

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 16.06.2016., broj 5940/05 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

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

Kandidata dr Svetlane Popovac, zaposlene na GAK "Narodni Front".

Mentor: Prof.dr Ljiljana Markovi Deni

Komentor: Prof. dr Vesna Kesi

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Rajka Argirovi** , ginekolog *Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klini ki centar Srbije*, Medicinski fakultet u Beogradu
2. **Prof. dr Radomir Živadinovi** , ginekolog, *Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klini ki centar Niš*, Medicinski fakultet, Niš
3. **Doc. dr Nataša Maksimovi** , epidemiolog, *Institut za Epidemiologiju*, Medicinski fakultet u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

- A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije
- B) Kratak opis postignutih rezultata
- C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature
- D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije
- E) Zaklju ak

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr. Svetlane Popovac napisana je na ukupno 120 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, radna hipoteza, ciljevi istraživanja, materijal i metode, upitnici, statistička analiza, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela, 8 grafikona i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U uvodu je objašnjeno poreklo humanih papiloma virusa, način otkrivanja, grafički prikaz i podela. U drugom delu uvoda dat je prikaz infekcija prouzrokovanih Humanim papiloma virusom. U svetu je izolovano oko 200 tipova HPV virusa, a oko 40 tipova se prenosi seksualnim putem i uzrokuje infekciju anogenitalnog područja. HPV izazivaju veliki broj oboljenja, a perzistentna infekcija HPV "visokog rizika" može prerasti do prekanceroznih promena, pa sve do karcinoma grlišta i materice. Infekcija HPV je najvažniji faktor u razvoju karcinoma grlišta i materice pa je opšte prihvaćeno mišljenje da nema karcinoma grlišta i materice bez HPV infekcije. Internacionalna Agencija za istraživanje Karcinoma je HPV definisala kao karcinogeni agens. U disertaciji je objašnjen uporedni sistem klasifikacije premalignih promena grlišta i materice, zatim uporedni sistem citološke klasifikacije, kao i postupak posle kolposkopije kod pacijentkinja sa abnormalnim citološkim nalazom.

Prikazani su potencijalni faktori za nastanak premalignih i malignih promena grlišta i materice, kao što su: izvesne genitalne infekcije, hemijska karcinogeneza, imunosupresija, seksualne navike, faktori vezani za muškog partnera, način života.

Najveća rasprostranjenost karcinoma grlišta i materice je u manje razvijenim regionima sveta gde je ujedno i najveća stopa smrtnosti. U poglavlju incidence i prevalence dat je prikaz rasprostranjenosti HPV infekcije u zemljama širom sveta, incidence, smrtnost i prevalence.

U poglavlju prevalence opisane su tri preventivne metode za suzbijanje HPV infekcije: HPV vakcina, ginekološki skrining i upotreba kondoma.

Tako e, prikazan je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za psihološke posledice pozitivnog citološkog i kolposkopskog nalaza, kao i posledice testiranja žena na HPV infekcije.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od sagledavanja psihološkog uticaja dobijenog atipnog citološkog nalaza i saznanja da žena treba da bude testirana na HPV, zatim da se ustanovi postojanje uticaja potvrđene HPV infekcije na psihološko stanje žena, ispita povezanost nivoa znanja, demografskih i socioekonomskih karakteristika sa psihološkim stanjem pacijentkinja testiranih na HPV, kao i žena kojima je ovo testiranje preporučeno ali ga nisu prihvatile, sagleda kvalitet života žena u periodu nakon dobijanja pozitivnog HPV nalaza.

U poglavlju materijal i metode detaljno je opisan postupak istraživanja. Procena psihološkog uticaja dijagnostikovanja HPV infekcije ispitana je u prospektivnoj kohortnoj studiji otvorenog tipa. Kohortu su uključene sve žene pregledane u GAK "Narodni front", Savetovalište-odsek rana dijagnostika karcinoma grli a materice, u periodu od 01.01. 2013. do 30.06.2013. godine. 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 atipnim citološkim nalazom (ASCUS i LSIL) 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 dobijen 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 grli a materice. U ISH reakcija se izvodi direktno na uzorcima na prethodnom staklu bez prethodne DNK ekstrakcije.

