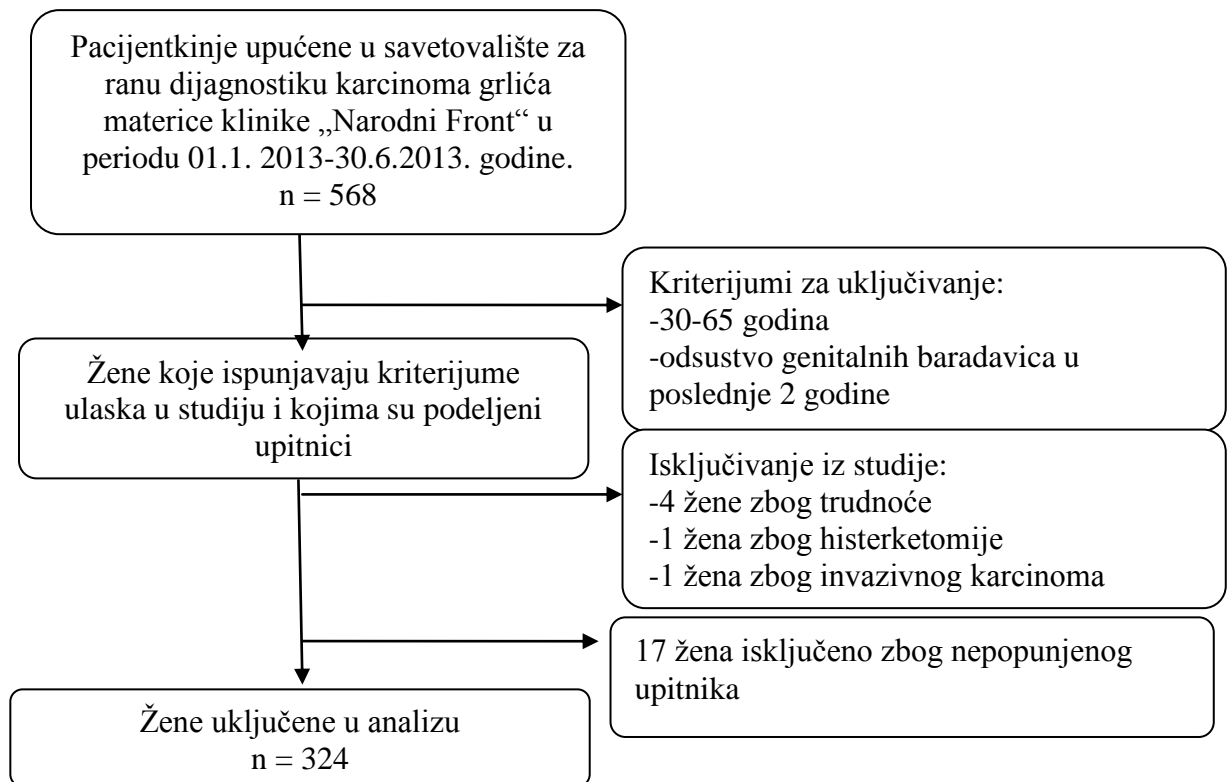
Razlike u nivou zabrinutosti i psihološkim karakteristikama u momentu drugog i trećeg ispitivanja između grupa sa normalnim i abnormalnim rezultatima vršila se pomoću ANCOVA testa kontrolišući za razlike u bazičnim vrednostima, godinama i rezultatima prethodnog testa.

Statistička obrada podataka vršena je pomoću SPSS-20.0 programskog statističkog paketa (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Korišćen je nivo statističke značajnosti $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Deskripcija populacije

Tokom šestomesečnog studijskog perioda, doktorandkinja je pregledala 568 žena koje su bile primljene u savetovalište za ranu dijagnozu karcinoma grlića materice GAK "Narodni Front". Od toga, 347 (61,1%) žena je ispunilo kriterijume ulaska u studiju (grafikon 2). Četiri pacijentkinje su isključene iz studije zbog trudnoće, jedna zbog nastanka invazivnog karcinoma i jedna zbog postavljene indikacije za histerektomiju. Stoga, 324 pacijentkinja je ušlo u krajnju analizu.



Grafikon 2. Dijagram uključivanja pacijentkinja u studiju

4.2. Socio-demografske karakteristike pacijentkinja

Socio-demografske karakteristike pacijentkinja uključenih u istraživanje prikazane su u tabeli 5.

Tabela 5. Socio-demografske karakteristike pacijentkinja

Karakteristika	Broj (%)
Uzrast (godine) [†]	36,2 ± 10,6
Obrazovanje	
Bez obrazovanja	15 (4,8)
Osnovna škola	12 (3,9)
Srednja škola	166 (53,7)
Viša škola i fakultet	116 (37,6)
Bračni status	
Udata	166 (55,3)
Neudata (živi sama)	79 (26,3)
Neudata (živi sa roditeljima)	29 (9,7)
Živi sa partnerom	19 (6,3)
Razvedena/udovica	7 (2,3)
Mesto rođenja	
Selo	10 (3,1)
Grad	309 (96,9)
Mesto stanovanja	
Selo	19 (6,0)
Grad	299 (94,0)
Zanimanje	
Domaćica	15 (5,4)
Službenica	16 (5,7)
Umetnica	2 (0,7)
Radnica	124 (44,3)
Zanimanje prirodnog smera	44 (15,7)
Zanimanje društvenog smera	73 (26,1)
Student	6 (2,1)

[†]Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD.

[‡]Vrednosti prikazane kao medijana (interkvartilni opseg).

Prosečna starost pacijentkinja bila je 36,2 ± 10,6 godina. Najveći broj žena je imao srednje obrazovanje, dok je trećina pacijentkinja (37,6%) bila visoko obrazovana. Polovina pacijentkinja se izjasnila da su udate (55,3%) i da su po zanimanju radnice (44,3%).

4.3. Karakteristike vezane za ginekološko-akušersku anamnezu pacijentkinja

Karakteristike vezane za ginekološko-akušersku anamnezu pacijentkinja prikazane su u tabeli 6.

Skoro polovina žena nije imala ni jedan porođaj (46,%) i nije imala decu u trenutku istraživanja (42,0%). Trećina pacijentkinja (32,1%) je imala po dva ili više deteta, dok je 21,3% imala po jedno dete.

Što se tiče seksualnih navika kao faktora rizika za nastanak infekcije izazvanih HPV, najveći broj žena (29,6%) je naveo da je tokom života imao 2-5 seksualnih partnera, dok je 25,9% žena imalo samo jednog seksualnog partnera. Trećina pacijentkinja (36,1%) nije dala odgovor na ovo pitanje.

Kada je reč o broju seksualnih partnera u poslednja tri meseca, veliki broj žena (73,5%) se izjasnio da su imale jednog seksualnog partnera, dok je 2-5 partnera imalo 1,2% žena. Šest i više seksualnih partnera imalo je 14 žena (4,3%) u toku čitavog života, dok je u poslednja tri meseca samo jedna žena (0,3%).

Tabela 6. Ginekološko-akušerska anamneza pacijentkinja

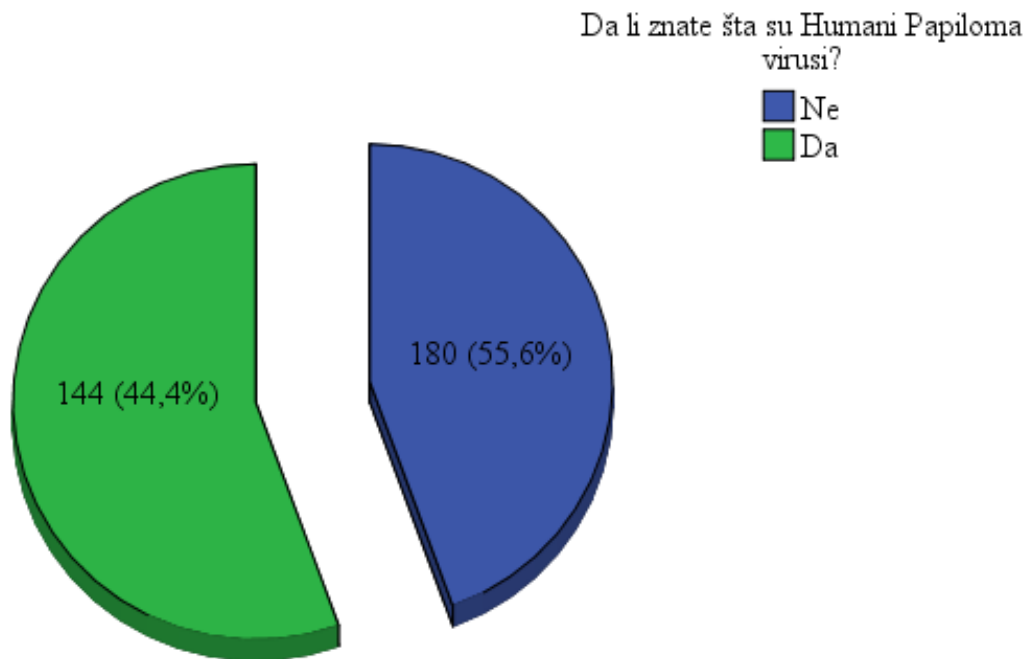
Karakteristika	Broj (%)
Menarha (godine) [†]	13,4 ± 1,6
Broj porođaja [‡]	1 (2)
0	138 (42,6)
1	67 (20,7)
≥ 2	106 (32,8)
Nepoznato	13 (4,0)
Broj pobačaja [‡]	0 (1)
0	218 (67,3)
1	53 (16,4)
≥ 2	40 (12,4)
Nepoznato	13 (4,0)
Broj dece [‡]	1 (2)
0	136 (42,0)
1	69 (21,3)
≥ 2	104 (32,1)
Nepoznato	15 (4,6)
Prvi seksualni odnos (godine) [†]	19,1 ± 2,4
Broj seksualnih partnera (ukupno) [‡]	2 (2)
0	13 (4,0)
1	84 (25,9)
2-5	96 (29,6)
≥ 6	14 (4,3)
Nepoznato	117 (36,1)
Broj seksualnih partnera u poslednja 3 meseca [‡]	1 (0)
0	38 (11,7)
1	238 (73,5)
2-5	4 (1,2)
≥ 6	1 (0,3)
Nepoznato	43 (13,3)

[†]Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD.

[‡]Vrednosti prikazane kao medijana (interkvartilni opseg).

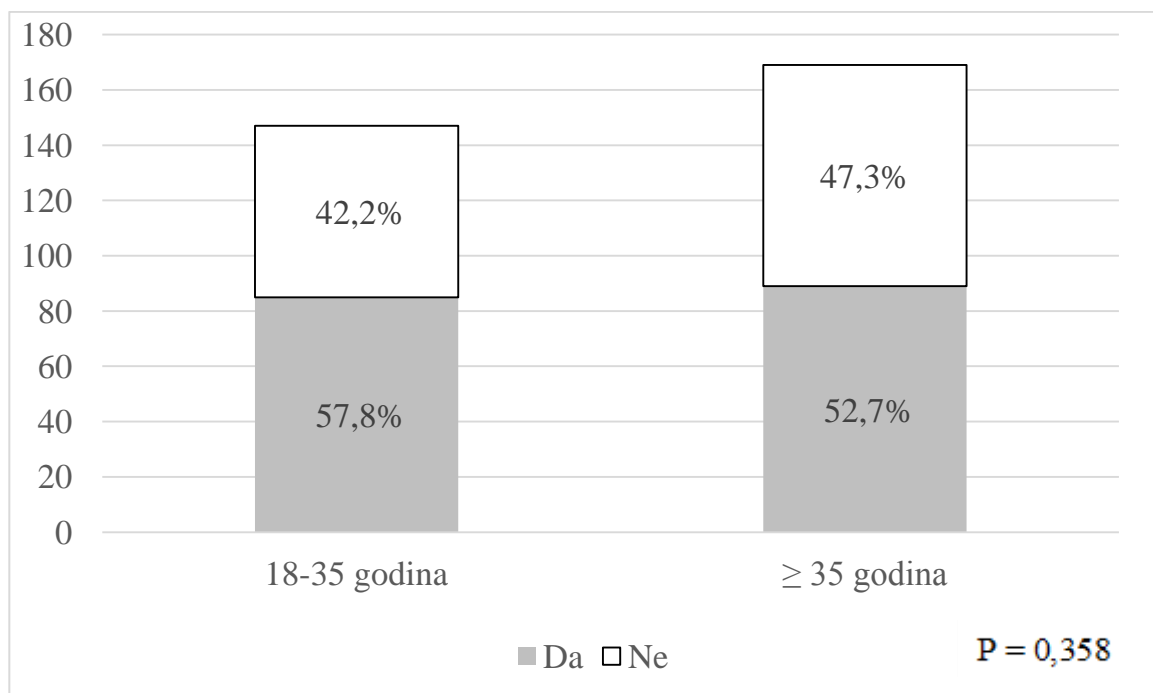
4.4. Znanje pacijentkinja vezano za nastanak HPV infekcije i karcinoma grlića materice

Kao što se može videti iz grafikona 3, malo više od polovine pacijentkinja uključenih u studiju (55,6%) je čulo za postojanje HPV, dok 44,4% žena nikada nije čulo za ovu infekciju.



