

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Tamara S. Naumović

SKRINING REGISTAR U
ORGANIZOVANOM SKRININGU RAKA
GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRBIJI

doktorska disertacija

Beograd, 2016. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Tamara S. Naumović

SCREENING REGISTRY IN ORGANIZED
CERVICAL CANCER SCREENING
PROGRAM IN THE REPUBLIC OF SERBIA

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Mentor:

Prof. dr Živko Perišić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Svetlana Dragojević Dikić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Vesna Kesić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Branislav Todorović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Datum odbrane:

Svima koji su mi pomogli da ovaj doktorat nastane.

Zahvalnica

Najpre, Bogu zahvaljujem za sve!

Zatim, posebnu zahvalnost izražavam prof. dr Vesni Kesić koja je dala ideju za ovo istraživanje, kao i na podršci koju mi je pružila.

Zahvaljujem se inž. Branislavu Ćirić na dobroj volji i ogromnoj podršci, pomoći.

Zahvaljujem se Matematičkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, posebno prof. Vesni Jevremović, doc. Saši Malkov, Rajku Korićanac, Igoru Grkavac i grupi master studenata iz generacije 2014/2015. godine koji su se uključili u ovaj projekat i pomogli u konstrukciji Skrining registra. Takođe, posebnu zahvalnost dugujem Valentini Cupać iz te grupe na svesrdnoj pomoći.

Zahvaljujem se prof. dr Dejanu Oprić i njegovom asistentu dr Danilu Obradović, dr Predragu Milošević, dr Milošu Mihajlović, dr Zorki Milovanović, na stručnoj pomoći i podršci, a dr Slaviši Đuričić i na kontaktu sa gospodinom Nebojšom Mičić, kome se zahvaljujem za rad na usavršavanju Skrining registra.

Posebnu zahvalnost dugujem svim zaposlenima u zdravstvenim ustanovama u kojima sam sprovodila istraživanje na pomoći oko prikupljanja podataka, kao i Jeleni Lacić.

Zahvaljujem se doc. dr Zorici Terzić koja mi je pomogla da otkrijem i uradim novo polje u mom istraživanju – SWOT analizu, kao i Aleksandru Vulović, na pruženoj stručnoj pomoći iz oblasti organizacionih nauka.

Zahvaljujem se Katedri za statistiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za pruženo znanje i stručnu pomoć.

Zahvaljujem se Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, posebno direktoru dr sc. med. Draganu Ilić, bibliotekaru Milici Vučurović, timu Kancelarije za skrining raka na pomoći i podršci u izradi doktorata.

Neizmernu zahvalnost dugujem Mariji Knežević na podršci, trudu i pomoći koju mi je pružila.

Zahvaljujem se prevodiocima Dragani i Jeleni Vukićević i Milici Stevanović.

Posebnu zahvalnost izražavam tetki, dr Anki Vasić na inicijativi, pomoći i podršci.

Zahvaljujem se roditeljima, sestri Aniti i njenoj porodici na pruženoj podršci

Autor

SKRINING REGISTAR U ORGANIZOVANOM SKRININGU RAKA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRBIJI

Rezime

Ciljevi ove studije su bili: analiza stopa obolevanja (u periodu od 2000. do 2011) u centralnoj Srbiji i stopa umiranja (u periodu od 1991. do 2011) od karcinoma grlića materice u Republici Srbiji; identifikovanje postojećih snaga i mogućnosti, kao i slabosti i prepreka uvođenju registracije – skrining registra (SR) u program organizovanog skrininga raka grlića materice. Takođe, rađena je i analiza rezultata procesnih indikatora, kao i rezultata dobijenih kao izvod iz SR iz organizovanog skrininga raka grlića materice.

Materijal i metode: Podaci o ženama koje su obolele i umrle od raka grlića materice (RGM) kao i podaci o populaciji, dobijeni su iz nepublikovanog i publikovanog materijala Republičkog zavoda za statistiku prema odgovarajućim šiframa Međunarodne klasifikacije bolesti (IX i X revizija). Statistička analiza je obuhvatila izračunavanje uzrasno-specifičnih i standardizovanih stopa incidencije i mortaliteta od RGM. Standardizovane stope su računane metodom direktne standardizacije, a kao standard je korišćena populacija sveta metodologijom po Segiju. Za analizu trenda stopa incidencije i mortaliteta korišćena je joinpoint regresiona analiza. Takođe, korišćena je metoda regresije za dobijanje i upotrebu jednačina za predikciju visine stopa incidencije i mortaliteta u 2030. godini.

SWOT/TOWS analiza je bila upotrebljena za analiziranje spoljašnjih i unutrašnjih faktora primene SR, kao novog načina za prikupljanje podataka u programu organizovanog skrininga raka grlića materice (OSRGM) u Republici Srbiji. Ova analiza je rađena u pet koraka. Prvi korak je podrazumevao odabir fokus grupe, drugi korak – metodu „vrtloga ideja” (engl. *brainstorming*), način kojim su se prikupljali faktori za svaku od 4 kategorije (snage, slabosti, mogućnosti i prepreke). U trećem koraku je rađena evaluacija prikupljenih faktora i njihovo pravilno svrstavanje po kategorijama. Četvrti korak je podrazumevao formiranje i sprovođenje Upitnika za procenu važnosti nabrojanih faktora. Peti korak je podrazumevao ukrštanje izdvojenih faktora spoljašnjeg i unutrašnjeg okruženja radi dobijanja strategija i dobijanje strategija za održivost i razvoj SR.

Studija preseka je obuhvatila prikaz rezultata procesnih indikatora (pokrivenost pozivima, obuhvat, odziv) iz Programa OSRGM iz 16 domova zdravlja na teritoriji Republike Srbije

U drugom delu, ova studija je obuhvatila 1092 žene uzrasta 25-64. godine koje su se javile u dom zdravlja na pregled u okviru programa organizovanog skrininga raka grlića materice. Uzorak žena je sakupljan u tri doma zdravlja izabrana na osnovu metode slučajnog izbora. Prikupljeni su socio-demografski i anamnestički podaci (stepen obrazovanja, bračni status, godine započinjanja seksualnih odnosa, broj porođaja, broj pobačaja, korišćenje kontrarcepcije, pušački status, broj partnera, vreme od poslednjeg Pap testa u godinama), citološke dijagnoze Pap razmaza (po Bethesda klasifikaciji) od strane citoskrinera i od strane supervizora; nalaz kolposkopije za žene koje imaju pozitivan nalaz Pap testa-prema metodologiji iz Uredbe¹ i pato-histološke dijagnoze za žene koje su imale indikaciju za biopsiju posle kolposkopskog pregleda - kao izvod iz skrining registra, posebno dizajniranog za potrebe ovog istraživanja.

U statističkoj analizi podataka, korišćen je χ^2 test, jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA), Kruskal-Walis test, za *post hoc* testiranje je korišćen Mann-Whitney U test, kao i univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza. Statistička analiza je obuhvatila i određivanje i ocenu Kappa K koeficijenta kao mere slaganja izveštaja citoskrinera i supervizora.

Rezultati: Trend kretanja standardizovanih stopa incidencije za centralnu Srbiju, u periodu os 2000. do 2011. godine, pokazuje pad sa prosečnom stopom promene -1,02% (95% IP= -2,3, 0,3). U posmatranom periodu, najviša standardizovana stopa incidencije je bila u 2002. godini (27,2 na 100.000) a najniža u poslednjoj godini posmatranog perioda, - u 2011. godini (22 na 100.000) u centralnoj Srbiji.

Za period 1991-2011. godine, trend kretanja standardizovanih stopa mortaliteta pokazivao je konstantan i značajan porast (AAPC = + 0,7, 95% CI = 0.3-1.1, p <0,05).

Obuhvat Programom OSRGM je za prvih gotovo dve godine sprovođenja skrininga raka grlića materice 35,5%, a odziv na Pap test 57,3%.

Prosečna starost učesnica je bila 43,1 (\pm 11) godine. Najčešće lezije među testiranim ženama su ASCUS (7,5%) i L-SIL (7,3%). Takođe od socio-demografskih karakteristika žena, značajni prediktori blažih promena ćelija grlića materice su: godine

¹ Vlada Republike Srbije. Uredba o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice. 05 Broj: 110-6915/2013. Službeni glasnik 73/13.

započinjanja seksualnog odnosa i pušački status. Naime, što su ispitanice starije započele sa seksualnim odnosima, za 11% imaju manju šansu da će pripasti grupi sa blažim stepenom promena na ćelijama grlića materice za svaku starosnu godinu. Žene pušači imaju skoro dva puta veću šansu da imaju promene bilo blažeg ili težeg stepena, na ćelijama grlića materice od žena nepušača.