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, 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 (Beck Anxiety Inventori-BAI)**. Upitnik sadrži 21 pitanje koja ocenjuju prisustvo određenih simptoma vezanih za anksioznost (nije 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 (Kronbach $\alpha = 0,96$; $n = 314$).

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 (Kronbach $\alpha = 0,88$; $n = 317$).

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-5 D 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 grlišta i materice u narednih 10 godina vršila se pomoću sedmostepene Likertove skale pomoću koje ispitanice izražavaju svoju zabrinutost o verovatnoći da se kod njih razvije karcinom grlišta i materice u narednih 10 godina. Viši skor označava veću zabrinutost.

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

U poglavlju rezultati detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 184 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Tokom šestomesečnog studijskog perioda, doktorand je pregledao 568 žena koje su bile primljene u savetovalište za ranu dijagnozu karcinoma grlišta i materice GAK "Narodni Front". Od toga, 347 (61,1%) žena je ispunilo kriterijume ulaska u studiju.

četiri pacijentkinje su isključene iz studije zbog trudnoće, 1 zbog nastanka invazivnog karcinoma i 1 zbog postavljene indikacije za histerektomiju. Stoga, 324 pacijentkinja je ušlo u krajnju analizu.

Prosečna starost pacijentkinja bila je $36,2 \pm 10,6$ godina. Najveći broj pacijentkinja je imalo srednje obrazovanje, dok je trećina pacijentkinja (37,6%) bila

visoko obrazovana. Polovina pacijentkinja se izjasnilo da su udate (55,3%) i da su po zanimanju radnice (44,3%).

Skoro polovina žena nije imalo ni jedan poro aj (46,%) i nije imalo decu u trenutku istraživanja (42,0%). Tre ina pacijentkinja (32,1%) je imalo dva ili više deteta, dok je 21,3% imalo jedno dete.

Što se ti e seksualnih navika kao faktora rizika za nastanak infekcije izazvane HPV, najve i broj žena (29,6%) je imalo 2-5 seksualnih partnera, dok je 25,9% žena imalo ukupno jednog seksualnog partnera. Tre ina pacijentkinja (36,1%) nije dalo odgovor na ovo pitanje.

Kada je re o broju seksualnih partnera u poslednja tri meseca, veliki broj žena (73,5%) se izjasnilo da je imalo 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 itavog života, dok je u poslednja tri meseca samo jedna žena (0,3%).

Istraživanja pokazuju da je više od polovine pacijentkinja uklju enih u studiju (55,6%) ulo za postojanje HPV, dok 44,4% žena nikada nije ulo za ovu infekciju. Obaveštenost pacijentkinja o postojanju HPV bila je ve a u grupi žena od 18 do 35 godina. Nije bilo statisti ki zna ajne razlike u obaveštenosti pacijentkinja o postojanju HPV izme u pacijentkinja razli itih starosnih grupa ($p = 0,358$). Oko polovine pacijentkinja (43,8% - 61,0%, u zavisnosti od pitanja) nije znalo ta an odgovor na neko od pitanja vezanih za nastanak HPV infekcije. Sude i po ovim rezultatima mla e pacijentkinje su pokazale ve i stepen znanja o HPV.

Što se ti e demografskih i ginekoloških karakteristika pacijentkinja, nivo znanja bio je zna ajno pozitivno povezan sa stepenom obrazovanja, ukupnim brojem seksualnih partnera, dok je negativna korelacija nivoa znanja uo ena sa uzrastom, brojem poro aja, poba aja i dece i uzrastom prvog seksualnog odnosa.

Kada je u pitanju psihološko stanje pacijentkinja, nivo znanja bio je u zna ajnoj meri pozitivno povezan sa zabrinutoš u u vezi sa rezultatima testa i nastanku karcinoma grli a materice i anksioznoš u, dok je negativno korelirao sa psihološkim distresom i kvalitetom života.

Od 324 žene koje su bile podvrgnute citološkom i kolposkopskom pregledu, rezultati citologije su bili pozitivni kod ukupno 83 žene, od kojih je 48 (57,8%) imalo

pozitivnu samo citologiju, a 37 (44,6%) pozitivnu i citologiju i kolposkopiju. Rezultati kolposkopskog pregleda su bili pozitivni kod 53 žene, od kojih 16 (30,2%) nije imalo pozitivnu citologiju, dok je 37 (89,8%) žena imalo pozitivnu i citologiju i kolposkopiju.