Grafikon 3. Obaveštenost pacijentkinja o postojanju HPV

Obaveštenost pacijentkinja o postojanju HPV bila je veća u grupi žena od 18 do 35 godina (grafikon 4). Nije bilo statistički značajne razlike u obaveštenosti pacijentkinja o postojanju HPV između pacijentkinja različitih starosnih grupa ($p = 0,358$).



Grafikon 4. Obaveštenost pacijentkinja o postojanju HPV, po starosnim grupama

Nivo znanja pacijentkinja vezano za HPV prikazan je u tabeli 7. Oko polovine pacijentkinja (43,8% - 61,0%, u zavisnosti od pitanja) nije znalo tačan odgovor na neko od pitanja vezanih za nastanak HPV infekcije.

Tabela 7. Nivo znanja o infekcijama izazvanim HPV

Pitanje (tačan odgovor) [†]	Da	Ne	Ne znam
Da li postoji više vrsta humanih papiloma virusa? (da)	139 (43,0)	18 (5,6)	166 (51,4)
Da li se humani papiloma virusi prenose seksualnim putem? (da)	157 (48,6)	16 (5,0)	150 (46,4)
Da li humani papiloma virusi mogu da izazovu nastanak genitalnih bradavica? (da)	145 (44,9)	17 (5,3)	161 (49,8)
Da li humani papiloma virusi mogu da izazovu nastanak raka grlića materice? (da)	152 (47,1)	16 (5,0)	155 (48,0)
Da li humani papiloma virusi mogu da izazovu infekciju muškarca? (da)	138 (42,7)	21 (6,5)	164 (50,8)
Da li osobe inficirane humanim papiloma virusima mogu da nemaju nikakve simptome bolesti? (da)	131 (40,8)	24 (7,5)	166 (51,7)
Da li oboljenja koja izazivaju humani papiloma virusi mogu spontano da se izleče? (da)	87 (27,0)	68 (21,1)	167 (51,9)
Da li broj seksualnih partnera utiče na pojavu infekcije humanim papiloma virusima? (da)	130 (40,2)	28 (8,7)	165 (51,1)
Da li su infekcije izazvane humanim papiloma virusima kod žena najčešće od 20. do 30. godine života? (da)	119 (37,1)	25 (7,8)	177 (55,1)
Da li upotreba kondoma pri seksualnom odnosu može da zaštiti od infekcije humanim papiloma virusima? (da)	150 (46,9)	30 (9,4)	140 (43,8)
Da li postoji vakcina u prevenciji humanih papiloma virusa? (da)	95 (29,5)	29 (9,0)	198 (61,5)

[†]Broj (%)

Tačni odgovori pacijentkinja u odnosu na starosne grupe, prikazani su u tabeli 8. Mlađe pacijentkinje su u većem procentu odgovorile tačno na pitanja “Da li postoji više vrsta humanih papiloma virusa?”, „Da li osobe inficirane humanim papiloma virusima mogu da nemaju nikakve simptome bolesti?” i “Da li oboljenja koja izazivaju humani papiloma virusi mogu spontano da se izleče?”.

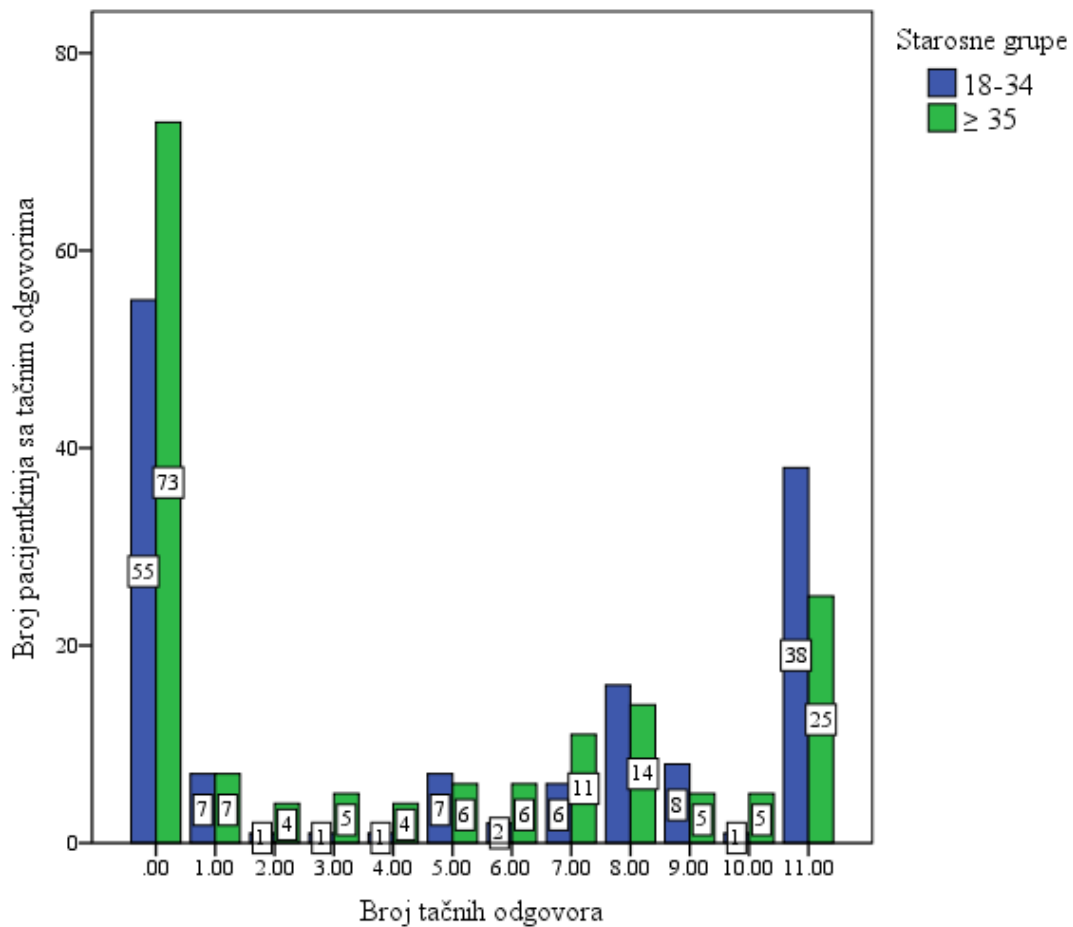
Tabela 8. Nivo znanja o HPV infekciji u odnosu na starost pacijentkinja

Pitanje (tačan odgovor) [†]	18-34 godine	≥ 35 godina	P
Da li postoji više vrsta humanih papiloma virusa? (da)	77 (52,4)	61 (36,3)	0,016
Da li se humani papiloma virusi prenose seksualnim putem? (da)	78 (53,1)	78 (46,4)	0,501
Da li humani papiloma virusi mogu da izazovu nastanak genitalnih bradavica? (da)	74 (50,3)	70 (41,7)	0,289
Da li humani papiloma virusi mogu da izazovu nastanak raka grlića materice? (da)	76 (51,7)	75 (44,6)	0,457
Da li humani papiloma virusi mogu da izazovu infekciju muškarca? (da)	72 (49,0)	65 (38,7)	0,185
Da li osobe inficirane humanim papiloma virusima mogu da nemaju nikakve simptome bolesti? (da)	74 (50,7)	56 (33,5)	0,004
Da li oboljenja koja izazivaju humani papiloma virusi mogu spontano da se izleče? (da)	48 (32,9)	39 (23,2)	0,044
Da li broj seksualnih partnera utiče na pojavu infekcije humanim papiloma virusima? (da)	64 (43,5)	66 (39,3)	0,636
Da li su infekcije izazvane humanim papiloma virusima kod žena najčešće od 20. do 30. godine života? (da)	64 (43,8)	55 (32,9)	0,133
Da li upotreba kondoma pri seksualnom odnosu može da zaštiti od infekcije humanim papiloma virusima? (da)	73 (50,3)	77 (46,1)	0,529
Da li postoji vakcina u prevenciji humanih papiloma virusa? (da)	50 (34,2)	44 (26,2)	0,297

[†]Broj (%)

Nije bilo statistički značajne razlike u pozitivnim odgovorima pacijentkinja različitih uzrasta na ostala pitanja, iako su mlađe pacijentkinje imale procentualno više tačnih odgovora od starijih žena.

Najveći broj pacijentkinja nije znao tačan odgovor ni na jedno pitanje, od čega 55 (38,5%) pacijentkinja u grupi mladih od 35 godina i čak 73 (44,2%) žena u grupi starijih od 35 godina (grafikon 5). Tačne odgovore na svih 11 pitanja o HPV dalo je 38 (26,6%) pacijentkinja u grupi mladih od 35 godina i 25 (15,2%) žena u grupi starijih od 35 godina. Sudeći po ovim rezultatima mlađe pacijentkinje su pokazale veći stepen znanja o HPV.



Grafikon 5. Distribucija tačnih odgovora pacijentkinja po starosnim grupama

Povezanost nivoa znanja sa demografskim, socioekonomskim i ginekološko-akušerskim karakteristikama, kao i psihološkim stanjem pacijentkinja prikazano je u tabeli 9.

Tabela 9. Povezanost nivoa znanja sa karakteristikama pacijentkinja		
	r	P
<i>Socio-demografske karakteristike</i>		
Uzrast	-0,113	0,048
Stepen obrazovanja	0,145	0,012
<i>Ginekološko-akušerski parametri</i>		
Broj porođaja	-0,210	< 0,001
Broj pobačaja	-0,118	0,037
Broj dece	-0,191	0,001
Prvi seksualni odnos (uzrast)	-0,070	0,337
Broj seksualnih partnera (ukupno)	0,228	0,001
Broj seksualnih partnera (3 meseca)	0,022	0,719
<i>Psihološko stanje</i>		
Zabrinutost u vezi sa rezultatima	0,154	0,006
Zabrinutost u vezi sa rakom grlića materice	0,110	0,050
Anksioznost	0,207	< 0,001
Psihološki distress (GHQ-12 upitnik)	-0,173	0,002
Kvalitet života (indeks, EQ-5D upitnik)	-0,153	0,006
Kvalitet života (EQ VAS skala)	-0,040	0,484

Što se tiče demografskih i ginekoloških karakteristika pacijentkinja, nivo znanja bio je značajno pozitivno povezan sa stepenom obrazovanja i ukupnim brojem seksualnih partnera, odnosno viši nivo znanja o HPV infekciji pokazale su žene sa višim nivoom obrazovanja i većim brojem seksualnih partnera. Negativna korelacija nivoa znanja uočena sa uzrastom, brojem porođaja, pobačaja i dece i uzrastom prvog seksualnog odnosa, odnosno starije žene, žene koje sui male veći broj porođaja i pobačaja, kao i žene koje su u vreme prvog seksualnog odnosa bile starije, pokazale su niži nivo znanja o HPV infekciji.

Kada je u pitanju psihološko stanje pacijentkinja, nivo znanja bio je u značajnoj meri pozitivno povezan sa zabrinutošću u vezi sa rezultatima testa i nastanku karcinoma grlića materice i anksioznošću, odnosno žene koje su pokazale viši nivo znanja o HPV-u imale su viši nivo zabrinutosti u vezi svojih rezultata, pojave raka grlića materice u narednih 10 godina, a takođe su pokazale i viši nivo anksioznosti kada su došle na pregled u bolnicu. Međutim, žene koje sui male viši nivo znanja pokazale

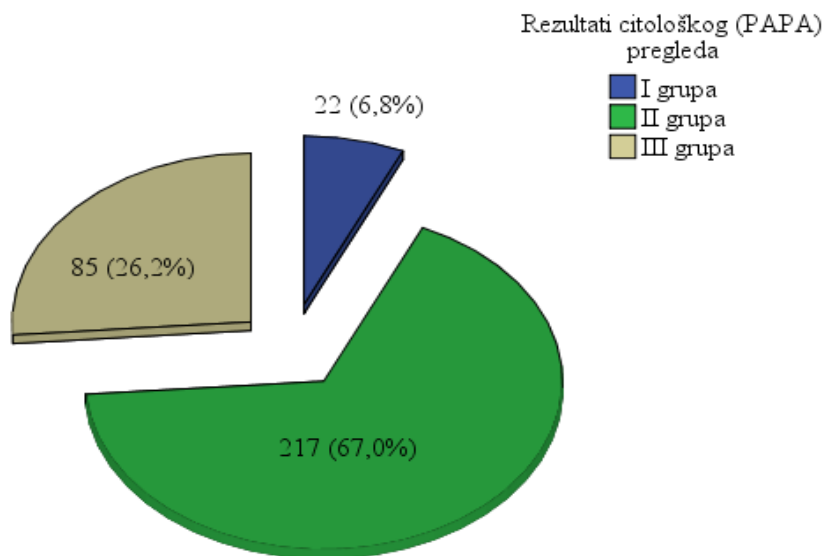
su manji distress meren GHQ-12 upitnikom i svoj kvalitet života označile su kao lošiji u EQ-5D upitniku, odnosno nivo znanja je negativno korelirao sa psihološkim distresom i kvalitetom života.