Postoji zadovoljavajuće slaganje između citoskrinera i supervizora (Kappa Koeficijent=0,94), kao i zadovoljavajuće slaganje citoloških sa pato-histološkim nalazima (Kappa koeficijent=0,83)

Zaključci: Potrebno je da Program OSRGM bude sproveden na Nacionalnom nivou sa što većim obuhvatom i odzivom žena ciljne populacije kako bi se „prosejavanjem” -skriningom - presekao epidemiološki lanac HPV infekcije. Skrining registar bi trebao da bude sastavni Programa OSRGM radi što boljeg i efikasnijeg epidemiološkog nadzora Programa uz podršku relevantnih institucija i zakonskih akta.

Ključne reči: skrining registar, rak grlića materice, incidencija, mortalitet, obuhvat, odziv, organizovani skrining raka grlića materice, Pap test

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

SCREENING REGISTRY IN ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAM IN THE REPUBLIC OF SERBIA

Summary

The first objective of this study was to analyze the incidence of cervical cancer (period between 2000 and 2011) and mortality (period between 1991 and 2011) rates in the Republic of Serbia. The second objective was to identify the existing strengths and weaknesses, as well as opportunities and threats to introduction of registration – Screening Registry (SR) in organized cervical cancer screening program. Analysis of performance indicators and the results obtained from the organized cervical cancer screening program (OCCSP) was also performed as the third objective of this study.

Methods: Data on new cases of cervical cancer (CC) and deaths from CC, as well as population data were obtained from published and unpublished material of the Republic Institute for Statistics under the relevant codes of the International Classification of Diseases (revisions 9 and 10). Statistical analysis included the calculation of age-specific and standardized CC incidence and mortality rates. Standardized rates were calculated by direct method of standardization (by Segi). For the statistical analysis of CC incidence and mortality rates joinpoint regression analysis was used. Also, we used the regression method for obtaining equations for prediction of the height of incidence and mortality rates in 2030.

SWOT/TOWS analysis was used to analyze internal and external factors of SR, as a new way for collection of the data in an organized cervical cancer program in the Republic of Serbia. This analysis was done in five steps. The first step involved the selection of a focus group, the second – brainstorming – for collecting factors in each of the 4 categories (strengths, weaknesses, opportunities and threats). In the third step-evaluation of collected factors and their proper classification in categories was conducted. The fourth step involved the creation of the questionnaire for assessing the importance of the collected factors. On that way, we got the most important factors, indifferently. The fifth step involved crossing of isolated factors from external and internal SR environment to obtain strategies intended for maintenance of sustainability and development of the SR.

The third part of the study included analysis of performance indicators (coverage by invitation, coverage by examination and compliance to invitation) from 16 primary health care centers (PHCC) included in OCCSP in territory of the Republic of Serbia.

In the fourth part, the study included 1,092 women aged 25-64, responders to OCCSP. The sample of women was collected in three randomly selected PHCC. Obtained data were: sociodemographic and medical history data (level of education, marital status, age at the first sexual intercourse, number of births, number of abortions, use of oral contraceptives, smoking status, number of partners, the time since the last Pap test in years), cytological diagnosis of Pap smears (according to Bethesda classification) - reported by cytotechnicians and by supervisors; colposcopy findings for women with a positive Pap test findings according to the Regulation (Official Gazette of RS No 73/13) and histopathological diagnosis for women who have had an indication for biopsy after colposcopic examination. Data were collected as excerpt of the SR-specially designed for this research.

In the statistical analysis, we used the χ^2 test, factor analysis of variance (ANOVA) – Kruskal-Wallis test, and for the post hoc testing, Mann-Whitney U test was used. Methods of univariate and multivariate logistic regression analysis were also applied. Statistical analysis also included Kappa statistics as a measure of interrater agreement (agreement between cytotechnicians and supervisors reports, as well as agreement between supervisors and pathohystology reports), and positive predictive value (PPV) for colposcopy relative to cervical cytology.

Results: Trend of the standardized incidence rate for Central Serbia, in the period of 2000-2011, shows a decrease (annual percent change: -1.02%; 95% CI = -2.3, 0.3). In the reporting period, in Central Serbia, the highest standardized incidence rate was in 2002 (27.2 per 100,000), and the lowest in 2011 (22 per 100,000).

For the period 1991-2011, the trend of standardized mortality rates showed a constant and significant increase (average annual percent change =+ 0.7, 95% CI = 0.3-1.1, $p < 0.05$).

OCCSP Program Coverage in over the first nearly two years of implementation of cervical cancer screening was 35.5%, with a response to the Pap test of 57.3%.

The response to invitation for testing was highest among women aged 43 years. The most common lesions among women tested were atypical squamous cells of

undetermined significance- ASCUS (7.5%) and Low-grade squamous intraepithelial lesion-L-SIL (7.3%). As for the sociodemographic characteristics, significant predictors of low grade lesion were the following: age of the first sexual intercourse and smoking status. Namely, the older age at the time of first sexual intercourse has the lower the probability (by 11%) to fall into the group with mild degree of change in the cervical cells for each year of age. Women smokers are almost 2 times more likely to have changes (either low or high grade) on the cervical cells than non-smoking women.

There was satisfactory interobserver agreement (Kappa statistics) between the cytotechnicians and supervisors (Kappa coefficient = 0.94, $p < 0,01$), as well as between the supervisors and pathologists (Kappa coefficient = 0,83, $p < 0,05$). It is necessary that OCCSP have nation wide with higher coverage by examination. SR should be part of OCCSP with support of relevant institutions and low.

Key words: screening register, cervical cancer, incidence, mortality, coverage, response, organized screening cervical cancer, Pap test

Academic expertise: Medicine

Field of academic expertise: Epidemiology

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Rak grlića materice – najvažnije činjenice i epidemiološke karakteristike	1
1.1.1. Epidemiološke karakteristike infekcije Humanim Papiloma Virusom (HPV).....	1
1.1.1.1. Geografska distribucija infekcije.....	1
1.1.1.2. Rezervoar i izvor infekcije	1
1.1.1.3. Put prenosa infekcije HPV	1
1.1.1.4. Ulazna mesta HPV-a	2
1.1.1.5. Virulencija HPV-a	2
1.1.1.6. Dispozicija – faktori rizika za nastanak i razvoj infekcije HPV-om	3
1.1.1.7. Prevalencija HPV-a	4
1.2. Epidemiologija raka grlića materice	4
1.2.1. Incidencija raka grlića materice.....	4
1.2.2. Mortalitet raka grlića materice	5
1.3. SKRINING – pojam, definicija i značenje	6
1.4. Dijagnostika promena na ćelijama grlića materice	7
1.4.1. Citologija	7
1.4.1.1. Papanikolau test – od nastanka do primene.....	7
1.4.1.2. Bethesda klasifikacija.....	10
1.4.2. Kolposkopija.....	12
1.4.3. HPV DNK testovi.....	14
1.4.4. Pato-histologija.....	15
1.4.5. Bio-markeri.....	17
1.5. PROGRAMI RANOG OTKRIVANJA RAKA GRLIĆA MATERICE U ZEMLJAMA EVROPE I SVETA.....	19
1.6. PROGRAMI RANOG OTKRIVANJA RAKA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRBIJI.....	22
1.7. ORGANIZOVANI SKRINING RAKA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRBIJI	22
1.8. SKRINING REGISTAR.....	26

1.9.	SKRINING REGISTAR U ORGANIZOVANOM SKRININGU RAKA GRLIĆA MATERICE.....	28
1.9.1.	STRUKTURA SKRINING REGISTRA.....	28
1.9.2.	Delovi sistema Skrining registra	29
1.9.3.	Ciljevi projekta i konstrukcije softvera za registraciju nalaza u programu OSRGM – performanse Skrining registra	36
1.10.	SWOT/TOWS ANALIZA.....	36
2.	CILJEVI.....	41
3.	MATERIJAL I METODE.....	42
3.1.	Metodologija deskriptivne epidemiološke studije: analiza stopa incidencije (u periodu od 2000. do 2011. godine) i stopa mortaliteta (u periodu od 1991. do 2011. godine) od raka grlića materice u Republici Srbiji.....	42
3.2.	Metodologija SWOT/TOWS analize za identifikovanje postojećih snaga i slabosti, mogućnosti i prepreka za uvođenje Skrining Registra u Program organizovanog skrininga raka grlića materice.....	43
3.3.	Metodologija deskriptivnog epidemiološkog istraživanja i studije preseka.....	46
3.3.1.	Deskriptivno epidemiološko istraživanje – analiza procesnih indikatora: odziv, obuhvat, pokrivenost pozivima iz Programa OSRGM.....	46
3.3.2.	Studija preseka – analiza rezultata organizovanog skrininga raka grlića materice:	48
4.	REZULTATI.....	51
4.1.	Analiza stopa obolevanja od raka grlića materice u periodu od 2000. do 2011. godine u Centralnoj Srbiji	51
4.2.	Analiza stopa umiranja od raka grlića materice u periodu od 1991. do 2011. godine u Republici Srbiji.....	53
4.3.	SWOT/TOWS analiza – Identifikovanje postojećih snaga i slabosti, mogućnosti i prepreka uvođenju Skrining Registra u program organizovanog skrininga raka grlića materice	57
4.4.	Analiza rezultata dobijenih iz programa OSRGM	63
4.4.1.	Studija preseka: analiza procesnih indikatora iz.....	63
	Programa OSRGM	63
4.4.2.	Studija preseka-podaci po modelu Skrining registra.....	65