Najveći broj žena imalo je normalan epitel (83,6%) dok je najčešća promena grlišta materice uočenom 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.

Prema rezultatima citoloških pregleda, najveći broj žena imalo je drugu grupu Pap testa (67,0%). Treća grupa promena uočenom je kod 85 žena (26,2%), od toga 63 (74,1%) je bilo ASC-US.

Ukupno 101 (31,2%) žena je imala neku od promena na grlištu u materice dokazanu pozitivnim nalazom citologije i/ili kolposkopije i bile su upućene na histopatološku analizu grlišta 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.

Od 101 pacijentkinje, koliko ih je bilo upućeno na HPV tipizaciju, 73 žena (72,3%) je dobilo dalje testiranje na HPV u ovoj ustanovi. Kod 9 žena (8,9%) je potvrđeno prisustvo HPV virusa, dok je 19 žena (18,8%) bilo HPV negativno.

Analiza psiholoških posledica skrininga na postojanje infekcije genitalnih organa žena HPV 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 poređivanjem 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 skrininga poređivanjem rezultata sva tri merenja kod pacijentkinja sa normalnim i abnormalnim rezultatima HPV testa.

Pacijentkinje su na prijemu u savetovalište prijavile minimalnu anksioznost sude i po medijani za BEK od 4,5 i velikoj ve ini pacijentkinja koje su svrstane u grupu minimalne anksioznosti (75,6%). Me utim, 20 (6,2%) žena bilo je umereno, a 5 (1,5%) žena izrazito anksiozno, dok je 13% žena prijavilo znake psihi kog distresa.

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

Od 324 pacijentkinje koliko ih je uklju eno u istraživanje i koje su u estvovala u prvoj proceni psihološkog stanja prilikom prve posete ginekologu, 120 njih (37,0%) je pristalo da u estvuje u drugoj proceni psihološkog stanja odmah nakon dobijanja rezultata citologije i kolposkopije. Od toga, zna ajno više pacijentkinja sa abnormalnim rezultatima testa je pristalo da u estvuje u drugom ispitivanju ($p < 0,001$). U najve em procentu su odgovorile žene koje su dobile pozitivne rezultate i kolposkopije i citologije (70,3%), zatim pozitivne kolposkopije i negativne citologije (50,0%), što ukazuje na zna ajno ve i uticaj rezultata kolposkopije na svest i psihi ko stanje žena od rezultata citologije ($p < 0,001$).

Prilikom procene sopstvene zabrinutosti vezane za rezultate testa i nastanak karcinoma grli a materice pomo u Likertove skale, pacijentkinje sa normalnim i atipi nim rezultatima su bile podjednako zabrinute (korigovane p vrednosti, 0,516 i 0,421). Me utim, koriš enjem generi kih upitnika koji na kompleksniji na in procenjuju psihi ko stanje pacijentkinja, uo ena je statisti ki zna ajna razlika u stepenu anksioznosti i psihološkom distresu i kvalitetu života izme u pacijentkinja sa normalnim i onih sa atipi nim rezultatima testa. Naime, pacijentkinje koje su dobile atipi ne rezultate citologije i/ili koploskopije bile su duplo više anksiozne (6,13 vs. 3,83; $p = 0,008$), imale su ve i 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. Nakon dobijanja rezultata testa i korigovanja p vrednosti za bazalne razlike, gore navedene razlike nestale, ak i kada se vrednosti psiholoških testova koriguju za uzrast.

Uticaj HPV tipizacije na psihološko stanje žena procenjeno je pore enjem psiholoških parametara pacijentkinja pre intervencije i nakon dobijanja rezultata u grupi

žena upu enih na ove procedure nakon dobijanja pozitivnih rezultata citologije i/ili kolposkopije i koje su pristale da u estvuju u tre em ispitivanju (n = 28).