4.5. Rezultati ginekoloških pregleda i testiranja pacijentkinja

4.5.1. Rezultati citologije i kolposkopije

Od 324 žene koje su bile podvrgnute citološkom i kolposkopskom pregledu, 223 (68,8%) nije imalo niti pozitivan citološki, niti pozitivan kolposkopski nalaz. Kod ukupno 101 (31,2%) žene, neki od nalaza je bio pozitivan i to: rezultati citologije su bili pozitivni kod ukupno 85 (26,2%) žena, od kojih je 48 (56,5%) imalo pozitivnu samo citologiju, a 37 (43,5%) pozitivnu i citologiju i kolposkopiju. Rezultati kolposkopskog pregleda su bili pozitivni kod 53 žene, od kojih 16 (30,2%) nije imalo pozitivnu citologiju, a kod ostalih žena i citologija je bila pozitivna (Metod, Grafikon 1).

Detaljna distribucija promena uočenih citološkim i kolposkopskim pregledima pacijentkinja prikazani su u grafikonima 6 i 7.



Grafikon 6. Rezultati PAP testa žena upućenih na pregled u bolnicu tercijarnog nivoa

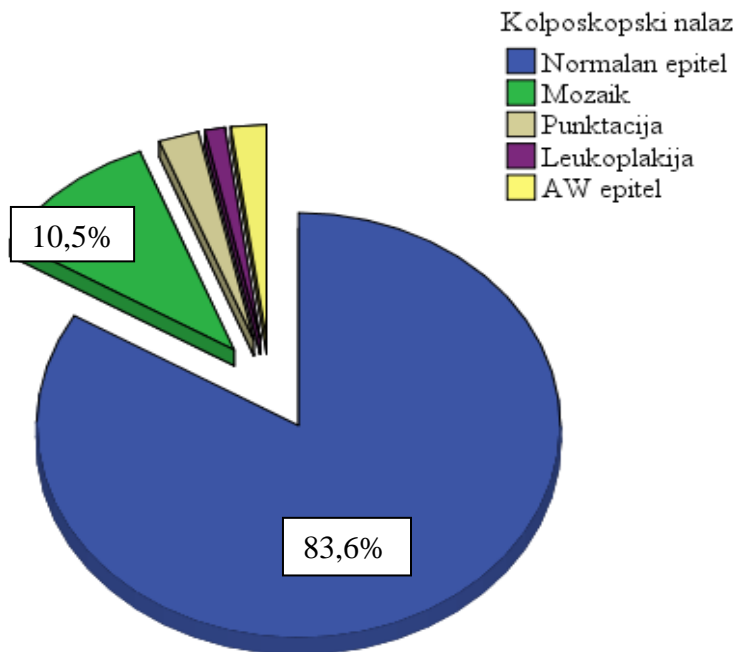
Prema rezultatima citoloških pregleda, najveći broj žena imalo je drugu grupu PAPA testa (67,0%). Treća grupa promena uočena je kod 85 žena (26,2%) (grafikon

6), od toga 63 (74,1%) je bilo ASC-US. Uporedni prikaz citološkog pregleda prema Papanikolau i Bethesda klasifikacijama prikazan je tabeli 10.

Tabela 10. Uporedni prikaz citoloških nalaza prema različitim klasifikacijama

Papanikolau sistem		Bethesda sistem		
Opis	n (%)	Opis	n (%)	
I	22 (6,8)	Negativan	239 (73,8)	
II	217 (67,0)			
III	IIIa	64 (19,8)	ASC-US ASC-H AGC	63 (19,4) 1 (0,3) 0
	IIIb	21 (6,5)	L-SIL (CIN 1) H-SIL (CIN 2)	18 (5,6) 3 (0,9)
IV	0	H-SIL (CIN 3) AIS	0	
V	0		0	

Rezultati kolposkopskog nalaza prikazani su u grafikonu 7.

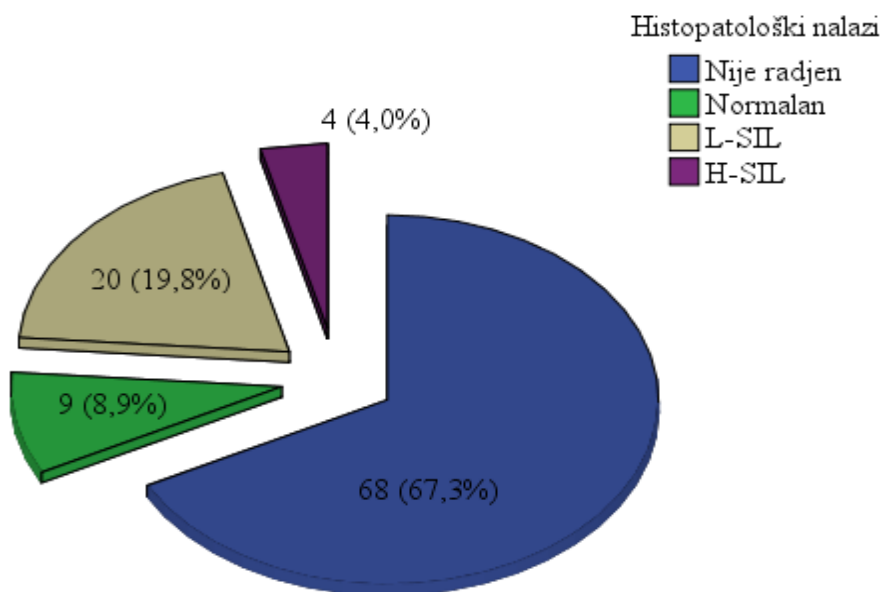


Grafikon 7. Kolposkopski nalazi žena upućenih na pregled u bolnicu tercijarnog nivoa

Najveći broj žena imalo je normalan epitel (83,6%) dok je najčešća promena grlića materice uočena kolposkopskim pregledom bila mozaik (10,5% žena), zatim punktacija (2,5%) i AW epitel (2,2%). Najmanji broj žena je imalo leukoplakiju (2,2%), dok ni jedna žena nije imala atipičnu vaskularizaciju.

4.5.2. Rezultati histopatološkog pregleda

Ukupno 101 (31,2%) žena je imala neku od promena na grliću materice dokazanu pozitivanim nalazom citologije i/ili kolposkopije i bile su upućene na histopatološku analizu grlića materice. Patološku promenu imalo je 33 (32,7%) pacijentkinja. Najveći broj žena je imalo L-SIL (19,8%), dok je H-SIL zabeležen kod 4 (4,0%) žene. Negativan rezultat HP testa imalo je 9 (8,9%) žena.



Grafikon 8. Rezultati histopatološke analize

4.6. Učestalost HPV infekcije

Od 101 pacijentkinje, koliko ih je bilo upućeno na HPV tipizaciju, 73 žene (72,3%) su odbile dalje testiranje na HPV u našoj ustanovi. Nije nam poznato da li su HPV testiranje uradile u nekoj drugoj državnoj ili privatnoj ustanovi. Od 28 žena testiranih na HPV u našoj bolnici, negativan HPV nalaz ustanovljen je kod 19 žena (67,9%), dok je kod 9 žena (32,1%) potvrđeno prisustvo HPV virusa.

4.7. Psihološki uticaj ginekoloških pregleda i testova

Analiza psiholoških posledica ginekoloških pregleda i testova na postojanje infekcije genitalnih organa žena HPV-om vršena je u tri dela.

U prvom delu proučavan je psihološki efekat citološkog i kolposkopskog pregleda i dobijanja njihovih rezultata upoređivanjem psiholoških ishoda kod žena na prijemu u savetovalište i nakon dobijanja rezultata citologije i kolposkopije. Zatim su pacijentkinje sa pozitivnim rezultatima navedenih testova upućivane na histopatološku analizu i HPV tipizaciju i proučavan je efekat tih pregleda i dobijanja njihovih rezultata na psihičko stanje žena poređenjem psiholoških ishoda merenih pre HPV tipizacije (prilikom dobijanja rezultata citologije i kolposkopije) i nakon dobijanja rezultata HPV testa. U grupi pacijentkinja koje su odgovorile na sve tri ankete (na prijemu, nakon dobijanja rezultata citologije i kolposkopije i nakon dobijanja rezultata HPV testa) analiziran je trend psihološkog stanja u toku spregleda poređenjem rezultata sva tri merenja kod pacijentkinja sa normalnim i abnormalnim rezultatima HPV testa.

Psihološko stanje pacijentkinja po ulasku u studiju prikazano je u tabeli 11. Pacijentkinje su prijavile podjednako visok stepen zabrinutosti i za dobijanje rezultata testa kao i za mogućnost nastanka karcinoma grlića materice u narednih 10 godina, što

se može uočiti iz relativno visokih srednjih vrednosti Likertovih skala za zabrinutost od $4,13 \pm 1,89$ za rezultate testa i $4,04 \pm 1,9$ za karcinom grlića materice.

Tabela 11. Psihološko stanje pacijentkinja na prijemu u savetovališće	
Psihološka karakteristika*	n = 324
Zabrinutost	
Zabrinutost zbog rezultata testa	$4,13 \pm 1,89$
Zabrinutost zbog raka grlića materice	$4,04 \pm 1,90$
Anksioznost	
Anksioznost (BEK)	4,55 (8,02)
Anksioznost (BEK) po kategorijama [†]	
Minimalna anksioznost (0-7)	245 (75,6)
Blaga anksioznost (8-15)	50 (15,4)
Umerena anksioznost (16-25)	20 (6,2)
Izrazita anksioznost (26-63)	5 (1,5)
Psihološki distres	
GHQ-12 opšti upitnik o zdravlju	1,5 (2,6)
GHQ > 4	42 (13,0)
Kvalitet života (HRQoL, EQ-5D komponente)	
Indeks	$0,85 \pm 0,25$
EQ VAS	$79,97 \pm 16,01$

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost \pm SD ili medijana (IQR).

[†]Vrednosti prikazane kao broj (%).

Pacijentkinje su na prijemu u savetovališće prijavile minimalnu anksioznost sudeći po medijani za BEK od 4,5 i velikoj većini pacijentkinja koje su svrstane u grupu minimalne anksioznosti (75,6%). Međutim, 20 (6,2%) žena bilo je umereno, a 5 (1,5%) žena izrazito anksiozno, dok je 13% žena prijavilo znake psihičkog distresa (tabela 11).

Što se tiče kvaliteta života, pacijentkinje su na početku studije prijavile relativno dobar kvalitet života, što se može videti iz viskih vrednosti za EQ-5D indeksa ($0,85 \pm 0,25$) i vizuelno-analogne skale ($79,97 \pm 16,01$).

4.7.1. Psihološki uticaj kolposkopije i citologije

Od 324 pacijentkinje koliko ih je uključeno u istraživanje i koje su učestvovala u prvoj proceni psihološkog stanja prilikom prve posete ginekologu, 120 njih (37,0%) je pristalo da učestvuje u drugoj proceni psihološkog stanja odmah nakon dobijanja rezultata citologije i kolposkopije. Od toga, značajno više pacijentkinja sa abnormalnim rezultatima testa je pristalo da učestvuje u drugom ispitivanju ($p < 0,001$). Interesantan je podatak da su u najvećem procentu odgovorile žene koje su dobile pozitivne rezultate i kolposkopije i citologije (70,3%), zatim pozitivne kolposkopije i negativne citologije (50,0%), što ukazuje na značajno veći uticaj rezultata kolposkopije na svest i psihičko stanje žena od rezultata citologije ($p < 0,001$).

Tabela 12. Procenat pacijentkinja koje su pristale da odgovore na drugi upitnik, po rezultatima kolposkopije i citologije

Rezultat testa	Ukupno (n = 324)	Broj ispitanika n	Procenat ispitanika (%)	P
Normalna citologija i kolposkopija	223	64	28,7	< 0,001
Abnormalna citologija i/ili kolposkopija	101	56	55,4	
Citologija+ / kolposkopija-	48	22	45,8	
Citologija- / kolposkopija+	16	8	50,0	
Citologija + / kolposkopija+	37	26	70,3	

U cilju procene potencijelne pristrasnosti usled (ne)odazivanja pacijentkinja na drugo ispitivanje, upoređene su početne karakteristike i psihičko stanje pacijentkinja koje su pristale da učestvuju u drugom ispitivanju i onih koje su to odbile, i to u odnosu na rezultate citologije i kolposkopije koji su im uručeni tom prilikom (tabela 13).

U grupi pacijentkinja koje su dobile normalne rezultate testa, one koje su odgovorile na drugo anketiranje bile su značajno starije (39,5 vs. 36,4 godine,

p=0,048) i obrazovanije (% univerzitetki obrazovanih žena, 33,3% vs. 15,2%; p=0,007) od onih koje nisu odgovorile.

Što se tiče psihološkog stanja pacijentkinja na prijemu, one koje su odgovorile su pokazale veći stepen anksioznosti ($p < 0,001$) i psihološkog distresa ($p < 0,001$) kao i lošiji kvalitet života procenjen EQ-5D indeksom ($p < 0,001$), u odnosu na one koje nisu želele da odgovore. U grupi pacijentkinja koje su primile negativne rezultate testa nije bilo značajne razlike u karakteristikama i psihičkom stanju onih koje su odgovorile na drugo ispitivanje i onih koje nisu.

Tabella 13. Karakteristike pacijentkinja u odnosu na odgovor i rezultate testa.