5. DISKUSIJA	74
6. ZAKLJUČCI	85
7. LITERATURA	87

1. UVOD

1.1. RAK GRLIĆA MATERICE – NAJVAŽNIJE ČINJENICE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Godine 1976. naučnici Meisels i Fortin su objavili da pojava izmenjenih ćelija – koilocita, u razmazu sa površine grlića materice ukazuje na prisustvo infekcije Humanim Papiloma virusom (HPV) (1). Kasnije, nemački virusolog Hauard zur Hausen posvećuje niz istraživanja u cilju pojašnjavanja patogeneze i maligne transformacije ćelija grlića materice inficiranih onkogenim tipovima HPV do invazivnog karcinoma. Tako je po prvi put dokazan virus kao etiološki faktor raka kod ljudi. Za svoj rad i rezultate, Hauard zur Hausen 2008. godine dobija Nobelovu nagradu (2, 3).

1.1.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM (HPV)

1.1.1.1. Geografska distribucija infekcije

Infekcija HPV-om je rasprostranjena širom sveta (4).

1.1.1.2. Rezervoar i izvor infekcije

HPV pripada porodici *Papillomaviridae*, a virusi iz ove porodice su prisutni i u životinjskim vrstama, ali je čovek jedini prirodni izvor Humanog Papiloma virusa (5).

1.1.1.3. Put prenosa infekcije HPV

HPV se prenosi direktnim kontaktom – najčešće polnim kontaktom (penetrantnim ali i nepenetrantnim polnim odnosom), „koža na kožu” , „koža na sluzokožu”, preko abrazije kože, pri porođaju (sa majke na dete), kao i jatrogeno (preko medicinskih sredstava, instrumenata, rukavica...) (6, 7).

1.1.1.4. Ulazna mesta HPV-a

Ćelije bazalnog sloja pločasto-slojevitog epitela predstavljaju ciljne ćelije za Humani papiloma virus do kojih on dolazi kroz male traume na epitelu kože ili sluzokoža (5, 8, 9). Ova vrsta epitela se nalazi u vagini, na grliću materice, orofaringelnoj duplji, nosnim šupljinama, penisu, pa su to mesta gde se infekcija može pojaviti/detektovati (10).

1.1.1.5. Virulencija HPV-a

Do danas je u epitelijalnim ćelijama kože, respiratorne mukoze i genitalnom traktu identifikovano više od 120 tipova HPV-a, od kojih se oko 40 tipova prenose seksualnim putem. Oni su klasifikovani prema svom malignom potencijalu na tipove HPV-a niskog onkogenog rizika: 6, 11, 42, 43, 44; i na one koji se povezuju sa nastankom raka grlića materice, odnosno tipove HPV-a visokog onkogenog rizika: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (11, 12).

HPV pokazuje svoju virulentnost tokom akutne infekcije, ali i tokom perzistentne infekcije. Može se reći da je virulencija HPV visoka s obzirom na veliki broj novootkrivenih infekcija svake godine (11, 13).

Jedna od studija pokazuje prisustvo HPV virusa kod 99,7% RGM u svetu (14).

Međutim, nakon primoinfekcije, čiji latentni period traje od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, kod većine žena i muškaraca se razvijaju antitela u periodu od 6 do 24 meseca i dolazi do rezolucije kod 85 do 90% slučajeva (15).

Razvoj promena na ćelijama grlića materice do nastanka raka je spor i dugotrajan proces – medijana vremena od inicijalne izloženosti HPV-u do razvoja *carcinoma in situ* je najmanje 7 do 12 godina (16).

Kod 10 do 15% žena infekcija ostaje perzistentna i najčešće je uzokovana virusima visokog onkogenog rizika. Danas se zna da, ukoliko infekcija perzistira 2–4 godine, može da dođe do integracije virusnog genoma u gen domaćina (5). HPV tip 16 je perzistentniji u odnosu na druge tipove HPV visokog onkogenog potencijala (17, 18). Rezultati pojedinih studija ukazuju na činjenicu da je rizik za perzistenciju povezan sa povećanjem broja godina (15, 19).

1.1.1.6. Dispozicija – faktori rizika za nastanak i razvoj infekcije HPV-om

Dug vremenski okvir od inicijalne infekcije do kliničkog invazivnog oblika RGM ukazuje da je za razvoj ove bolesti potrebno postojanje više faktora ili kofaktora (20, 21). Faktori rizika za nastanak RGM obuhvataju čitav niz socijalnih, fizioloških i bioloških procesa, psiholoških činioca ali i nasleđe (22, 23).

Posebno se ističe rano stupanje u seksualne odnose, česta promena partnera, neupotrebljavanje kondoma u seksualnim odnosima sa novim ili nepoznatim partnerom (23).

Uzrast – prevalencija HPV je viša u mlađem životnom dobu (kod mlađih žena do spontanog nestanka infekcije dolazi u 90% slučajeva, a kod starijih žena od 30 godina u 30% slučajeva) (24).

Pol – kod žena postoji anatomske predilekciono mesto za razvoj HPV infekcije – zona transformacije (ZT) grlića materice. Bazalne ćelije ZT su podložnije HPV infekciji jer na tom mestu postoji manje slojeva ćelija koje zadržavaju sposobnost da se dele što je neophodan uslov za produkciju viriona. U tom smislu može reći da je ženski pol sa većim rizikom za nastanak HPV infekcije nego muški (8, 25).

Od socio-demografskih karakteristika navodi se socio-ekonomski status, meren kroz faktore kao što su: visina zarade, stepen obrazovanja, zaposlenje, uslovi stanovanja (26) koji doprinose pojavi oboljenja te je rak grlića znatno češće prisutan u siromašnijim, nerazvijenim ili zemljama u razvoju (13, 26).

Dodatno, prisustvo hormona (estrogena i progesterona), koji su odgovorni za promene grlića tokom menstruacije i porođaja (veći broj porođaja predstavlja faktor rizika), može pomoći nastanku infekcije HPV-om i razvoju raka (4, 27). U tom smislu i upotreba oralnih kontraceptiva (OK) predstavlja faktor rizika za nastanak invazivnog cervikalnog karcinoma (28-31)

Takođe, imunosupresivna stanja (infekcija HIV-om, stanja posle transplantacije) predstavljaju osnovu za izbegavanje imunog nadzora i ostalih regulatornih mehanizama ćelije domaćina, te obezbeđivanje uslova za razvoj infekcije HPV-om (27, 32).

Kofaktori za razvoj HPV infekcije u rak grlića materice – pušenje je još krajem osamdesetih godina prošlog veka bilo razmatrano i dokazano za nezavistan faktor rizika za nastanak i razvoj raka grlića materice (33, 34). Nešto kasnije je bio dokazan rizik za

nastanak premalignih promena na ćelijama grlića materice kod žena koje su aktivni i pasivni pušači (35).

1.1.1.7. Prevalencija HPV-a

Ukupna prevalencija HPV u svetu se kreće oko 11,7%, sa najvećim stopama u subsaharskoj Africi i istočnoj Evropi (36).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA RAKA GRLIĆA MATERICE

1.2.1. INCIDENCIJA RAKA GRLIĆA MATERICE

Sa oko 528.000 novootkrivenih slučajeva godišnje, rak grlića materice (RGM) je treći najčešći maligni tumor kod žena u svetu (13). Oko 85% od svih novootkrivenih slučajeva raka grlića materice u svetu se otkriva u manje razvijenim regionima (13).

Prema podacima GLOBOCAN-a iz 2012. godine, procenjeno najviše standardizovane stope incidencije u svetu su na teritoriji istočne Afrike – 42,7 na 100.000 i subsaharskog dela Afrike – 34,8 (na 100.000) a najniže na teritoriji zapadne Azije – 4,4 zatim u oblasti srednje-istočne i severne Afrike i Novozelandskom kontinentu –5,5 (na 100.000) (13).