Prema Bekovom upitniku za anksioznost, pacijentkinje koje su dobile pozitivne rezultate HPV testiranja su bile zna ajno više anksiozne pre samog testa od pacijentkinja koje su bile HPV negativne (2,1 vs. 0,1; korigovana p vrednost = 0,004).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Po etkom 1970. godine epidemiološke studije su pokazale veliku ulogu seksualno transmisivnih bolesti u nastanku karcinoma grli a materice. Brojni skrining programi su objedinili Pap test i analizu na HPV. U istraživanjima sprovedenim u GAK *Niš* izra unata senzitivnost HPV testa kod ASCUS razmaza je bila 90%, specifi nost 86,6%, [131]. HPV tipizacija ima ve u senzitivnost od citologije, ali u detekciji prolaznih HPV infekcija posebno onih CIN I i CIN II stadijuma koji bi u preko 90% slu ajeva 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 ASCUS-om i kao skrining zajedno sa citologijom (kotestiranja) kod žena 30 godina [132-134]. U SAD je 2008. godine zapo ela prospektivna studija (ATHENA studija) u cilju utvr ivanja efektivnosti HPV testa kao skrining testa kod žena 25 godina. Potvr ena je efektivnost ovakvog skrining programa [135]. 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 [136]. Neke zemlje, kao što su Australija i Holandija, uvele su da se za nacionalni primarni skrining koristi samo HPV test [137,138].

U SAD, kod žena kod kojih je dijagnostikovao ASCUS, a HPV nalaz pozitivan obavezna je primena kolposkopije kao metode. U Severnoj Kaliforniji tokom istraživanja prae no je 13.890 pacijentkinja starosne dobi iznad 21 godinu sa pozitivnim citološkim nalazom ASCUS tokom perioda od 3 godine. Kod pacijentkinja kod kojih je dijagnostikovao ASCUS, a koje su pozitivne na HPV16, HPV18, HPV31 zahtevala se i kolposkopija, [139]. Definitivna metoda, odnosno standardni metod za detekciju karcinoma grli a materice je biopsija [131].

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 [140]. 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 CIN3 rezultat biopsije, 5,2% su bile negativne na HPV. Među ženama koje su imale abnormalan Pap test, negativan HPV test i CIN3 rezultat biopsije, kod 35,4% je dijagnostikovano karcinom grlišta i materice. Međutim, teško je porediti naše rezultate sa rezultatima iz drugih zemalja koje su davno uvele skrining program [141].

Prema poslednjim podacima Registra za maligne tumore u Srbiji, stope incidenije karcinoma grlišta i 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 [142]. 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 [143]. U istim godinama, standardizovane stope mortaliteta u Srbiji iznosile su 6,4 i 6,8 na 100.000 stanovnika [142]. Stope mortaliteta pokazuju stalan i progresivni porast u periodu 1991-2011. godina [144], što ukazuje da ovo oboljenje ima veliki javno zdravstveni značaj u našoj zemlji.

Prvi nacionalni organizovani skrining program za karcinom grlišta i materice ustanovila je Vlada naše zemlje 2008. godine, a zbog niza problema, on je završen 2013. godine i preporučen je i odgovarajućom zdravstvenom regulativom u ovoj oblasti [145]. 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 utvrđeno atipični nalaz (Pap test III-IV) upućuju se na kolposkopiju i dalje preglede [145]. 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 grlišta materice, izaziva osećanje napetosti, straha i panike [146].

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 grlišta materice u svetu [147,148].

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.

U velikom broju drugih studija pokazano je da se anksioznost javlja pre ili posle obavljanja mnogih medicinskih procedura, kojima pripada i kolposkopija [149-151]. U nekim studijama je posebno istaknut nalaz anksioznosti neposredno posle izvođenja ove procedure [152]. Visok nivo anksioznosti pre i posle kolposkopije dovodi do neželjenih događaja kao što su bol i nekomfornost ([143]. Rezultati studija su pokazali da je BAI mera simptoma anksioznosti koji nastaju kod postavljanja dijagnoze mnogih lokalizacija malignih tumora, te i karcinoma grlišta materice [154,155]. Zapaženo je da su žene koje su upućene na kolposkopiju radi dalje dijagnostike prekanceroznih lezija imale veliki emocionalni distress [149,152]. One nisu bile zabrinute zbog samog izvođenja ove ginekološke procedure, već zbog verovatnoće 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 [156]. Utvrđeno je da je nivo anksioznosti bio manji neposredno posle kolposkopije nego pre njenog izvođenja [157]. 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 uočeno 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), veovratno je doveo do ovako neuobičajenih rezultata, odnosno višeg stepena anksioznosti posle dobijanja rezultata, nego pre samog izvođenja kolposkopije.