	Normalni rezultati			Atipični rezultati		
	Anketirane (n = 64)	Neanketirane (n = 159)	P	Anketirane (n = 56)	Neanketirane (n = 45)	P
<i>Sociodemografske karakteristike</i>						
Uzrast (godine) [†]	39,5 ± 11,1	36,4 ± 10,7	0,048	33,9 ± 9,7	36,0 ± 11,0	0,310
Obrazovanje						
Bez obrazovanja	1 (1,6)	10 (6,6)	0,007	0 (0,0)	4 (9,5)	0,065
Osnovna škola	1 (1,6)	8 (5,3)		3 (5,7)	0 (0,0)	
Viša škola	34 (54,0)	74 (49,0)		32 (60,4)	26 (61,9)	
Visoka škola	6 (9,5)	36 (23,8)		6 (11,3)	6 (14,3)	
Univezitet	21 (33,3)	23 (15,2)		12 (22,6)	6 (14,3)	
Bračni status						
Udata	37 (60,7)	79 (53,4)	0,361	29 (55,8)	21 (53,8)	0,163
Neudata (živi sama)	15 (24,6)	40 (27,0)		14 (26,9)	10 (25,6)	
Neudata (živi sa roditeljima)	5 (8,2)	16 (10,8)		5 (9,6)	3 (7,7)	
Živi sa partnerom	2 (3,3)	12 (8,1)		4 (7,7)	1 (2,6)	
Razvedena/udovica	2 (3,3)	1 (0,7)		0 (0,0)	4 (10,3)	
Mesto rođenja						
Selo	1 (1,6)	5 (3,2)	0,678	3 (5,6)	1 (2,3)	0,625
Grad	63 (98,4)	151 (96,8)		51 (94,4)	43 (97,7)	
Mesto stanovanja						
Selo	6 (9,4)	8 (5,1)	0,235	3 (5,7)	2 (4,7)	0,825
Grad	58 (90,6)	150 (94,9)		50 (95,3)	41 (95,3)	
Zanimanje						
Domaćica	1 (1,7)	10 (7,6)	0,291	2 (4,1)	2 (5,4)	0,634
Službenica	3 (5,1)	6 (4,4)		5 (10,2)	2 (5,4)	
Umetnica	0 (0,0)	2 (1,5)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Radnica	25 (42,4)	59 (43,7)		19 (38,8)	21 (56,8)	
Zanimanje društvenog smera	22 (37,3)	32 (23,7)		12 (24,5)	7 (18,9)	
Zanimanje prirodnog smera	8 (13,6)	24 (17,8)		8 (16,3)	4 (10,8)	
Student	0 (0,0)	2 (1,5)		3 (6,1)	1 (2,7)	

Psihološko stanje na prijemu[†]

Zabrinutost zbog rezultata	4,3 ± 2,2	4,0 ± 1,8	0,233	4,2 ± 1,8	4,2 ± 1,8	0,734
Zabrinutost zbog nastanka raka grlića materice	4,2 ± 2,3	3,9 ± 1,8	0,447	4,0 ± 1,7	4,3 ± 1,9	0,502
Anksioznost (BEK)	6,3 (9,5)	2,8 (6,2)	< 0,001	5,9 (8,7)	6,4 (9,4)	0,641
Psihološki distres (GHQ-12)	2,2 (3,0)	1,0 (2,1)	< 0,001	1,9 (2,7)	2,0 (2,8)	0,806
HRQoL komponente						
EQ-5D indeks	0,8 (0,6)	1,0 (0,2)	< 0,001	1,0 (0,2)	1 (0,1)	0,485
EQ-5D VAS skor	81,0 ± 14,2	81,2 ± 16,8	0,612	76,4 ± 15,6	78,5 ± 15,8	0,475

Uticaj kolposkopije i citologije na psihološko stanje žena procenjeno je poređenjem psiholoških parametara pacijentkinja pre intervencije i nakon dobijanja rezultata i prikazani su u tabeli 14.

Kao što se može videti iz tabele, prilikom procene sopstvene zabrinutosti vezane za rezultate testa i nastanak karcinoma grlića materice pomoću Likertove skale, pacijentkinje sa normalnim i atipičnim rezultatima su bile podjednako zabrinute (korigovane p vrednosti, 0,516 i 0,421). Međutim, korišćenjem generičkih upitnika koji na kompleksniji način procenjuju psihičko stanje pacijentkinja, uočena je statistički značajna razlika u stepenu anksioznosti i psihološkom distresu i kvalitetu života između pacijentkinja sa normalnim i onih sa atipičnim rezultatima testa. Naime, pacijentkinje koje su dobile atipične rezultate citologije i/ili kolposkopije bile su duplo više anksiozne (6,13 vs. 3,83; $p = 0,008$), imale su veći psihološki distres (1,93 vs. 1,36; $p=0,017$) i lošiji kvalitet života procenjen vizuelno analognom skalom (77,35 vs. 81,14; $p=0,020$) na prijemu u savetovalište, od pacijentkinja sa normalnim rezultatima testa. Interesantan je rezultat da su nakon dobijanja rezultata testa i korigovanja p vrednosti za bazalne razlike, gore navedene razlike nestale, čak i kada se vrednosti psiholoških testova koriguju za uzrast.

Tabela 14. Psihološki ishodi pre kolposkopije i citologije i nakon dobijanja rezultata

	Normalni rezultati	Atipični rezultati	P	P [‡]
Zabrinutost (Likert)				
Zabrinutost zbog rezultata	4,09 ± 1,94	4,22 ± 1,80	0,628	0,516
Zabrinutost zbog raka grlića materice	3,99 ± 1,95	4,14 ± 1,80	0,571	0,421
Anksioznost (BEK)				
Pre intervencije	3,83 (7,45)	6,13 (9,00)	0,008	0,006
Posle dobijanja rezultata [†]	5,17 (8,73)	5,77 (9,03)	0,770	0,053
Psihološki distres (GHQ-12)				
Pre intervencije	1,36 (2,50)	1,93 (2,79)	0,017	0,056
Posle dobijanja rezultata [†]	2,03 (3,04)	1,84 (3,01)	0,446	0,890
HRQoL (EQ-5D) komponente				
Indeks				
Pre intervencije	0,84 ± 0,27	0,86 ± 0,22	0,631	0,814
Posle dobijanja rezultata [†]	0,81 ± 0,25	0,89 ± 0,20	0,089	0,507
EQ VAS				
Pre intervencije	81,14 ± 16,07	77,35 ± 15,63	0,020	0,011
Posle dobijanja rezultata [†]	81,09 ± 14,32	76,70 ± 15,26	0,121	0,358

Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD ili medijana (IQR)

[‡]Korigovano za uzrast

[†]Korigovano za razlike u bazalnim vrednostima

4.7.2. Psihološki uticaj HPV testiranja

Od 101 pacijentkinje upućene na HPV tipizaciju 73 (72,3%) njih je odbilo da odgovori na treći upitnik, dok je 28 njih odgovorilo, što predstavlja stopu odgovora od 27,2%. Od njih, 9 žena je dobilo HPV pozitivan rezultat dok je 19 njih dobilo HPV negativan rezultat.

Uticaj HPV tipizacije na psihološko stanje žena procenjeno je poređenjem psiholoških parametara pacijentkinja pre intervencije i nakon dobijanja rezultata u grupi žena upućenih na ove procedure nakon dobijanja pozitivnih rezultata citologije i/ili kolposkopije i koje su pristale da učestvuju u trećem ispitivanju (n = 28).

Kao što se može videti iz tabele 15 pacijentkinje koje su bile HPV+ i one sa HPV- rezultatima su bile podjednako zabrinute (3,3 vs. 3,0; korigovane p vrednosti = 0,786 i 0,686). Prema Bekovom upitniku za anksioznost, pacijentkinje koje su dobile

pozitivne rezultate HPV testiranja su bile značajno više anksiozne pre samog testa od pacijentkinja koje su bile HPV negativne (2,1 vs. 0,1; korigovana p vrednost je 0,004). Ipak, nakon dobijanja rezultata razlike više nije bilo, i anksioznost ove dve grupe žena se skoro izjednačila. Kvalitet života se nije značajno razlikovao između HPV+ i HPV- pacijentkinja, kako pre HPV testiranja tako ni nakon dobijanja rezultata testa.

Tabela 15. Psihološki ishodi pre HPV tipizacije i nakon dobijanja rezultata.

	HPV- n = 19	HPV+ n = 9	P	P [¥]
Zabrinutost (Likert)				
Zabrinutost zbog rezultata	3,0 ± 1,6	3,3 ± 1,0	0,528	0,786
Zabrinutost zbog raka grlića materice	3,0 ± 1,3	3,3 ± 1,0	0,413	0,686
Anksioznost (BEK)				
Pre HPV testiranja [†]	0,1 (0,3)	2,1 (6,3)	0,063	0,004
Posle rezultata HPV testiranja [‡]	2,0 (1,2)	2,8 (8,0)	0,051	0,780
HRQoL (EQ-5D) komponente				
Indeks				
Pre HPV testiranja [†]	0,8 (1,2)	1,0 (0,0)	0,566	0,690
Posle rezultata HPV testiranja [‡]	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	/	/
EQ VAS				
Pre HPV testiranja [†]	79,1 (15,7)	75,6 (8,8)	0,658	0,373
Posle rezultata HPV testiranja [‡]	77,7 (15,4)	75,5 (9,5)	0,630	0,471

Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD ili medijana (IQR).

[¥]Korigovano za uzrast.

[†]Korigovano za razlike u bazalnim vrednostima.

[‡]Korigovano za razlike u bazalnim vrednostima i rezultate citologije i kolposkopije

5. DISKUSIJA

5. DISKUSIJA

5.1. Rezultati citologije

Početakom 1970. godine epidemiološke studije su pokazale veliku ulogu seksualno transmisivnih bolesti u nastanku karcinoma grlića materice [22,23]. Broj pacijenata sa HPV infekcijom je značajno povećan tokom proteklih 20 godina, zbog povećane pažnje koja se pridaje različitim manifestacijama HPV oboljenja i usled šireg HPV DNK testiranja, ali i većih seksualnih sloboda i češćeg menjanja seksualnih partnera. Prirodni tok HPV infekcije i biološko ponašanje cervikalne prekanceroze omogućavaju da se prevencija karcinoma grlića materice ostvari na primarnom, sekundarnom i tercijalnom nivou. Primarna prevencija podrazumeva mere za sprečavanje infekcije HPV (zdravstvena edukacija, vakcinacija), sekundarna prevencija uključuje skrining (rano otkrivanje asimptomatskih oblika bolesti), a tercijarna prevencija je lečenje prekancera, čime se sprečava njegova progresija do invazivnog karcinoma, [108]. Zbog potvrđene progresije preinvazivnih promena, dugog perioda pretkliničke faze bolesti, lake dostupnosti pregledu grlića materice, efikasnog i jednostavnog testa za detekciju promena (Papanikolau test), karcinom grlića materice je idealna bolest za skrining. Uvođenje citologije u skrining program u mnogim zemljama je dovelo do smanjenja incidence karcinoma grlića materice, a samim tim i stopa smrtnosti je smanjena i u Evropi i u SAD [38,109]. Citologija je senzitivna metoda, a njena senzitivnost u otkrivanju lezija visokog gradusa kreće se od 55-80%. Bez obzira što je citologija subjektivna metoda, zbog vrlo povoljnog odnosa utroška sredstava (cene) i dobiti (rano otkrivanje karcinoma), ova metoda se vrlo široko koristi u skriningu [109].

Zbog svoje male specifičnosti, kolposkopija nije skrining metoda. Ali, ukoliko je PAP test abnormalan, potrebno je uraditi kolposkopiju. Ni citologija, ni

kolposkopija nemaju potpunu tačnost u detekciji prekliničkih lezija cerviksa, ali kada se urade zajedno, dijagnostička tačnost je preko 98% [40, 27, 110].

Brojni skrining programi su objedinili Pap test i analizu na HPV. U istraživanjima sprovedenim u GAK *Niš* izračunata senzitivnost HPV testa kod AS-CUS razmaza je bila 90%, specifičnost 86,6%, [110]. HPV tipizacija ima veću senzitivnost od citologije, ali u detekciji prolaznih HPV infekcija posebno onih CIN I i CIN II stadijuma koji bi u preko 90% slučajeva spontano regredirali u naredne dve godine. Kod abnormalnih citoloških nalaza zahteva se kolposkopija, endocervikalna kiretaža i biopsija. U SAD važe preporuke da se HPV test koristi za trijažu kod žena sa AS-CUS-om i kao skrining zajedno sa citologijom (kotestiranja) kod žena ≥ 30 godina [111-113]. U SAD je 2008. godine započela prospektivna studija (ATHENA studija) u cilju utvrđivanja efektivnosti HPV testa kao skrining testa kod žena ≥ 25 godina. Potvrđena je efektivnost ovakvog skrining programa [85]. U Evropi, preporuka je da se HPV testiranje vrši u cilju trijaže žena sa ASCUS-om, za nadzor posle tretmana CIN-a, ali i kao samostalni skrining test, bez citologije [105]. Neke zemlje, kao što su Australija i Holandija, uvele su da se za nacionalni primarni skrining koristi samo HPV test [114,115]. Najčešće indikacije za kliničku primenu HPV tipizacije su: procena daljeg tretmana i trijaže pacijentkinja sa graničnim dijagnostičkim vrednostima drugih dijagnostičkih metoda, procena neujednačenih nalaza citologije, histologije i/ili kolposkopije (kao mera osiguranja veće senzitivnosti), procena efikasnosti nekog terapijskog tretmana, otkrivanje žena kod kojih postoji rizik od rekurencije bolesti nakon tretmana, procena povlačenja, upornosti ili napredovanja infekcije, pomoć u kreiranju protokola (vremenskog intervala praćenja i primene druge dijagnostike), dalji postupak i trijaže pacijentkinja sa ASC-US citološkim razmazom, smanjenje procenta nepotrebnih kolposkopija i biopsija [116]. U SAD, kod žena kod kojih je dijagnostikovano ASC-US, a HPV nalaz pozitivan obavezna je primena kolposkopije

kao metode. U Severnoj Kaliforniji tokom istraživanja praćeno je 13.890 pacijentkinja starosne dobi iznad 21 godinu sa pozitivnim citološkim nalazom ASC-US tokom perioda od 3 godine. Kod pacijentkinja kod kojih je dijagnostikovano ASC-US a koje su pozitivne na HPV16, HPV18, HPV31 zahtevala se i kolposkopija, [71]. Definitivna metoda, odnosno standardni metod za detekciju karcinoma grlića materice je biopsija [110].