Na teritoriji evropskog kontinenta, najviše standardizovane stope incidencije (SSI) imaju Rumunija – 28,6; Litvanija – 26,1 i Bugarska – 24,5 na 100.000 žena, dok je Srbija na četvrtom mestu sa vrednošću SSI od 23,8 na 100.000 žena. Najniže SSI u Evropi beleže se u Švajcarskoj – 3,6; na Malti – 3,8; i na Kipru – 4,1 (na 100.000) (13).

Prema poslednjim podacima Registra za rak Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” iz 2013. godine, standardizovana stopa incidencije raka grlića materice u centralnoj Srbiji je iznosila 20,3 (na 100.000 žena). Time je RGM zauzeo četvrto mesto u obolevanju od svih malignih tumora kod žena u centralnoj Srbiji (posle raka dojke, kolona i pluća) (37).

Skvamocelularni karcinomi čine oko 70–80% svih karcinoma grlića materice, dok se adenokarcinomi javljaju u 10–15% (42).

1.2.2. MORTALITET RAKA GRLIĆA MATERICE

Sa standardizovanom stopom mortaliteta od 6,8 na 100.000 žena godišnje i 266.000 smrtnih slučajeva, rak grlića materice predstavlja četvrti uzrok smrti od malignih bolesti kod žena u svetu (13).

Gledano po kontinentima, najviše standardizovane stope mortaliteta (SSM) se beleže u istočnoj Africi – 27,6 i subsaharskom delu Afrike – 22,5; a najniže u Australiji i Novom Zelandu – 1,5 na 100.000 žena (13).

Prema podacima GLOBOCAN-a iz 2012. godine, Srbija se sa standardizovanom stopom smrtnosti od RGM od 7,7 na 100.000 žena nalazi na trećem mestu u Evropi posle Rumunije (10,8 na 100.000 žena) i Republike Moldavije 7,9 na 100.000 žena (13).

Najniže stope mortaliteta u Evropi imaju zemlje u kojima su dobro razvijeni progami za rano otkrivanje ove bolesti: Island – 0,4, Finska – 1,0 i Švajcarska – 1,1 (na 100.000) (13).

Prema podacima Registra za rak Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” standardizovana stopa mortaliteta u 2013. godini, u centralnoj Srbiji, iznosila je 6,6 (na 100.000 žena), pa je po tome rak grlića materice predstavljao peti uzrok umiranja od svih malignih tumora kod žena u Srbiji (posle raka dojke, pluća, kolona i pankreasa) (37).

Velika razlika u vrednostima stopa incidencije i mortaliteta od raka grlića materice između razvijenih i zemalja u razvoju je odraz sprovođenja preventivnih programa, kao i programa ranog otkrivanja ove bolesti (39).

Dobro organizovani skrining programi su ređe prisutni u nerazvijenim i zemljama u razvoju (39). Stope u našoj zemlji ukazuju na neophodnost sprovođenja Nacionalnog programa organizovanog skrininga raka grlića materice sa većim obuhvatom i adekvatnom kontrolom kvaliteta (37, 40).

1.3. SKRINING – POJAM, DEFINICIJA I ZNAČENJE

Skrining (engl. *screening* – proveravanje, trijaža) je rano otkrivanje poremećaja zdravlja u presimptomatskoj fazi bolesti na čiji se tok i ishod može delovati (41). Predstavlja epidemiološku meru sekundarne prevencije (41).

Da bi mogla biti primenjena, metoda predviđena za skrining mora da ispunjava određene kriterijume, tj. da je: jednostavna i brza za izvođenje; bezbolna i neinvazivna; po potrebi lako ponovljiva u kraćem vremenskom periodu; pouzdana (da ima visoku senzitivnost, što podrazumeva nizak procenat lažno negativnih nalaza), visoku specifičnost, što podrazumeva nizak procenat lažno pozitivnih rezultata, jeftina. Ove kriterijume ispunjava Papanikolau test koji se smatra najidealnijim skrining testom (42).

Epidemiologija, kao nauka koja se bavi ispitivanjem i opisivanjem učestalosti, distribucije i karakteristika nekih stanja ili događaja povezanih sa zdravljem u nekoj populaciji, zauzima važno mesto u prevenciji onih oboljenja čiji su uzroci identifikovani i poznati (41).

Prirodni tok bolesti podrazumeva razvoj bolesti od početnih faza (nekada se može reći i perioda prepatogeneze – pre kontakta domaćina sa potencijalnim agensom), preko perioda patogeneze – posle kontakta sa uzrokovačem (kada se dešavaju promene na nivou ćelija), pojave simptoma i znakova bolesti, do konačnog ishoda (41).

Nivoi prevencije su usmereni na pojedine faze prirodnog toka bolesti. Postoje primarni, sekundarni i tercijarni nivo prevencije, a od nedavno je uveden i novi – primordijalni nivo prevencije.²

Primarna prevencija podrazumeva mere sprečavanja infekcije HPV-om (zdravstvena edukacija, vakcinacija).

Sekundarna prevencija podrazumeva rano otkrivanje promena na ćelijama grlića materice u presimptomatskoj fazi bolesti (engl. *screening* – proveravanje, trijaža) i preduzimanje prvih mera za lečenje.

² Primordijalna prevencija podrazumeva primenu postojećih znanja u odnosu na etiologiju bolesti. Cilj ove prevencije je da se spreče obrasci ponašanja u populaciji za koje je poznato da dovode do povećanja rizika od pojave pojedinih bolesti, a u slučaju raka grlića materice usko je povezan sa primarnim nivoom – zdravstvenim vasptanjem – po pitanju broja partnera, upotrebe kondoma sa novim ili nepoznatim partnerom.

Tercijarna prevencija se sprovodi u cilju smanjenja nesposobnosti do koje može doći usled uznapredovale boleti. Podrazumeva svakako lečenje nastalih promena – premalignih lezija radi sprečavanja njihove progresije do invazivnog raka grlića materice (41).

1.4. DIJAGNOSTIKA PROMENA NA ĆELIJAMA GRLIĆA MATERICE

1.4.1. CITOLOGIJA

Citološka dijagnostika podrazumeva primenu Papanikolau testa, radi dobijanja opisa promena na ćelijama grlića materice pomoću odgovarajućih klasifikacija.

1.4.1.1. Papanikolau test – od nastanka do primene

Tvorac jedinstvenog i specifičnog postupka bojenja i fiksiranja razmaza ćelija grlića materice na predmetnom staklu po kome su se promene na ćelijama grlića materice mogle vizuelizovati pod mikroskopom i opisati i po kome test nosi naziv bio je dr Georg Papanicolaou. Dr Georg Papanicolaou je rođen 1883. godine na grčkom ostrvu Eviji. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Atini 1904. godine. Kasnije je radio kao fiziolog i doktorirao iz ove oblasti na Univerzitetu u Minhenu. Godine 1913. dr Papanicolaou je emigrirao u Sjedinjene Američke Države, gde je dobio mesto u Odeljenju za Anatomiju na Kornel Univerzitetu u Njujorku. Započinje svoja istraživanja koristeći ćelijske uzorke dobijene iz vagine zamoraca. Svoja istraživanja je, malo kasnije, proširio i na ljude, a uzorke je dobijao iz različitih ginekoloških klinika u Njujorku. Uzimao je vaginalni bris pacijentkinja koje su imale rak grlića, i tumorske ćelije prepoznavao kao takve. Nije bio u potrazi za ćelijama raka, već ih je primećivao i prepoznavao uzgredno (43).

Ono što je izdvojilo Papanikolauov rad i učinilo drugačijim od ostalih je činjenica da on razvija podobnu formulu bojenja sljuštenih ćelija (44), i sistematično počinje da prikuplja uzorke ćelija raka nađenih u vaginalnim brisevima kod ljudi. On je takođe shvatio značaj fiksiranja citoloških uzoraka. U radu pod nazivom „Nova

dijagnoza raka” objedinjuje rezultate i predstavlja ih na kongresu u *Battle Creek Sanitorium* u Mičigenu 1928. godine (43).

Nagli razvoj i širenje citopatologije počinje 1941. godine, publikacijom dr Georga Papanikolaua i Herbert Trauta sa Kornel Univerziteta, u američkom časopisu za ginekologiju i akušerstvo „Dijagnostička vrednost vaginalnih briseva kod raka grlića materice”. Godine 1943. objavljuju monografiju „Dijagnoza raka uterusa pomoću vaginalnog brisa” koja sadrži crteže tkiva i sljuštenih ćelija. Ovim radom su dali stimulus za razvoj citopatologije, ali i za njen snažan uticaj na medicinu danas (43). Tako je započeo vek citopatologije, kao i era njenog naglog razvoja i ekspanzije. U ovom veku na scenu stupa skrining na rak grlića materice.

Pored toga što je uspeo da detektuje veliki broj neotkrivenih slučajeva u Severnoj Americi a i dalje, ovaj test je okarakterisan kao praktičan i lak za izvođenje (43).