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 faktor rizika za abnormalni rezultat u našoj studiji, kao što je uočeno i u drugim studijama [160,161].

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 [80,89]. Međutim, u studiji sprovedenoj u Norveškoj u kojoj su proučene tri grupe žena (žene kod kojih je kao skrining rađan samo Pap test, žena kod kojih je rađano HPV testiranje i žena kod kojih je rađano HPV testiranje, ali im je i data informacija o prirodi infekcije HPV virusima), zapaženo je da nije bilo razlike u nivou anksioznosti. Autori su zaključili da pre samog skrining test, nego vrsta skrininga dovode do anksioznosti [169]. Pored toga, u studiji sprovedenoj u SAD, autori su zaključili da se povezanost anksioznosti i testiranja na HPV može objasniti drugim faktorima, kao što su etnička pripadnost ili životne navike, nego samim sprovođenjem testa [170].

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 i da je neophodno da se i u našoj sredini, kod žena kod kojih su dobijeni rezultati sa abnormalnim nalazima, sprovede edukacija o proučenoj bolesti i metodama izvođenja, u cilju smanjenja straha i zabrinutosti [140]. Značaj

edukacije i informacija potvrđeno je i u drugim studijama. Na primer, u studiji sprovedenoj u tri zemlje, Francuskoj, Španiji i Portugaliji, na uzorku od 1500 žena, pokazano je čak da i na in 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 [141].

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

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 cervikalnom 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 na ina prenošenja HPV infekcije; a samo 60% lekara je znalo da HPV vakcina može sprečiti karcinom izazvan HPV-om [184]. Štaviše, čak 51% pedijatara 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 [185,186]. 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 [187], i da na mnoge žene utiče stav i znanje samog lekara [188], 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 carcinoma grlića materice.

Brojne kvalitativne studije su pokazale značajan uticaj nivoa znanja na psihološko stanje žena upućenih na skrining carcinoma grlića materice, tj. da nedovoljno znanje i svest o HPV infekciji doprinosi većoj anksioznosti i lošijem socijalnom i psihološkom stanju [188,189,190]. 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, na inu 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 [85]. 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 isti u i potvrđuju studije intervencija sprovedene širom sveta koje su pokazale pozitivne efekte edukativne brošure [189] kao i grupne edukacije u samom savetovalištu [190] na znanje žena o HPV-u.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Ljiljana Marković-Deni, Svetlana Popovac, Olivera Djurić, Živko Perišić i Snežana Rakić, **“Psychological effects of concurrent cytology and colposcopy testing in women referred to cancer counseling outpatient clinic in Belgrad“**,

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Tema rada je savremena i, naročito na našem području, nedovoljno istražena. Naučni doprinos predložene disertacije ogleda se u sagledavanju uestalosti HPV nalaza kod žena sa abnormalnim kolposkopskim i citološkim nalazom. Sagledao se nivo znanja o ovim virusima i uticaju znanja na psihološke reakcije nakon postavljanja dijagnoze HPV infekcije. Imaju i u vidu da se HPV infekcija javlja najčešće kod žena reproduktivne dobi i to sa tendencijom porasta, multidisciplinarnim individualno prilagođenim pristupom mogla bi da se ublaži anksioznost kao i druge psihološke reakcije nakon dobijene dijagnoze. Ovim načinom bi se kod žena sa pozitivnim nalazom mogao popraviti kvalitet života u narednom periodu. Očekuje se da će rezultati ovog rada dati značajan doprinos i u svakodnevnom kliničkom radu.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sci med dr Svetlane Popovac i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 11.07.2016.

Članovi komisije,

Mentor,

Prof.dr Rajka Argirović,

Prof.dr Ljiljana Marković Đeni

Prof. dr Radomir Živadinović

Doc Nataša Maksimović