U našem istraživanju, nešto više od dve trećine žena imalo je negativan nalaz citologije i/ili kolposkopije, a rezultati citologije su bili pozitivni kod 26% žena, što je nešto više nego u istraživanju sprovedenom u SAD. Naime, iz baze podataka Nacionalnog sistema, na reprezentativnom uzorku žena, analiziran je rezultat skrining testa. Utvrđeno je da je 20% žena uzrasta 25-64 god. imalo pozitivan PAP test ikad u životu [116]. U istraživanju u kome je učestvovalo oko 250.000 žena iz više centara u SAD, 14,5% žena su imale abnormalan PAP test, ali su bile HPV negativne. Od žena koje su imale abnormalan PAP test i \geq CIN3 rezultat biopsije, 5,2% su bile negativne na HPV. Među ženama koje su imale abnormalan PAP test, negativan HPV test i \geq CIN3 rezultat biopsije, kod 35,4% je dijagnostikovano karcinom grlića materice. Međutim, teško je porediti naše rezultate sa rezultatima iz drugih zemalja koje su davno uvele skrining program [117].

5.2. Psihološki uticaj pregleda i testova

Karcinom grlića materice je i dalje jedna od vodećih lokalizacija malignog procesa žena u Srbiji, posle karcinoma dojke, kolorektalnog karcinoma i karcinoma pluća. Prema poslednjim podacima Registra za maligne tumore u Srbiji, stope incidenije raka grlića materice bile su 36,4 i 32,0 na 100.000 stanovnika u 2012. i 2013. godini, dok su standardizovane stope iznosile 28,3 i 20,3 u navedenim godinama

[13]. Te standardizovane stope su znatno više od standardizovanih stopa incidencije u Evropskoj Uniji i slične su najvišim stopama u Evropi koje se beleže u Bugarskoj [118]. U istim godinama, standardizovane stope mortaliteta u Srbiji iznosile su 6,4 i 6,8 na 100.000 stanovnika [13]. Stope mortaliteta pokazuju stalan i progresivni porast u periodu 1991-2011. godina [119], što ukazuje da ovo oboljenje ima veliki javno zdravstveni značaj u našoj zemlji.

Prvi nacionalni organizovani skrining program za karcinom grlića materice ustanovila je Vlada naše zemlje 2008. godine, a zbog niza problema, on je zvanično započeo 2013. godine i praćen je i odgovarajućom zdravstvenom regulativom u ovoj oblasti [119]. Prema ovom programu, žene uzrasta 25-65 godina trebalo bi da budu pozvane na skrining test koji uključuje dva citološka brisa (PAP test) u intervalu od 6 meseci, i ako oba budu negativna, žene nastavljaju sa regularnim skrining pregledima na tri godine. Kod žena kod kojih je utvrđen atipični nalaz (PAP test III-IV) upućuju se na kolposkopiju i dalje preglede [119]. Međutim, ovako organizovan skrining program nije zaživio u celoj Srbiji i oportunistički skrining test je još uvek dosta prisutan. Žene odlaze kod svojih opredeljenih ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, koji, ukoliko postoji neka sumnja ili utvrđeni atipičan citološki rezultat, a obično je urađen i kolposkopski nalaz, upućuju žene na pregled u bolnicu (tercijarnog nivoa u Beogradu, ili sekundarnog nivoa u ostalim delovima Srbije).

Poznato je da postavljena dijagnoza nekog malignog procesa, te i karcinoma grlića materice, izaziva osećanje napetosti, straha i panike [120]. U našem prvom istraživanju, pre bilo kog ginekološkog pregleda žena u bolnici, nije postojala značajna razlika u zabrinutosti u pogledu rezultata testova koji će se raditi i percepciji rizika od nastanka raku u narednih 10 godina između žena kod kojih je kasnije ustanovljen pozitivan rezultat testova i onih žena koje su na svim testovima bile negativne. Međutim, nivo zabrinutosti žena i kod kojih je rezultat bio negativan, tj. normalan, bio

je viši nego što je to zabeleženo kod žena sa normalnim rezultatom skrining testa na karcinom grlića materice u svetu [63,121]. To se može objasniti činjenicom da su naše pacijentkinje već u domu zdravlja, gde su najpre odlazile na pregled, bile upoznate da je citološki i/ili kolposkopski nalaz pokazao graničnu ili abnormalnu vrednost, te su već uznemirene, odnosno sa višim stepenom anksioznosti dolazile na pregled u bolnicu.

Koristeći upitnik BAI, kao brzu upitnik za procenu somatskih simptoma anksioznosti, zapazili smo da su žene kod kojih će se kasnije utvrditi abnormalni nalaz pokazale viši stepen anksioznosti nego žene sa normalnim nalazom PAP testa i/ili kolposkopije. Posle korigovanja, odnosno adžastiranja za uzrast, značajno viši nivo anksioznosti je utvrđen kod svih žena kada su one primile rezultate urađenih testova. Ovakav nalaz sugerise da BAI mnogo preciznije meri nivo anksioznosti nego što je samoizjašnjavanje o nivou stresa-anksioznosti pomoću Likertove skale. U velikom broju drugih studija pokazano je da se anksioznost javlja pre ili posle obavljanja mnogih medicinskih procedura, kojima pripada i kolposkopija [62,67,68]. U nekim studijama je posebno istaknut nalaz anksioznosti neposredno posle izvođenja ove procedure [122]. Visok nivo anksioznosti pre i posle kolposkopije dovodi do neželjnih događaja kao što su bol i nekomfornost ([118]. Rezultati studija su pokazali da je BAI mera simptoma anksioznosti koji nastaju kod postavljanja dijagnoze mnogih lokalizacija malignih tumora, te i raka grlića materice [123,124]. Zapaženo je da su žene koje su upućene na kolposkopiju radi dalje dijagnostike prekanceroznih lezija imale veliki emocionalni distress [68,122]. One nisu bile zabrinute zbog samog izvođenja ove ginekološke procedure, već zbog mogućnosti da imaju maligni tumor i zbog mogućih posledica u daljem životu, kao i zbog izmena u seksualnoj i reproduktivnoj funkciji. Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima tih studija. U nedavno objavljenom sistematskom pregledu literature publikovane između

1986. i 2014. godine, autori su objavili da su anksioznosti, depresija, emocionalni distress, zabrinutost i strah, neželjeni psihološki ishodi povezani sa kolposkopijom [125]. Utvrđeno je da je nivo anksioznosti bio manji neposredno posle kolposkopije nego pre njenog izvođenja [63]. Upućivanje na kolposkopiju ne dovodi do dugog trajanja anksioznosti. Ipak, i dve godine posle kolposkopije, iako je nivo anksioznosti bio mnogo niži nego što je bio pre njenog izvođenja, jedna od tri žene je i dalje imala strah od dijagnostikovanja malignog tumora. U našem istraživanju uočen je niži nivo anksioznosti 7-10 dana posle izvođenja kolposkopije, nego što je bio pre njenog izvođenja, ali samo kod žena sa abnormalnim rezultatom. Manji procenat odgovora žena sa normalnim nalazom citologije i kolposkopije u drugom popunjavanju upitnika (posle dobijenih rezultata, tj. 7-10 dana od izvođenja citologije i kolposkopije), veovatno je doveo do ovako neuobičajenih rezultata, odnosno višeg stepena anksioznosti posle dobijanja rezultata, nego pre samog izvođenja kolposkopije.

Kao jednu od metoda za smanjenje anksioznosti i bola prilikom izvođenja kolposkopije, autori su istraživali pozitivan efekat muzike, edukaciju i pružanje informacija pre samog izvođenja kolposkopije [126] i obaveštavanje žena o rezultatu skrining testa od strane „skrinera”. Mada se rezultati ginekološkog pregleda mogu poslati i putem e-mail-a, što je čest slučaj u zapadnim zemljama [127], većini žena više pogoduje da dobiju rezultat direktno od svog lekara. U našoj zemlji to je i ustaljena praksa, žene dolaze kod svog ginekologa koji im daje rezultat pregleda, kao i neku dodatnu informaciju ukoliko je potrebno.

Nije postojala statistički značajna razlika između dve grupe žena u pogledu kvaliteta života merenog EQ-5D upitnikom. Moguće je da ovaj test nije dovoljno senzitivna da otkrije bilo koju promenu u kvalitetu života, kao što je to bilo uočeno i u drugim studijama [76], ili je vremenski period od ginekološkog pregleda u domu zdravlja do oba testiranja u bolnici bio isuviše kratak da bi mogao da utiče na promenu

kvaliteta života. Žene sa atipičnim rezultatima citologije i/ili kolposkopije, označile su svoje zdravlje kao loše na vizuelnoj skali (VAS) samo u vreme popunjavanja upitnika pre prvog pregleda u bolnici.

U našoj studiji, takođe smo zabeležili neke statistički značajne razlike u pogledu socijalno-demografskih karakteristika dve grupe žena. Viša prevalencija abnormalnog citološkog nalaza zapažena je i u drugim zemljama. Mlađi uzrast pri prvom seksualnom odnosu i više od četiri seksualna partnera zabeležen je kao značajni factor rizika za abnormalni rezultat u našoj studiji, kao što je uočeno i u drugim studijama [128,129].

HPV testiranje ima potencijal da promeni konvencionalne metode citološkog skrininga. HPV trijaža za žene sa blagim stepenom cervikalnih abnormalnosti pobudila je veliku pažnju i postala rutinski deo skrininga testa za karcinom grlića materice u Sjedinjenim Američkim državama (SAD) [130-132]. Dobijanje rezultata ovog testa mnogo manje zavisi od ljudskog faktora, a takođe je i senzitivniji nego tradicionalni PAP test koji se koristi u skriningu, tako da se očekuje i da će ga u potpunosti zameniti [132]. Rezultati studija izvedenih u razvijenim zemljama [133], kao i u zemljama sa smanjenim resursima, ali i sa niskom incidencijom karcinoma grlića materice, pokazuju da je HPV testiranje efikasnije nego PAP test i da je odnos troškova i dobiti vrlo povoljan [134]. Međutim, Radna grupa za prevenciju u SAD (*US Preventive Services Task Force*), je na osnovu istraživanja koje je sproveo Centar za praksu zasnovanu na dokazima, iznela zaključke prema kojima se podržava korišćenje HPV testa paralelno sa citološkim testom u okviru skrininga na 3 godine, kod žena sa dva negativna rezultata, ukoliko se kolposkopija koristi da bi se sagledalo opterećenje društva karcinomom cerviksa. Međutim, ukoliko se samo prva dva testa koriste za kvantifikovanje opterećenja bolešću, tada je citologija efikasnija nego kotestiranje citologijom i HPV testom. Analiza osetljivosti navedenih metoda je ukazala da HPV

testiranje koje bi usledilo posle citologije opravdava dalja proučavanja iz ove oblasti [135]. I u Engleskoj je pokazana ekonomska opravdanost korišćenja HPV testa u skriningu, pa i u eri vakcinacije protiv HPV infekcije. Ali se ističe da je potrebno dodatno istraživanje stavova žena koje su bile HPV pozitivne ali citološki negativne, kao i dodatnih biomarkra i aktivnosti od značaja za HPV skrining kod vakcinisanih i nevakcinisanih protiv HPV infekcije, sa aspekta produženja životnog veka [136].

No, bez obzira da li će se HPV uvesti kao samostalno, ili testiranje zajedno sa citologijom u skriningu karcinoma grlića materice, samo izvođenje ovog testa dovodi do napetosti i anksioznosti. Studije sprovedene pre 10-tak godina pokazale su da testiranje na HPV i žena koje imaju samo diskariotske promene cervikalnog brisa, izaziva osećaj anksioznosti i straha [70,76]. Međutim, u studiji sprovedenoj u Norveškoj u kojoj su praćene tri grupe žena (žene kod kojih je kao skrining rađen samo PAP test, žena kod kojih je rađeno HPV testiranje i žena kod kojih je rađeno HPV testiranje, ali im je i data informacija o prirodi infekcije HP virusima), zapaženo je da nije bilo razlike u nivou anksioznosti. Autori su zaključili da pre sam skrining test, nego vrsta skrininga dovode do anksioznosti [137]. Pored toga, u studiji sprovedenoj u SAD, autori su zaključili da se povezanost anksioznosti i testiranja na HPV pre može objasniti drugim faktorima, kao što su etnička pripadnost ili životne navike, nego samim sprovođenjem testa [138].