Klasifikacija koju je dr Papanikolau razvio još 1954. godine podrazumeva 5 kategorija – grupa nalaza cervikalne citologije (tabela 1) (39).

Tabela 1. Terminologija po Papanikolau iz 1954. godine

Grupa	Opis
I	Odsustvo atipičnih ili abnormalnih ćelija
II	Atipična citologija, bez prisustva maligniteta
III	Citološki nalikuje na malignitet ali bez ubedljivog dokaza
IV	Citološki nalaz jako nalikuje malignitetu
V	Ubedljiv malignitet

Kasnije je ova klasifikacija modifikovana puno puta radi postizanja bolje povezanosti citoloških sa pato-histološkim opisima.

Svetska zdravstvena organizacija izdaje 1983. godine publikaciju u kojoj se objašnjavaju promene dosadašnje numeričke klasifikacije i daju tumačenja nove klasifikacije – termina „displazija”, uvedenih radi „pomirenja” citoloških sa pato-histološkim opisima promena na ćelijama grlića materice (39, 45).

U kasnim šezdesetim i početkom sedamdesetih godina prošlog veka, usvaja se nov termin/opis – cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) (46) uveden kao rezultat

rada na unapređenju sagledavanja i shvatanja patogeneze RGM. Klasifikacija ima tri gradacije (CIN I, CIN II; CIN III) lezija, a njen koncept je da displazija različitog stepena i rak *in situ* reprezentuju različite stadijume istog biološkog procesa (pre nego različite dijagnoze). Uporedni prikaz različitih klasifikacija/terminologija u oblasti cervikalne citologije je prikazan u tabeli 2 (46).

Međutim, i dalje se težilo razvoju nove klasifikacije i terminologije koja će obezbediti bolju standardizaciju i obuhvatiti koncepte patogeneze promena na ćelijama grlića materice. U decembru 1988. godine je održana radionica u Bethesda (Merilend, Sjedinjene Američke Države – SAD), sa ciljem da se uspostavi terminologija za izveštavanje koja bi ukazivala na razvojne faze promena na ćelijama grlića materice do raka grlića materice, kao i na mogućnost diskriminacije bilo kog stepena intraepitelne skvamozne neoplazije. Ishod ove radionice je *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses* – Bethesda sistem za izveštavanje. Godine 1991. Bethesda sistem je modifikovan na osnovu iskustva dobijenih tokom prve tri godine njegovog korišćenja, a dodatne modifikacije (sledeća 2001.godine) je imao kada su se uzeli u obzir rezultati novih istraživanja i više od decenije iskustva u korišćenju terminologije (47).

Tabela 2. Uporedni prikaz različitih klasifikacija/terminologija u oblasti cervikalne citologije

Papanikolau – grupe –	WHO – terminologija displazije	CIN	Bethesda sistem
I			U granicama normalnog
II			Benigne promene ćelija – ASC
III	Displazija lakog stepena	CIN 1	SIL niskog gradusa – L-SIL
	Displazija srednjeg stepena	CIN 2	SIL srednjeg gradusa – H-SIL
	Displazija teškog stepena	CIN 3	
IV	Rak <i>in situ</i>	CIN 3	SIL visokog gradusa – H-SIL
V	Mikroinvazivni/Invazivni rak	Invazivni rak	Invazivni rak

Skraćenice: CIN – Cervikalna intraepitelna neoplazija; ASC – Atipične skvamozne ćelije; SIL, Skvamozna intraepitelna lezija: H – visokog gradusa, L – niskog gradusa

1.4.1.2. Bethesda klasifikacija³

Kod svakog cervikalnog razamaza procenjuje se adekvatnost uzorka i tip morfološke promene.

Adekvatnost uzorka/razmaza se opisuje kao „zadovoljavajući” ili „nezadovoljavajući” i ukoliko je razmaz zadovoljavajući, vrši se dalja procena morfoloških promena (48).

Adekvatnost uzorka

Zadovoljavajući za evaluaciju (opisati prisustvo ili odsustvo endocervikalne komponente/zone transformacije i svih drugih pokazatelja kvaliteta, npr. delimično prekriven eritrocitima, inflamacija, itd).

Nezadovoljavajući za evaluaciju (navesti razloge)

- uzorak/preparat je odbačen/ne obrađuje se (navesti razloge)
- uzorak/preparat je obrađen i ispitan, ali nezadovoljavajući za procenu epitelnih abnormalnosti zbog (navedite razlog).

Globalna kategorizacija nalaza Pap testa

Negativan nalaz: nema intraepitelnih lezija ili maligniteta

Pozitivan nalaz: abnormalnost ćelija epitela ili žlezdanih ćelija

Ostalo

Interpretacija/rezultat razmaza

Nalaz na razmazu negativan na intraepitelijalne lezije i malignitet (NILM)

Neneoplastični nalaz (opciono se izveštava)

- Neneoplastične ćelijske varijacije

³ Prevod klasifikacije 2014. godine (44).

- skvamozna metaplazija
- promena keratinocita
- tubarna metaplazija
- atrofija
- promene u vezi sa trudnoćom
 - Reaktivne ćelijske promene u vezi sa
- inflamacijom (uključujući i tipični odgovor) – folikularni cervicitis
- zračenjem
- intaruterinim uloškom (IUU)
 - Žlezdane ćelije – status posle histerektomije

Organizmi

- *Trichomonas vaginalis*
- Gljivična infekcija (poput *Candida spp.*)
- Promene flore koje ukazuju na bakterijsku infekciju
- Bakterija morfološki odgovara *Actinomyces spp.*
- Promene ćelija koje ukazuju na infekciju *herpes simplex virusom*
- Promene ćelija koje ukazuju na infekciju *Cytomegalovirusom*

Drugo

- Endometrijalne ćelije (kod žena starijih od 45 godina)

Promene (abnormalnosti) na epitelnim ćelijama su klasifikovane prema tipu ćelija:

Promene na skvamoznim ćelijama

- Atipične skvamozne ćelije (ASC)
- neodređenog značaja (engl. ASC-US)
- ne može se isključiti H SIL (ASC-H)
 - Skvamozne intraepitelne lezije niskog gradusa (L SIL)
 - Skvamozne intraepitelne lezije visokog gradusa (H SIL)
 - Karcinom skvamoznih ćelija

Promene na žlezdanim ćelijama

- Atipične
 - endocervikalne ćelije (nije drugačije navedeno – NOS, ili opisati u komentarima)
 - endometrijalne ćelije (NOS, ili opisati u komentarima)
 - žlezdane ćelije (NOS, ili opisati u komentarima)
- Atipične
 - endocervikalne ćelije, pretežno neoplastične
 - žlezdane ćelije, pretežno neoplastične
 - Endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS)
 - Adenokarcinom
 - endocervikalni
 - endometrialni
 - ekstrauterini
 - nije drugačije navedeno (NOS)

Druge maligne neoplazme (navesti)

Dopunsko testiranje – kratak opis metoda ispitivanja i rezultat, tako da lako razume lekar kliničar

Tumačenje nalaza citološke dijagnostike uz pomoć računara – ako je uzorak analiziran na automatizovanom uređaju, navedite uređaj i rezultat.

Napomene i komentari u prilogu citološkog izveštaja od edukativnog i drugog značaja (opciono) – prilozi treba da budu koncizni i u skladu sa kliničkim smernicama iz relevantnih vodiča i publikacija (48).

1.4.2. KOLPOSKOPIJA

Praćenje i lečenje promena na grliću materice, vagini i vulvi u XX veku veoma je napredovalo i zahvaljujući radu i otkrićima Hansa Hinselmana (Hamburg) koji je je 1924. godine konstruisao prvi monookularni kolposkop. Do danas je kolposkop više puta usavršavan. Pomoću njega metodom posmatranja pod različitim uveličanjima sistemom optičkih sočiva uz veštački izvor svetlosti, možemo detektovati i pratiti

promene na vulvi, vagini i vaginalnom delu grlića materice. Danas klasična kolposkopija podrazumeva primarnu inspekciju, peliminarni pregled (uz upotrebu fiziološkog rastvora), inspekciju grlića nakon aplikacije 3% rastvora sirćetne kiseline, inspekciju grlića posle primene Lugolovog rastvora (24, 49).

Osnovni zadatak kolposkopije je da odredi da li je tkivo zone transformacije normalno ili abnormalno. Ako postoje, promene se klasifikuju na osnovu kolposkopske terminologije Internacionalne federacije za kolposkopiju i patologiju grlića materice (*International Federation of Colposcopy and Cervical Pathology – IFCPC*) (50).

Prema poslednjoj verziji klasifikacije (50), na koloposkopskom nalazu procenjujemo:

I Da li je nalaz zadovoljavajući/nezadovoljavajući

II Vidljivost skvamo-kolumnarne granice: potpuno/delimično/nije vidljiva

III Zona transformacije – tip 1, 2 ,3

IV Normalan kolposkopski nalaz:

- originalni pločasto-slojeviti epitel; zrelost ili atrofija
- cilindrični epitel – ektopija,
- metastatski skvamozni epitel-ciste Naboty, otvori kripti (žlezdanih)
- deciduoza u trudnoći.

IV Abnormalan kolposkopski nalaz opisuje se:

- *Lokacija lezije*: unutar ili izvan zone transformacije, lokacija lezije u odnosu na broj sati na časovniku.
- *Veličina lezije*: Broj kvadranta grlića materice koji je pokriven lezijom, veličina lezije u procentima zahvaćene površine grlića materice.
- Prvi stadijum: tanak acido-beli epitel (Acido-White – “AW” epitel), granice, fini mozaik, fine punktacije.
- Drugi stadijum: zadebljan acido-beli epitel (Acido-White – “AW” epitel), brzo acido-belo prebojavanje epitela, grub mozaik/punktacije, oštre granice, unutrašnja granica.
- Nespecifičan nalaz: leukoplakija (keratoza, hiperkeratoza), Šilerova proba: prebojavanje/neprebojavanje erozije.

V Sumnja na invaziju: atipični krvni sudovi, dodatni znaci. Fragilni krvni sudovi, iregularna površina, nekroza, ulceracija, tumor/izražena neoplazma.

VI Ostalo: kongenitalna zona transformacije, kondilom, polip (ekto-/endo-cervikalni), zapaljenje, stenoza, kongenitalne anomalije, endometrioza (50).

Postoje situacije kada je neophodna dalja evaluacija uočenih promena na grliću materice: kada je vizualizacija skvamokolumnarne granice neadekvatna, kada je neophodno sagledati u potpunosti stepen i tip cervikalnih lezija, ili kada postoji nedostatak korelacije između citoloških abnormalnosti i nalaza vizuelnim pregledom. Ovo može zahtevati biopsiju, eksciziju omčicom (Loop eksciziju) ili konizaciju laserom/nožem (51).

1.4.3. HPV DNK TESTOVI

Poslednjih nekoliko godina razvoj visoko osetljivih testova baziranih na detekciji DNK HPV-a značajno je unapredio dijagnostiku. Postoji širok spektar metoda, a najviše korišćene i kod nas su:

1.4.3.1. Tehnika signalne amplifikacije

Najčešće se koristi tehnika „hvatanja” hibrida (engl. *Hybrid Capture II system – hc2*) bazirana na hibridizaciji ciljne HPV DNK sa obeleženim RNK probama. Uzorci koji sadrže ciljane DNK ukrštaju se sa specifičnom HPV RNK probom. Tada nastaju DNK-RNK hibridi koji se „hvataju” na površini mikroploče, posebnim antitelima – specifičnim za DNK-RNK hibride i reaguju sa alkalnom fosfatazom. Detektuju se sa hemiluminiscentnim substratom. Višestruko konjugovano antitelo vezano za svaki „uhvaćen” hibrid rezultira znatnim pojačanjem signala. Kako se substrat cepa vezivanjem alkalne fosfataze, svetlo se emituje i meri relativnim svetlosnim jedinicama (RSJ) na luminometru. Intenzitet emitovane svetlosti označava prisustvo ili odsustvo tražene DNK u uzorku. Izmerene RSJ-e jednake ili veće od granične vrednosti indikuju prisustvo specifične HPV-DNK sekvence u uzorku. Moguće je ispitati veliki broj uzoraka za kratko vreme, pa je metoda pogodna za organizovani skrining (52).

1.4.3.2. Metoda ciljne amplifikacije

Metoda lančane reakcija polimeraze (engl. PCR) je široko rasprostranjena metoda ciljne amplifikacije.

Osnovni princip testa je da svaki virus poseduje jedinstvenu DNK ili RNK „potpisnu sekvencu” koja se ponavljanim ciklusima sinteze oligonukleotidnog lanca umnožava do nivoa detekcije. Za umnožavanje virusnog genoma postoje dve PCR metode:

- Tipskospecifična metoda PCR – potrebno je izvesti veliki broj PCR reakcija sa različitim genotip-specifičnim probama, da bi se odredio pojedini genotip HPV; i
- Real time PCR metoda – metoda koja kombinuje konvencionalnu PCR amplifikaciju i fluorimetriju (52).

1.4.4. PATO-HISTOLOGIJA

Pato-histološka dijagnoza predstavlja „zlatni standard” u dijagnozi premalighnih i malignih promena grlića materice.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je definisala nomenklaturu tri kategorije epitelijalnih tumora grlića materice: skvamoznih, glandularnih (adenokarcinoma) i drugih epitelijalnih tumora, uključujući neuroendokrine tumore i nediferentovan karcinom (tabela 3).

Nakon konferencije patologa u Americi, ustanovljena je potreba da se i u pato-histološkim opisima više nomenklatura objedini uključujući i upotrebu Bethesda klasifikacije (53, 54).

Tabela 3. Klasifikacija tumora grlića materice SZO

Histološki tip	Histološki podtip	Dodatna podela podtipa
Skvamocelularni karcinom	- keratinizujući - nekeratinizujući - papilarni - verukozni - kondilomatozni - sličan limfoepiteliomu - skvamo-tranzicioni	
Adenokarcinom	- mucinozni - endometrioidni - svetlih ćelija (Clear- cell) - serozni - mezonefrični adenokarcinom	<ul style="list-style-type: none"> - endocervikalni - intestinalni - karcinom prstenastih ćelija - minimalne devijacije - viloglandularni
Ostali epitelni tumori	- adenoskvamozni karcinom - karcinom staklastih ćelija - adenoid cistični - adenoid bazalni - neuroendokrini - nediferentovani	<ul style="list-style-type: none"> Neuroendokrini <ul style="list-style-type: none"> - karcinoid - atipični karcinoid - sitno-ćelijski karcinom - neuroendokrini karcinom velikih ćelija
Mezenhimni tumori i tumorima slična stanja	- leiomiosarkom - endometrioidni stromalni sarkom niskog stepena - nediferentovani endocervikalni karcinom - botrioidni sarkom - ostali mezenhimni tumori	
Mešani epitelijalni i mezenhimni tumori	- karcinosarkom - adenosarkom - Wilmsov tumor	
Melanocitični	- maligni melanom	
Razni tumori	- tumori germinativnih ćelija (Yolk sac tumor)	
Limfoidni i hematopetski tumori	- maligni limfom - leukemija	
Sekundarni tumori		

Izvor: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma grlića materice (47)

1.4.5. BIO-MARKERI

U današnje vreme postoji velika potreba za optimalnim dijagnostičkim markerom za detekciju premalignih i malignih promena na ćelijama grlića materice. Optimalni dijagnostički marker bi trebao precizno da odvoji dva procesa u ranoj premalignoj leziji (teško odvojiva standardnim procedurama u histologiji i citologiji), a to su: infekcija visokorizičnim HPV-om sa očuvanom ekspresijom i replikovanjem virusnog genoma u diferenciranim ćelijama, od infekcije visokorizičnim HPV-om, čiji je genom integrisan u domaćinov, i doveo do gubitka replikacije virusa u bazalnim slojevima ćelija grlića maerice (55).

U tabeli 4 su prikazani rezultati istraživanja posvećeni otkrivanjima optimalnih markera, ali i njihove svrsishodnosti.

Ograničenosti u upotrebi otkrivenih mogućih markera pokušavaju da se prevaziđu pronalaženjem markera koji bi ukazivao na ekspresiju gena u ćeliji domaćina. Poslednjih godina istraživanja su usmerena na ispitivanje mogućnosti detekcije displastičnih i neoplastičnih cervikalnih ćelija. U fokusu je molekularni biomarker, tumor supresorski protein p16INK4a (56). Kod ćelija sa aktivnim ispoljavanjem virusnog onkogeno E7 utvrđena je povećana ekspresija P16INK4a proteina, produkta gena INK4a.

U normalnim uslovima P16INK4a protein inhibira ćelijski ciklus i održava ćeliju u stanju mirovanja. U infekciji izazvanoj visokorizičnim HPV tipovima virusa, onkoprotein E7 se vezuje za pRb što dovodi do funkcionalne inaktivacije i hiperfosforilacije (ppRb), a kao krajnji rezultat do povećane ekspresije r16INK4a proteina.

S obzirom da je protein P16INK4a moguće detektovati imunohistohemijski, on se nameće kao marker za ćelije sa aktivnim ispoljavanjem virusnog onkogeno E7.