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su veći stepen anksioznosti imale žene koje su dobile pozitivan HPV rezultat u odnosu na žene sa negativnim HPV rezultatom. Iz svega napred navedenog zaključuje se da je za neko dalje istraživanje u našoj sredini potrebno ispitati koji su još faktori povezani sa anksioznošću u vreme izvođenja HPV testiranja, kako bi ovaj koristan test mogao sa više sigurnosti, zasnovanih na dokazima, mogao da se bezbedno koristi u našoj zemlji.

Na kraju, potrebno je istaći da je neophodno da se i našoj sredini, kod žena kod kojih su dobijeni rezultati sa abnormalnim nalazima, sprovede edukacija o praćenju bolesti i metodama izlječenja, u cilju smanjenja strah i zabrinutost [116]. Značaj edukacije i informacija potvrđen je i u drugim studijama. Na primer, u studija sprovedenoj u tri zemlje, Francuskoj, Španiji i Portugaliji, na uzorku od 1500 žena, pokazano je čak da i način obaveštavanja žena izaziva anksioznost. Žene u Španiji se obaveštavaju telefonskim putem o rezultatima testiranja, dok se ženama u Francuskoj i Portugaliji rezultat dostavlja pisanim putem. Žene u sve tri zemlje pokazuju zabrinutost i traže dodatne informacije o tumačenju rezultata [117].

Sve navedeno treba imati u vidu kada se populacioni skrining test za rano otkrivanje raka grlića materice počene da izvodi na teritoriji cele Srbije.

5.3. Znanje pacijentkinja vezano za nastanak HPV infekcije i raka grlića materice

U našem istraživanju većina žena nije znala za postojanje humanog papiloma virusa, čak 55,5% njih, dok je 44,4% žena čula za HPV. Stepem obaveštenosti pacijentkinja i znanja o humanom papiloma virusu varira u mnogim zemljama i zavisi od mnogih faktora, uglavnom demografskih, socio-ekonomskih i kulturoloških [139,140]. Tako se u SAD, procenat obaveštenosti o postojanju HPV kreće od 68%-75,9% [138, 141], Japanu 67,5% [142], Velikoj Britaniji 50,6% [141], Australiji 50,4% [141], dok je u slabije razvijenim zemljama taj procenat znatno niži, Brazilu 40% [143], Ujedinjenim Arapskim Emiratima 29% [144], Turskoj 26% [145], dok je u Sudanu samo 19% ne-medicinske ženske populacije čulo za ovaj virus [146].

Iako nije bilo statistički značajne razlike, mlađe pacijentkinje (18-35 godina) su u većem procentu znale za ovaj virus, u odnosu na starije pacijentkinje (≥ 35 godina). Visok stepen znanja mlađe populacije o HPV infekciji i uticaju fakultetskog

obrazovanja na znanje, pokazala je i studija sprovedena u Vojvodini, u kojoj je čak 89,8% studentkinja Medicinskog fakulteta znalo za ovaj virus, 83,8% učenica medicinskih srednjih škola, i 59,5% studenata ne-medicinskih fakulteta [147]. Veću obaveštenost mlađe populacije o postojanju HP virusa potvrdile su i mnoge druge studije [143, 147-150]. Osim toga, u skoro svim navedenim studijama znanje o postojanju HP virusa bilo je značajno više potvrđeno u grupi pacijentkinja sa većim stepenom obrazovanja.

Kada je reč o pojedinačnim pitanjima koja procenjuju znanje pacijentkinja o HPV infekciji i karcinomu grlića materice, u našoj studiji, na svako od pitanja vezanih za nastanak HPV infekciju, više od polovine pacijentkinja nije znalo tačan odgovor. Takođe, mali broj žena je znao da oboljenja koja izazivaju HPV mogu spontano da se izleče (27%) kao i da postoji vakcina u prevenciji HPV (29,5%). Malo manje od polovine žena je znalo tačne odgovore o prenošenju HPV infekcije i da HPV može izazvati nastanak genitalnih bradavica i karcinom grlića materice. U studiji *Antić* i saradnika, takođe oko 40% žena iz opšte populacije je znalo tačne odgovore na slična pitanja, što je bilo značajno manje od nivoa znanja studenata medicine i medicinskih sestara [151]. Za razliku od ove studije gde samo 1,4% žena iz opšte populacije nije znalo tačan odgovor ni na jedno od pitanja, u našoj studiji većina žena nije znala tačne odgovore ni na jedno od postavljenih pitanja. Ovako velika razlika, i nizak nivo znanja u našoj studiji može se objasniti time da je samo trećina pacijentkinja u našoj studiji imala visoko obrazovanje (37,6%) i da je najveći broj žena imalo srednje obrazovanje (53,7%) a bile su zaposlene kao radnice (44,3%), što može ukazivati a nizak socio-ekonomski status.

Interesantan je i podatak da su studije koje su se bavile znanjem o HPV infekciji i cervikalnom karcinomu među lekarima i medicinskim radnicima, pokazale da, uprkos višem nivou znanja o HPV infekciji i cervikanom karcinomu medicinskih

radnika od opšte populacije, stepen njihovog znanja varira kao i njihovi stavovi o HPV infekciji i vakcinaciji. Tako je jedna velika italijanska studija *Signorelli* i saradnika pokazala da je samo 15% lekara opšte prakse učestvovalo na kontinuiranoj medicinskoj edukaciji čija je tema bila HPV infekcija, kao i da postoji veliki stepen nesaglasnosti u vezi načina prenošenja HPV infekcije; a samo 60% lekara je znalo da HPV vakcina može sprečiti karcinom izazvan HPV-om [152]. Štaviše, čak 51% pedijataru jedne turske studije nije znalo da je kondom neefikasan u sprečavanju prenošenja HPV infekcije, dok 60-80% njih nisu bili sigurni u efikasnost i benefit vakcine protiv HPV-a [153,154]. S obzirom da se čak 80% pacijentkinja jedne velike studije u Francuskoj, Španiji i Portugaliji izjasnilo da im je potrebno više informacija o HPV infekciji nakon dobijanja pozitivnih rezultata PAP testa, i po mogućstvu od svog izabranog lekara [155], i da na mnoge žene utiče stav i znanje samog lekara [156], i znanje medicinskih radnika mora biti unapređeno radi boljeg znanja samih pacijentkinja i samim tim i radi efikasnije implementacije mera za sprečavanje HPV infekcija i karcinoma grlića materice.

Brojne kvalitativne studije su pokazale značajan uticaj nivoa znanja na psihološko stanje žena upućenih na skrining raka grlića materice, tj. da nedovoljno znanje i svest o HPV infekciji doprinosi većoj anksioznosti i lošijem socijalnom i psihološkom stanju [156,157,158]. Rezultati naše studije takođe pokazuju da je nivo znanja negativno povezan sa anksioznošću i psihološkim distresom pacijentkinja, odnosno da žene koje znaju više o samoj HPV infekciji, načinu prenošenja i skriningu, imaju niži nivo anksioznosti i psihološkog distresa i bolji kvalitet života prilikom posete ginekologu i tokom procesa skrininga od žena sa nižim nivoom znanja. Ovi rezultati su u skladu i sa studijom preseka sprovedenoj u Velikoj Britaniji, koja je pokazala da je nerazumevanje rezultata testa predstavljalo nezavisan prediktor za povećanu anksioznost kod žena koje su dobile pozitivan rezultat HPV testa [121].

Obimnost i značaj samog znanja i obaveštenosti pacijentkinja o HPV infekciji i karcinomu cerviksa, kao i njihov uticaj na brojne aspekte zdravstvene zaštite žena kao što su sam odaziv na skrining, emocionalni, psihološki i socijalni odgovor na dobijanje pozitivnih rezultata, kao i spremnost na vakcinisanje protiv HPV uzročnika takođe ističu i potvrđuju studije intervencija sprovedene širom sveta koje su pokazale pozitivne efekte edukativne brošure [157] kao i grupne edukacije u samom savetovalištu [158] na znanje žena o HPV-u.

Nedostatak našeg istraživanja je to što nismo uspjeli da od svih žena dobijemo rezultat citologije i kolposkopije iz doma zdravlja, tako da zbog velikog broja nedostajućih podataka ove varijable nismo ni obrađivali u statističkoj analizi. Međutim, pozitivna strana ovog istraživanja je dva puta ponavljana citologija koju su uradili ginekolozi u domu zdravlja i uvek isti ginekolog (doktorand) u bolnici, kao i činjenica da su pacijentkinje dolazile kod navedenih specijalista po svoje rezultate. Pored toga, i činjenica da su žene uvek mogle da dobiju i dodatno objašnjenje od ginekologa o svom nalazu i značaju da se moguća prekancerozna lezija ili maligni process otkriju u ranoj fazi, što omogućava i kasniju uspešniju terapiju, svakako imaju veliki uticaj na smanjenju ankisoznosti i poboljšanju kvaliteta života žena.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu sprovedenog istraživanja, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Ispitivanu kohortu žena koje su upućene u bolnicu tercijarnog nivoa činile su žene čija je prosečna starost iznosila $36,2 \pm 10,6$ godina. Oko polovine ispitanica imale su srednji nivo obrazovanja, a jedna trećina visoko obrazovanje.
- Skoro polovina žena nije imala ni jedna porođaj do vremena ispitivanja, jedna petina (20,3%) je imala jedno dete, a oko trećine (32,1%) je imala dva ili više deteta. Četvrtina žena je navela da je imala samo jednog seksualnog partnera tokom života.
- Kod 101 (31,2%) utvđen je pozitivan nalaz citologije ili kolposkopije i one su upućene na HPV testiranje. Od 28 žena testiranih u našoj ustanovi, kod 9 (8,9%) je HPV nalaz bio pozitivan.
- Prilikom prvog testiranja, pre ginekološkog pregleda, korišćenjem Likertove skale, nisu uočene značajne razlike između žena koje su kasnije dobile pozitivan citološki i/ili kolposkopski nalaz i žena sa negativnim nalazom u pogledu sopstvene procene zabrinutosti zbog rezultata testova koje očekuju, kao i u pogledu sopstvene procene mogućnosti da dobiju rak grlića materice u narednih 10 godina. Ni u ponovnom testiranju, kada su već dobile rezultat citološkog i kolposkopskog testiranja, nije bilo značajnih razlika između dve grupe žena.
- Značajno viši stepen anksioznosti (prema upitniku BEK-a) veći psihološki distress (prema upitniku GHQ12) kao i lošiji kvalitet života pokazale su žene pre ginekološkog pregleda, a kod kojih su kasnije utvđeni pozitivni citološki i/ili kolposkopski nalaz.
- Značajno viši stepen anksioznosti (prema upitniku BEK-a) u vreme dobijanja HPV rezultata imale su i žene koje su bile HPV pozitivne u odnosu na žene sa HPV negativnim nalazom.
- Značajno viši nivo znanja o HPV infekciji pokazale su žene koje su imale viši stepen zabrinutosti u vezi sa rezultatima citološkog i kolposkopskog nalaza i mogućnosti nastanka raka grlića materice, kao i žene koje su imale značajno viši nivo anksioznosti pre ginekološkog pregleda. Viši nivo znanja o navedenoj infekciji pokazale su i žene koje su imale niže stepen psihološkog distresa i koje su svoj kvalitet života označile kao lošiji.

7. LITERATURA

1. World Health Organization. *Global Cancer Facts and Figures, 2012*. WHO, Geneva, dostupno na:
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/aspc-044738.pdf>
2. Kesić V, Poljak M, Rogovskaya S. *Cervical cancer burden and prevention activities in Europe*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1423-33.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. *Global Cancer statistics, 2002*, *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
4. Arbyn M, Primić-Žakelj M, Raifu AO, et al. *The Burden of Cervical Cancer in South-East Europe at the Beginning of the 21st century*. *Coll Antropol* 31(2007) Suppl.2:7-10.
5. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, et al. *Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union*. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2640-8.
6. Bosch FX, Qiao YL, Castellsaguè X. *The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer*. *Int J Gynecolog&Obstetric* 2006; 94 (Suppl 1):S8-S21.
7. Maver PJ, Seme K, Korać T, et al. *Cervical cancer screening practices in central and eastern Europe in 2012*. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013;22(1):7-19.
8. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. *NORDCAN-a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research*, *Acta Oncol* 2010;49(5):725-36.
9. Dimmock NJ, Easton AJ, Leppard KN. *Carcinogenesis and tumor viruses*. In: *Introduction to Modern Virology*. 5th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd: 2001. p.274-93.
10. Papanicolau GN, Traut HF. *The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus*. *Am J Obstet Gynaec.* 1941;42:193-206.
11. Mandić A, Kapamadžija A, Mladenović-Segedi Lj, i sar. *Infekcija humanim papiloma virusom*, Institut za javno zdravlje Vojvodine, 2014.
12. Stanimirović B. i saradnici, *Patologija cerviksa, vagine i vulve, Kolposkopski atlas*, Elit-Medica, Beograd, 1999.
13. Kesić V, *Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene*, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000.

14. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, *Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Rak grlića materice*, Klinički vodič 14/12, Ministarstvo zdravlja RS, Beograd 2013.
15. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med 1998; 12;338(7):423-8.
16. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. *Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women*. Lancet 2004;364(9446):1678-83.
17. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. *The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women*. J Pediatr 1998;132(2):277-84.
18. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol 2002; 55(4):244-65.
19. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. *Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update*. Int J Cancer 2007; 121(3):621-32.
20. Trottier H, Franco El. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. Vaccine 2006; 24 Suppl 1:S1-15.
21. Bosch FX, de Sanjose S. *Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality*. J Nat Cancer Inst Monogr 2003;(31):3-13.
22. Kessler II. *Venereal factors in human cervical cancer. Evidence from marital clusters*. Cancer 1977;39(4 Suppl):1912-9.
23. Hariss RW, Brinton LA, Cowdell RH, et al. *Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri*. Br J Cancer 1980;42(3):359-69.
24. Castellsaguè X, Bosch FX, Muñoz N, et al. *Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners*. N Eng J Med. 2002; 346(15):1105-12.
25. Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. *Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts*. BMC Infect. Dis. 2013; 13:39.
26. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Eng J Med. 1998;338(7):423-8.
27. Craigo J, Hopkins M, De Lucia A. *Uterine cervix adenocarcinoma with both human papillomavirus type 18 and tumor suppressor gene p53 mutation from a women having intact hymen*. Gynecol Oncol.1995; 59(3):423-6.

28. Živadinović R, *Savremena dijagnostika i terapija cervikalnih intraepitelnih neoplazija*, Univerzitet u Nišu, 2015.
29. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. *Papilloma virus is resistant to dessication*. J Infect Dis. 1997; 176(4):1076-9.
30. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. *The causal relatione between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol. 2002; 55(4):244-65.
31. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *Human papilomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J. Pathol. 1999; 189(1):12-9.
32. Meyer T, Arndt R, Christophers E, et al. *Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer*. Cancer Detect Prev 2001; 25(6):533-47.
33. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. *A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors*. Gynecol Oncol 2002; 84 (2):263-70.
34. Wheeler CM, Greer CE, Becker TM, et al. *Short-term fluctuations in the detection of cervical human papillomavirus DNA*. Obstet Gynecol. 1996; 88(2):261-8.
35. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, et al. *Humani virusi papiloma, HPV*, Onkologija/v žarišću, 2005:p60-72.
36. Bjerregaard B, Baandrup UT and arbejdsgruppe, *Sundhedsstyrelsens nye anbefalinger for screening for livmoderhalskraeft. New recommendations of cervical cancer screening from the National Health Board*. Manedsskr Prakt Laegegern, 2007; 85:1391-401.
37. Perišić Ž, *Uputstvo za citološki skrining prema Bethesda klasifikaciji*, RS Ministarstvo zdravlja, Beograd 2013.
38. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*, Int J Cancer 2015; 136(5):E359-86.
39. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
40. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: *Cervix Cancer Screening*, IARC Publication, Lyon, 2005.

41. Incidencija i mortalitet u centralnoj Srbiji, 2013. *Registar za rak Srbije*, Institut za zaštitu zdravlja Srbije *Dr Milan Jovanović Batut*, Centar za kontrolu i prevenciju nezaraznih oboljenja, Beograd 2015
42. Information Centre of HPV and Cancer. *Human Papillomavirus and Related Diseases Report*. ICO, Institut Català d'Oncologia, Avda, Barselona, Spain, 2016.
43. ECDC, Guidance, *Introduction of HPV vaccines in European Union countries-an update*, Stockholm, Sept 2012, ISBN 978-92-9193-377-8
44. Koulova a, Tsui A, Kathleen I, et al. *Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008*. *Vaccine* 2008;26(51):6529-41
45. Cuzick J, Clavel C, Petry CU, et al. *Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening*. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-101.
46. Coupe VMH, Berkhof J, Bulkman NWJ, et al. *Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening*. *Br J Cancer* 2008(98):646-51.
47. Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, et al. *Prevalence of oncogenic human papillomavirus infection in an organised screening population in Finland*. *Int J Cancer* 2008;123(6):1344-9.
48. Bardin A, Vaccarella S, Cliffors GM, et al. *Human papillomavirus infection in woman with and without cervical cancer in Warsaw, Poland*. *Eur J Cancer* 2008;44(4):557-64.
49. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. *Results at Recruitment From a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone With Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test*. *J Nat Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
50. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, et al. *Type-specific HPV infection and multiple HPV types: Prevalence and risk factor profile in nearly 12 000 younger and older Danish women*. *Sex Trans Dis* 2008;35(3):276-82.
51. Sargent A, Bailey A, Almonte M, et al. *Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the AETISTIC trial*. *Br J Cancer* 2008;98:1704-9.
52. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. *Human papillomavirus and Papanicolaou test to screen for cervical cancer*. *N Eng J Med* 2007;357:1589-97.

53. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, et al. *Population-based prevalence, type-and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV vaccination program in Denmark.* Int J Cancer 2008;123:1864-70.
54. Arbyn M, Benoy I, Simoens C, et al. *Prevaccination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium.* Cancer Epidemiol Biomark Prev 2009;18:321-30.
55. Hibbitts S, Jones J, Powell N, et al. *Human papillomavirus prevalence in women attending routine cervical screening in South Wales, UK: a cross-sectional study.* Br J Cancer 2008;99:1929-33.
56. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. *Meta-analysis of Pap test accuracy.* Am J Epidemiol 1995;141(7):680-89.
57. Gibb RK, Martens MG, *The Impact of Liquid-Based Cytology in Decreasing the Incidence of Cervical Cancer,* Rev Obstet & Gynecol 2011;4(Suppl 1):S2-S11.
58. Payne N, Chilcott J, MCGoogan E, *Liquid-Based Cytology in Cervical Screening: a rapid and systematic review, Technical Report Case Research, Alton,* <http://www.hta.ac.uk/1171>.
59. Meijer CLJM, Berkhaf J, Castle PE, et al, *Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older,* Int J Cancer, 2009, 124(3):516-20.
60. Graziottin A, *HPV infection in women: clinical consequences, psychosexual impact and the chances of prevention,* It J Gyneacol Obstet 2009, 21:N.3:141-51.
61. Graziottin A, Serafini A, *HPV infection in women: Psychosexual compact of genital warts and intraepithelial lesions,* The Journal of Sexual Medicine, 2009; 6 (3):633-45.
62. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. *A prospective Swedish cohort study on psychosocial factors influencing anxiety in women referred for colposcopy.* BJOG 2007;114(1):32-8.
63. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. *A 2-year follow-up study of anxiety and depression in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear.* BJOG 2008;115(2):212-8.
64. Sharp L, Cotton S, Carsin AE, et al. *Factors associated with psychological distress following colposcopy among women with low-grade abnormal cervical cytology: a prospective study within the Trial of Management of Borderline and*

- Other low-grade Sbnormal smears (Tombola)*, *Psycho-Oncology* 2013; 22(2):368-80.
65. Heinonen A, Tapper AM, Leminen A, et al. *Health-related quality of life and perception of anxiety in women with abnormal cervical cytology referred for colposcopy: an observational study*. *Eur J Obst Gynecol&Reproduct Biol* 2013;169:387-91.
66. Rogstad KE. *The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy*. *BJOG* 2002;109(4):364-8
67. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Westenberg SM, et al, *How distressing is referral to colposcopy in cervical cancer screening? A prospective quality of life study*, *Gynecol Oncol* 2014;132(1):142-8.
68. Baser E, Togrul C, Ozgu E, et al. *Effect of pre-procedural state-trait anxiety on pain perception and discomfort in women undegoing colposcopy for cervical cytological abnormalities*. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(7):4053-6.
69. National Board of Health (2007a) *Anbefalinger for screening for livmoderhalskraeft. Recommendations regarding cervical cancer screening*. Copenhagen
70. National Board of Health (2007b) *Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human paillomavirus HPV –a health technology assessment*, 9(1). Danish Centre for Health Technology Assessment, Copenhagen
71. Schiffman M, Solomon D. *Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study/ALTS/*. *Arch Pathol& Lab Med* 2003;127:946-9.
72. Cheung AN, Szeto EF, Kin-Man Ng, et al. *Atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: follow-up study of an Asian Screening Population*. *Cancer Cytopath*. 2004;102(2):74-80.
73. Department of Health. *Cervical screening programme: statistics*. The Government of the Hong Kong SAR;ca 2008.
74. Petry KU, Menton S, Menton M, et al. *Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients*. *Br J Cancer* 88:1570-77.
75. HKCOG Guidelines N^o3: *Guidelines on the Managment of Abnormal Cervical Cytology*. The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists, 2008.

76. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, et al. *The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up.* Br J Cancer 2005;92(6):990-4.
77. Marteau TM, Walker P, Giles J, et al. *Anxieties in women undergoing colposcopy.* Br J Obstet Gynecol 1990;97:859-61.
78. Fylan F. *Screening for cervical cancer: a review of women 'attitudes, knowledge, and behaviour.* Br J Gen Pract 1998;48:1509-14.
79. Jones MH, Singer A, Jenkins D. *The mildly abnormal cervical smear: patient anxiety and choice of management.* J R Soc Med. 1996;89:257-60.
80. Bell S, Porter M, Kitchener H, et al. *Psychological response to cervical screening.* Prev Med 1995;24:610-6.
81. Freeman-Wang T, Walker P, Lenehan J, et al. *Anxiety levels in women attending colposcopy clinics for treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a randomized trial of written and video information.* Br J Obstet Gynaecol 2001;108(5):482-4.
82. Tomaino-Brunner C, Freda MC, Runowicz CD. *"I hope I don't have cancer": colposcopy and minority women.* Oncol Nurs Forum 1996;23(1):39-44.
83. Richert VI, Kozlovski KJ, Warren AM, et al. *Adolescents and colposcopy: the use of different procedures to reduce anxiety.* Am J Obstet Gynecol 1994;170:504-8.
84. Tomaino-Brunner C, Freda MC, Damus K, et al. *Can precolposcopy education increase knowledge and decrease anxiety?* J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1998;27:636-45.
85. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. *Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test.* Gynecol Oncol 2015;136(2):189-97
86. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1.* Cytopathology 2008;19(6):342-354.
87. ACOG Committee on Practice Bulletines: *Gynecology. ACOG Practice Bulletin N^o.109: Cervical Cytology Screening.* Obstet Gynecol 2009;114:1409-20.
88. Kurman RJ. *Blaustern 's Pathology of the Female Genital Tract.* New York, NY: Springer Verlag; 2002.
89. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. *Cancer statistics, 2010.* CA Cancer J Clin 2010;60(5):227-300.

90. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. *Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: Analytic framework and review of the literature.* *Pharmacoeconomics* 2005;23(11):1107-22.
91. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. *Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme.* *BMJ* 2010;340:c1804
92. Bulkmans NWJ, Berkof J, Royendaal L, et al. *Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.* *Lancet* 2007;370:1764-72.
93. Ronco G, Giorgi P, Carozzi F, et al. *And the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial.* *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.
94. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. *HPV screening for cervical cancer in rural India.* *N Engl J Med* 2009;360:1385-94.
95. Dilner J, Rebolj M, Biermbaut P, et al. *Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study.* *BMJ* 2008;337:a1754.
96. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C. *Long term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence.* *J Nat Cancer Inst* 2010;102:1478-88.
97. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. *Baseline cytology human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10 year cohort analysis.* *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):46-52.
98. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. *Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice.* *Lancet Oncol* 2011;12:663-72.
99. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. *Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000.* *Cancer* 2004;100:1035-44.