Značaj molekularnog biomarkera p16INK4a bio bi u otkrivanju promena na ćelijama u početnom stadijumu bolesti i trijaži žena kod kojih će doći do progresije bolesti, što je i cilj primarnog skrininga. Ovaj marker se i dalje istražuje, a mnogi rezultati nam ukazuju na moguću primenu u kliničkoj praksi u bližoj budućnosti (56).

Tabela 4. Funkcija i naziv markera i njihova svrsishodnost ili ograničenja u primeni

Funcija i naziv markera	Svrsishodnost ili ograničenja u primeni
<p>Markeri direkne integracije viralnog genoma u ćeliju; - geni E6, E7 i njihovi onkoproteini i viralna mRNK</p>	<p>Kvantifikacija je teška i komplikovana. - Imunohistohemijska detekcija je ometena nedostatkom dovoljno specifičnih i senzitivnih antitela i niskim nivoom ekspresije. - Veoma kratak poluživot transkripta i degradacija u nekoliko minuta nakon translacije genskih produkata E6 i E7 onemogućava standardizaciju (57, 58).</p>
<p>Markeri indirektno integracije viralnog genoma u ćeliju: - proteini TP 53 i pRb, CK13, CK14, (smanjen nivo u infekciji HPV-om), povećana ekspresija p16, p21 i p27, q67 (59)</p>	
<p>- regulacija ćelijskog ciklusa: ciklin E (60)</p>	<p>Problemi u detekciji zbog nespecifičnog bojenja endocervikalnih i inflamatornih ćelija</p>
<p>- enzim HTERT telomeraze čija aktivnost raste sa većim stepenom displazije ćelija GM</p>	<p>Mnogi lažno-pozitivni (LP) i lažno-negativni rezultati zbog nespecifičnog bojenja, pozadinskog bojenja i otežane detekcije ekspresije</p>
<p>Marker premalignih i malignih ćelija epitela GM: - transmembranski glikoprotein 5MN</p>	<p>Niska senzitivnost i specifičnost u dijagnostici displastičnih ćelija GM</p>
<p>Markeri koji ukazuju na replikaciju DNK: Q67, PCNA; Mcm5, Cdc6, Cmyc (60)</p>	<p>Detekcija iznad donje trećine epitela može ukazati na postojanje premaligne ili maligne lezije - interpretacija nalaza imunohistohemijskog bojenja je otežana u cervikalnim razmazima u odnosu na bioptat - povećanje LP citoloških nalaza - nisu specifični markeri cervikalnih neoplazija ili HPV infekcije, - problem u interpretaciji između LSIL i reaktivnih promena, kao i HSIL, atrofija i nezrelih metaplazija</p>

1.5. PROGRAMI RANOG OTKRIVANJA RAKA GRLIĆA MATERICE U ZEMLJAMA EVROPE I SVETA

Ubrzo nakon otkrića Papanikolau testa, njegova primena je bila rasprostranjena širom sveta (39, 61).

Šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog veka započinju prvi skrining programi sa organizovanim, personalizovanim pozivima žena u Isladu, Finskoj, Švedskoj, Danskoj, Letoniji, Velikoj Britaniji. U Holandiji regionalni/lokalni programi skrininga postoje od 1970. godine, a nacionalni organizovani program je ustanovljen 1996. godine. Nacionalni program skrininga u Norveškoj je započeo 1995. godine. Od nedavno, organizovani skrining program u Evropi sprovode Mađarska, Slovenija i Češka (39, 61, 62).

Finska je razvila metodologiju skrininga koja podrazumeva pozivanje žena ciljne populacije starosti od 30 do 60 godina na besplatan Papanikolau test (bris uzorkuju babice) jednom u pet godina ukoliko je poslednji nalaz Pap test bio negativan. Među evropskim zemljama Finska ima najveći ukupni obuhvat skriningom – od oko 90%. U kohortnoj studiji sprovedenoj sa ciljem da se izmeri efekat skrininga, za odziv žena od oko 85% efektivnost skrininga je bila 80% (39, 63).

Slična organizacija, sa razlikom u preporučenom intervalu od tri godine za ponavljanje testiranja je prisutna u Italiji, regijama Belgije (pretežno u Flamanskoj regiji), Francuskoj.

Prema uzrasnim intervalima za ciljnu populaciju žena, prisutna je različitost u zemljama Evrope i sveta, a u ukupnom opsegu od 18 do 69 godina (39, 61).

U Švedskoj je preporuka da na tri godine pregled treba da uradi ciljna populacija žena 23–50 godina, a na pet godina žene uzrasta 51–60 godina. Testiranje, kao i u Danskoj, nije besplatno. Veliki obuhvat zabeležen u Švedskoj (oko 50–70%) i u Danskoj u predelu ostrva Fin (85%) i grada Kopenhagena (73%) koji korelira sa parcijalnim organizovanim skriningom u ovim zemljama, rezultirao je padom stopa mortaliteta od 65% odnosno 55%, respektivno (39).

U Velikoj Britaniji je 1988. godine osnovan kompjuterizovan sistem pozivanja i ponovnog pozivanja žena na skrining sa praćenjem rezultata testiranja i sistemom kontrole kvaliteta. Rezultat ovakve organizacije je bio postepeno povećanje obuhvata

(sa registara opšte prakse organizacija je podignuta na nacionalni nivo), i pad standardizovanih stopa mortaliteta za 1–2% godišnje od 1960. do 1988, i od tada okvirno oko 1990. godine za 7% godišnje (39).

Holandija se razlikuje od većine evropskih zemalja koje imaju organizovani skrining program po tome što je za tumačenje brisa u ovoj zemlji u upotrebi posebna klasifikacija (eng. *Dutch CISOE-A*). Sličan primer među zemljama koje imaju organizovani skrining program nalazimo i u Švedskoj (SNOMED) (61). Lekari opšte prakse uzorkuju bris (kao i u Danskoj, Portugaliji, Norveškoj, Irskoj i još u nekim zemljama – pored ginekologa: Francuskoj, Belgiji, Islandu, Luksemburgu) i zaduženi su za izveštavanje žena o rezultatima testiranja bilo da je reč o negativnim, ili o pozitivnim nalazima na Pap razmazu i za završetak praćenja. Takva uloga lekara opšte prakse je i u regionalno sprovedenom organizovanom skriningu u centralnom regionu Portugalije (39, 61).

Austrija, Nemačka i Luksemburg imaju skrining oportunog tipa, sa preporučenim intervalom od godinu dana za ponovni Pap test (39, 61).

U Sjedinjenim Američkim Državama skrining je oportunog karaktera. Nedostatak eksplicitne javnozdravstvene politike i instrumenata rezultovao je da se organizacija skrininga oslanja na saradnju sa doktorima medicine, posebno specijalistima ginekologije, kao pružaocima zdravstvenih usluga, radi informisanja žena o značaju preventivnih pregleda i sprovođenju istih. Ispočetka preventivni pregledi nisu bili besplatni, ali je od 1990. godine odlučeno da naknada za Pap test bude regulisana iz državnog fonda za zdravstveno osiguranje. Polemike oko skrining intervala su vođene u smislu produženja intervala sa godišnjeg na trogodišnji nivo. Godine 2003. je odlučeno da se posle uzastopna tri negativna Pap testa, pregled može ponoviti za tri godine. U istraživanju sprovedenom od strane Organizacije za ekonomsku saradnju i razvoj (engl. OECD) 2009. godine, najveći obuhvat među zemljama sveta su imale Sjedinjene Američke Države – 86% (64, 65).

U zemljama južne Amerike kao i u zemljama južne Azije, skrining je takođe oportunog tipa i uglavnom se izvođenje skrininga oslanja na saradnju sa porodičnim/lekarom opšte prakse. Uglavnom se izvodi metodologijom koja podrazumeva kolposkopski pregled – premazivanjem površine grlića 3–5% sirćetnom kiselinom i posmatranje eventualnih promena (eng. VIA). Slična metodologija se

primenjuje i u zemljama Afrike, s tim što se u subsaharskoj i južnoj Africi koristi i HPV tipizacija kao metoda skrininga (66, 67).

U Ruskoj Federaciji primarni skrining test je citološki bris, a alternativni su HPV tipizacija i VIA-u. Preporučeni interval za ponavljanje pregleda je godinu dana. Prema podacima iz 2015. godine, ukupni obuhvat od 72% odnosi se na sve žene uzrasta 14–55 godina, pregledane jednom u tri godine (68).