100. Liu S, Semenciw R, Probert A, et al. *Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality*. Int J Gynecol Cancer 2001;11:24-31.
101. Bray F, Carstesen B, Moller H, et al. *Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2191-99.
102. Wright TC JR, Massad LS, Dunton CJ, et al. *Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening test*. J Low Genit Tract Dis 2007;11:201-22.
103. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. *HPV testing in combination with liquid based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2009;10:672-82.
104. Kinney W, Fetterman B, Cox JT, et al. *Characteristics of 44 cervical cancers diagnosed following Pap-negative, high risk HPV –positive screening in routine clinical practice*. Gynecol Oncol 2011;121:309-13.
105. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Second Edition-Summary Document, Annals of Oncol (2010) 21 (3): 448-58.
106. Escalas J, Rodriguez-Cerdeira C, Guerra-Tapia A, *Impact of HPV Infection on the Quality of Life in Young Women*, The Open Dermatology Journal, 2009, 3, 137-9.
107. Malenković G, Tešić O, Mandić A, i sar, *Informisanost ženske populacije uzrasta od 21 do 24 godine o značaju Humanog papiloma virusa kao faktora rizika prekanceroznih i kanceroznih lezija grlića materice*, Medicina danas 2009;8(7-9):255-60.
108. Kapamadžija A, *Prevenција infekcija izazvnih Humanim papiloma virusima*, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, 2015. ISBN 978-86-7197-451-6
109. Karimi-Zarchi M, Peighambari F, Karimi N, Rohi M, Chiti Z. *A Comparison of 3 Ways of Conventional pap Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test*. Int J Biomed Sci 2013; 9(4):205-210.
110. Živadinović R, Lilić V, Đorđević Đ, i sar. *Uloga kolposkopije i tipizacije humanog papiloma virusa u daljem dijagnostičkom pristupu pacijentkinja sa ASCUS citološkim nalazom grlića materice*, Vojnosanit pregled 2009; 66(8):651-5.
111. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical

- Pathology. *Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer*. Am J Clin Pathol, 2012; 137: 516–42.
112. American College of Gynecologists and Obstetricians. Practice Bulletin N^o 140: *Management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors*. Obstet Gynecol 2013; 122:1338–67.
113. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. Obstet Gynecol 2013; 121:829–46.
114. National Cervical Screening Program (2014) [Accessed October 14, 2015, 2015]
115. Cervical cancer screening in the Netherlands (2014) [Accessed October 14, 2015, 2014]
116. Sirovich BE, Welch HG. *The frequency of Pap smear screening in the United States*. J Gen Intern Med 2004;19(3):243-50.
117. Blatt AJ, Kennedy R, Luff R, et al. *Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices*. Cancer Cytopathology 2015; 123(5):282-8.
118. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer 2013, 49(6):1374-403.
119. Ministry of Health of Serbia. *The national program for early detection of cervical cancer*. Sl Glasnik RS 73, 2013 and 83, 2013. Available at: http://www.skriningsrbija.rs/files/File/Nacionalni_program_ranog_otkrivanja_karci_noma_grlica_materice.pdf
120. Alacacioglu A, Tarhan O, Alacacioglu I, et al. *Depression and anxiety in cancer patients and their relatives*. J BUON 2013;18(3):767-774.
121. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. *Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study*. BMJ 2004;328(7451):1293.
122. Kola S, Walsh JC. *Determinants of pre-procedural state anxiety and negative affect in first-time colposcopy patients: implications for intervention*. Eur J Cancer Care (Engl). 2012;21(4):469-76.

- 123.Li L, Yang Y, He J, et al. *Emotional suppression and depressive symptoms in women newly diagnosed with early breast cancer*, BMC Womens Health 2015; 15:91
- 124.Chan YM, Lee PW, Fong DY. *Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial*. J Clin Oncol 2005 ;23(22):4913-24.
- 125.O'Connor M, Gallagher P, Waller J, et al. Irish Cervical Screening Research Consortium (CERVIVA). *Adverse psychological outcomes following colposcopy and related procedures: a systematic review*. BJOG 2016;123(1):24-38.
- 126.Galaal K, Bryant A, Deane KH, et al. *Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(12):CD006013.
- 127.Karasz A, McKee MD, Roybal K. *Women's experiences of abnormal cervical cytology: Illness representations, care processes, and outcomes*. Ann Fam Med 2003;1:196-202.
- 128.Stolnicu S, Musca S, Micu D, et al. *Prevalence of abnormal Pap smears in a consecutive and previously unscreened population in Romania*. Int J Gynaecol Obstet 2014;124(2):156-9.
- 129.Doris B, Boyer L, Lavoué V, et al. *Cervical Pap smear in an epidemiologically exposed population: ideas, facts and arguments*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014;43(1):26-34 (in French).
- 130.Sasieni P, Cuzick J. *Could HPV testing become the sole primary cervical screening test?* J Med Screen 2002;9:49–51.
- 131.Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, et al. *Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer*. JAMA 2002;287:2372–81.
- 132.Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. *Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening*. Obstet Gynecol 2004;103:304–9.
- 133.Sroczyński G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, et al. *Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany*. GMS Health Technol Assess 2010;6.
- 134.Nahvijou A, Daroudi R, Tahmasebi M, et al. *Cost-Effectiveness of Different Cervical Screening Strategies in Islamic Republic of Iran: A Middle-*

- Income Country with a Low Incidence Rate of Cervical Cancer*. PLoS One 2016 Jun 8;11(6):e0156705.
135. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, et al. *Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May. Report No: 11-05157-EF-1.
136. Kitchener H, Canfell K, Gilham C, et al. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds*. Health Technol Assess 2014;18(23):1-196.
137. Burger EA, Nygård M, Gyrd-Hansen D, et al. *Does the primary screening test influence women's anxiety and intention to screen for cervical cancer? A randomized survey of Norwegian women*. BMC Public Health 2014;14:360.
138. Johnson CY, Sharp L, Cotton SC, et al. *Human papillomavirus infection and anxiety: analyses in women with low-grade cervical cytological abnormalities unaware of their infection status*. PLoS One 2011;6(6):e21046.
139. Blake KD, Ottenbacher AJ, Finney Rutten LJ, et al. *Predictors of Human Papillomavirus Awareness and Knowledge in 2013: Gaps and Opportunities for Targeted Communication Strategies*. USA. Am J Prev Med. 2015; 48(4): 402–410.
140. Rossi PG, Baldacchini F, Ronco G. *The possible effects on socio-economic inequalities of introducing HPV testing as primary test in cervical cancer screening programs*. Front Oncol. 2014; (2)10;4:20.
141. Dodd RH, McCaffery KJ, Marlow LAV, et al. *Knowledge of human papillomavirus (HPV) testing in the USA, the UK and Australia: an international survey*. Sex Transm Infect. 2014;90(3):201-7.
142. Miyagi E, Motoki Z, Asai-Sato M, et al. *Web-based Recruiting for a Survey on Knowledge and Awareness of Cervical Cancer Prevention Among Young Women Living in Kanagawa Prefecture, Japan*. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(7):1347-55.
143. José Duarte Osis M, Alves Duarte G, de Sousa MH. *SUS users' knowledge of and attitude to HPV virus and vaccines available in Brazil*. Rev Saude Publica. 2014;48(1):123-33.
144. Ortashi O, Raheel H, Shalal M, et al. *Awareness and Knowledge about Human Papillomavirus Infection and Vaccination among Women in UAE*. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(10):6077-80.

145. Tonguc E, Gungor T, Var T, et al. *Knowledge about HPV, relation between HPV and cervix cancer and acceptance of HPV vaccine in women in eastern region of Turkey*, J Gynecol Oncol. 2013;24(1):7-13
146. Almobarak AO, Elbadawi AA, Elmadhoun WM, et al. *Knowledge, Attitudes and Practices of Sudanese Women Regarding the Pap Smear Test and Cervical Cancer*. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(2):625-30.
147. Mandic A, Radovanovic Z, Bezbradica B. *Knowledge of HPV infection and Pap testing among young women in Serbia*. Int J Gynaecol Obstet. 2011;112(3):244-5.
148. Strohl AE, Mendoza G, Ghant MS, et al. *Barriers to Prevention: Knowledge of HPV, Cervical Cancer, and HPV Vaccinations among African American Women*. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(1): 65.e1–65.e5.
149. Kittisiam T, Tangjitgamo S, Chaowawanit W, et al. *Knowledge and Attitudes of Bangkok Metropolitan Women towards HPV and Self-Sampled HPV Testing*. Asian Pac J Cancer Prev, 17 (5), 2445-51.
150. Venezuela RF, Monetti MS, Kiguen AX, et al. *Knowledge of the General Community in Cordoba, Argentina, on Human Papilloma Virus Infection and its Prevention*. Asian Pac J Cancer Prev, 17 (5), 2689-94.
151. Antic LG, Djikanovic BS, Antic DZ, et al. *Differences in the Level of Knowledge on Cervical Cancer among Health Care Students, Midwives and Patients in Serbia*. Asian Pac J Cancer Prev, 15 (7), 3011-5.
152. Signorelli C, Odone A, Pezzetti F, et al. *Human Papillomavirus infection and vaccination: knowledge and attitudes of Italian general practitioners*. Epidemiol Prev 2014; 38(6) Suppl 2: 88-92.
153. Ozsurekci Y, Once EK, Bayhan C, et al. *Knowledge and Attitudes about Human Papillomaviruses and Immunization among Turkish Pediatricians*. Asian Pac J Cancer Prev, 14 (12), 7325-7329.
154. Tolunay O, Celik U, Karaman SS, et al. *Awareness and Attitude Relating to the Human Papilloma Virus and its Vaccines Among Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Specialists in Turkey*. Asian Pac J Cancer Prev, 15 (24), 10723-10728.
155. Monsonego J, Cortes J, da Silva DP, et al. *Psychological impact, support and information needs for women with an abnormal Pap smear: comparative results of a questionnaire in three European countries*. BMC Womens Health. 2011;25;11:18.

156. McRae J, Martin C, O’Leary J, et al. “*If you can’t treat HPV, why test for it?*” *Women’s attitudes to the changing face of cervical cancer prevention: a focus group study*. BMC Womens Health. 2014(3) 6;14:64.
157. Wegwartha O, Kurzenhäuser-Carstensb S, Gigerenzera G. *Overcoming the knowledge–behavior gap: The effect of evidence-based HPV vaccination leaflets on understanding, intention, and actual vaccination decision*. Vaccine. 32 (2014) 1388–93.
158. Li J, Kang LN, Li B, et al. *Effect of a group educational intervention on rural Chinese women’s knowledge and attitudes about human papillomavirus (HPV) and HPV vaccines*. BMC Cancer (2015) 15:691.

SPISAK SKRAĆENICA

ASC-US	Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
ASC-H	Atipične skvamozne ćelije – ne može se isključiti postojanje skvamozne intraepitelne lezije
CIN	Cervikalna intraepitelna neoplazija
CMV	Citomegalovirus
ECC	Endocervikalna kiretaža
AGC	Atipične grandularne ćelije
AIS	Adenokarcinom in situ
HP	Histopatološki nalaz
HPV	Humani papiloma virus
H-SIL	Skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena (<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
IFCRC	Internacionalna federacija za kolposkopiju i patologiju grlića materice (<i>International Federation for Colposcopy and Cervical Pathology</i>)
L-SIL	Skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena (<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i>)
MA	Meta analiza
PAP	Papanikolau test
QoL	Kvalitet života
RH	Radikalna histerektomija
SIL	Skvamozna intraepitelna lezija
TZ	Zona transformacije
WHO	Svetska zdravstvena organizacija

BIOGRAFIJA AUTORA

Svetlana R. Popovac rođena je 20.marta 1973. godine u Nikšiću. Osnovnu školu i Prvu Beogradsku gimnaziju završila je u Beogradu.

Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 1991/92.godine, a diplomirala 09.07.1997.godine.

Obavezan stručni staž završila je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1998. godine.

Poslediplomske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala je školske 1997/98. godine na odseku humane reprodukcije.

Stručni ispit položila je 27.07.1998. godine i time stekla zvanje doktora medicine.

Po odobrenju Ministarstva zdravlja 1998.godine upisala je volontersku specijalizaciju iz Ginekologije i akušerstva. Volontirala je na klinici GAK "Narodni Front" u Beogradu. Od 03.04.2000.godine je u stalnom random odnosu na GAK "Narodni Front", Beograd.

Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva položila je 04.12.2002. godine.

Magistarski rad pod nazivom *Povrede uroloških organa za vreme ginekološko-hirurških intervencija* odbranila je 30.06.2004. godine čime je stekla akademsko zvanje magistar medicinskih nauka.

Od 2000.godine član je Srpskog lekarskog društva. Član je udruženja za Ginekološku onkologiju, zatim Sekcije za kolposkopiju i patologiju cerviksa, član predsedništva Sekcije za citologiju i citodijagnostiku, član Perinatološke sekcije i delegat skupštine Srpskog lekarskog društva.

Autor je i koautor oko 30 radova publikovanih i prezentovanih na sekcijama i kongresima u zemlji i inostranstvu. Usavršavala se kroz kontinuiranu medicinsku edukaciju na brojnim kursovima, seminarima i kongresima i stekla odgovarajuće sertifikate.

Pri Ministarstvu zdravlja učestvovala kao mentor u Edukacionom centru za ginekološku citodijagnostiku GAK "Narodni Front".

Učestvovala u izradi publikacije *Uputstvo za citološki skrining prema Bethesda klasifikaciji*, Ministarstva zdravlja RS.

Učestvovala kao predavač na kursu *Škola cervikalne citologije za citoskrinere* u okviru projekta *Podrška uvođenju Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka u Srbiji*, kao i za napredni kurs ginekološke citodijagnostike po Bethesda klasifikaciji.

Učestvovala u projektu Multicentričko randomizovano, jednostruko slepo kliničko ispitivanje u paralelnim grupama radi utvrđivanja terapijske ekvivalentnosti u pogledu efikasnosti i bezbednosti ispitivanog proizvoda (Levosert-20) i referentnog proizvoda (Mirena) kod pacijenata sa menoragijom-faza III.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Д. Свештина Ђ. Ђоковић
број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Психолошке процене у нисна инфицираним
хуманим палиома вирусом

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 3.06.2016

Потпис докторанда

Д. Свештина Ђ. Ђоковић

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Поповић Р. Светлана
Број индекса _____
Студијски програм _____
Наслов рада Психолошке промене у менталној функцији
хуманих патилова вирусом
Ментор _____
Потписани/а Проф. др Веселин Ђурић
ментор

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 3.06.2018

Потпис докторанда

Светлана Поповић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Психолошке промене у процесу информасиског
присапомањања информација Београд

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 3.06.2019

Александар Поповић