U Japanu je citološki skrining za rak grlića materice uveden u odabranim regionima još 1961. godine, uz volontersku aktivnost ginekologa i lokalne zvaničnike vlade Japana. Težnja u organizaciji je bila ka postizanju nacionalnog nivoa (Vlada Japana je 1987. godine pokrenula finansiranje programa i dovela do realizacije skrininga na nacionalnom nivou), kao i potpune subvencije za Pap test od strane državnog fonda (program je finansiran od strane vlade u svakom regionu, a u zavisnosti od regiona žene plaćaju 10–30% od pune cene testa). Stopa učešća je u periodu 2007–2009. godine iznosila oko 33%, a decenijama unazad, globalno gledano, zabeležen je pad stopa incidencije i mortaliteta (69).

Kao i u Japanu organizacija izvođenja programa skrininga poverena lokalnoj/teritorijalnoj upravi je i u Australiji i Kanadi (39).

Dobra organizacija izvođenja nacionalnog programa skrininga od samog početka (1991. godine), kontrola kvaliteta, elektronsko vođenje podataka putem Skrining registra su glavne karakteristike organizovanog programa skrininga u Australiji (39).

U Kanadi većina provincija ima centre za planiranje, koordinaciju i monitoring skrining programa (39). S početka sprovođenja programa, obuhvat žena uzrasta 18–64 godine skriningom je bio 50%, a do 1997. godine i preko 75%. Sveukupno, od 1973. do 2006. godine obuhvat je bio preko 40% devojaka od 18 do 19 godina, preko 80% žena srednjih godina, a potom je opao, posebno u uzrasnoj kategoriji žene starijih od 70 godina. Stope mortaliteta od invazivnog karcinoma su opale za većinu uzrasnih grupa preko 80% od 1950. godine, a stope incidencije za oko 50% od 1970. godine (70).

1.6. PROGRAMI RANOG OTKRIVANJA RAKA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRBIJI

Programi ranog otkrivanja raka grlića materice u Republici Srbiji (RS) se još od šezdesetih godina prošlog veka zasnivaju na pregledima Papanikolau testom žena (starijih od 15 godina) koje se radi testiranja ili iz drugih razloga mogu javiti ginekologu-tzv.oportuni skrining. Testiranje se obavlja u svim zdravstvenim ustanovama gde postoji služba za zdravstvenu zaštitu žena (71, 72). Ovaj vid testiranja podrazumeva nesistematsku primenu ove skrining metode (40, 72).

Sa pojavom visokih stopa incidencije i mortaliteta raka grlića materice u Republici Srbiji su pokrenuti projekti i programi uvođenja programa organizovanog skrininga ove bolesti (37, 73, 74).

Organizovani skrining se od oportunog razlikuje u sledećem: najpre on podrazumeva organizovano, masovno pozivanje žena ciljne populacije na testiranje sa ciljem da se postigne što veći obuhvat, zatim tumačenje testova praćeno kontrolom kvaliteta i obavezno izveštavanje o postignutim rezultatima iz ustanova u kojima se sprovodi (40).

1.7. ORGANIZOVANI SKRINING RAKA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRBIJI

Organizovani skrining raka grlića materice (OSRGM) u Republici Srbiji se sprovodi u vidu decentralizovanog programa prema Uredbi o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice, donetoj u avgustu 2013. godine (40).

Opšti cilj ovog programa je smanjenje mortaliteta i incidencije raka grlića materice u Republici Srbiji, a specifični ciljevi su na prvom mestu podizanje svesti žena o značaju redovnih pregleda i ranog otkrivanja promena na ćelijama grlića materice; obezbeđivanje obučenog kadra i dobre opreme u ustanovama u kojima će se sprovoditi program; uspostavljanje sistema prikupljanja i upravljanja podacima u toku sprovođenja programa (putem informacionih tehnologija) i uspostavljanje kontrole kvaliteta usluga u samom programu.

Sledeći Evropske preporuke u konstruisanju programa (75), naša zemlja je napravila model organizovanog skrininga sa sledećim glavnim karakteristikama:

- Skrining test je Papnikolau test (Pap test);
 - Ciljnu populaciju čine žene uzrasta od 25. do 64. godine;
 - Pozivanje ciljne populacije obavlja dom zdravlja na mesečnom nivou (svaki mesec u domu zdravlja se organizuje pozivanje žena) ciklično (ciklus traje tri godine) putem pozivnog pisma koje se šalje na kuću adresu i/ili telefonom. U pozivnom pismu je upisan dan i vreme zakazanog pregleda, prema organizaciji rada službe koja poziva ženu, kao i broj telefona na koji žena može da se javi ukoliko želi da promeni navedeni termin. Prateći materijal je informativni lifet koji sadrži najvažnije informacije o samoj bolesti i o programu skrininga.
 - Tumačenje Pap razmaza se obavlja u posebnim citološkim laboratorijama;
 - Za potrebe citološke analize Pap razmaza, angažovani su sertifikovani medicinski radnici i saradnici, (profil: citoskriner), stručni kadar obučen za analizu Pap razmaza: ginekolozi, biolozi, laboratorijski tehničari – rade u domu zdravlja (DZ)/opštoj bolnici (OB)/kliničkom centru (KC)/kliničko-bolničkom centru (KBC);
 - Kontrola kvaliteta se obavlja: u samoj laboratoriji od strane posebno obučenih i sertifikovanih stručnjaka (supervizora) koji nadziru, kontrolišu i pomažu rad citoskrinera, daju konačnu dijagnozu (kontrola kvaliteta Pap razmaza koje je citoskriner označio „pozitivnim”, kao i za 10% nasumično odabranih Pap nalaza koje je citoskriner označio kao „negativni”). To su specijalisti patologije, ginekologije, diplomirani biolozi i rade u DZ/OB/KC/KBC);
 - Ustanove šalju mesečne izveštaje Kancelariji za skrining raka Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” na reviziju, kontrolu i analizu radi izveštavanja Ministarstva zdravlja o procesu sprovođenja skrininga;
 - Trijažni test je kolposkopija i/ili HPV test;
 - Nosilac procesa skrininga je dom zdravlja;
 - Uključene su okružne zdravstvene ustanove: opšta bolnica (OB)/klinički centar (KC)/kliničko-bolnički centar (KBC), kao i zavodi/instituti za javno zdravlje u okviru kojih se formiraju timovi za koordinaciju sprovođenja skrininga.
- Dom zdravlja obavlja sledeće aktivnosti:
- svake godine u saradnji sa nadležnim institutom, odnosno zavodom za javno zdravlje, donosi akcioni plan za sprovođenje skrininga,
 - organizuje i sprovodi pozivanje ciljne populacije;

- vodi evidenciju pozivanja, koja treba da sadrži broj pozvanih žena, broj pregledanih žena, onih koje nisu nađene na datoj adresi i ponovljenih poziva;
- formira tim za koordinaciju sprovođenja skrininga;
- vodi bazu podataka i dostavlja izveštaj nadležnom institutu, odnosno zavodu za javno zdravlje.

Proces organizovanog skrininga raka grlića materice odvija se po stupnjevima prikazanim u tabeli 5.

Tabela 5. Izvođenje organizovanog skrininga raka grlića materice (OSRGM) po zdravstvenim ustanovama, stupnjevima, aktivnostima u pojedinačnom stupnju i ulogama zdravstvenih radnika/saradnika

Ustanova	OBS/ OPS*	R.br. stupnja	Naziv stupnja u OSRGM	Aktivnosti u pojedinom stupnju	Zdravstveni radnici/ saradnici
DOM ZDRAVLJA	OBAVEZNI STUPNJEVI	I stupanj	Pozivanje	Selekcija žena ciljne populacije po godištu koje je predviđeno za pozivanje	Medicinske sestre
		II stupanj	Prijem žene na šalteru doma zdravlja	Provera njenih podataka, evidencija dolaska, dodela jedinog skrining broja	Medicinske sestre
		III stupanj	Prijem žene u ambulanti	Uzimanje anamnestičkih podataka, Pap test, prosleđivanje razmaza u citologiji	Ginekolog
		IV stupanj	Tumačenje i ocena testa – prvi pregled Pap razmaza	Pregled Pap razmaza, ocena Pap razmaza (sa „pozitivan”/„negativan”), dijagnoza	Citoskriner
DZ/ OB/KC/KBC	STUPNJEVI SAMO KOD POTIVNIH NALAZA P TESTA	V stupanj	Superviziranje – drugi (dopunski) pregled Pap razmaza	Pregled „pozitivnih“ i nasumično odabranih 10% „negativnih” Pap razmaza, dijagnoza	Supervizor
		VI stupanj	Kolposkopija (sa biopsijom)	Kolposkopija (sa biopsijom)	Ginekolog
KC			HPV tipizacija	HPV tipizacija	Mikrobiolog Infektolog
OB/KC /KBC		VII stupanj	Pato-histološki izveštaj	Pato-histološki izveštaj	Patolog

*OBS – obavezni stupnjevi/OPS– opcioni stupnjevi u Programu OSRGM

Mnoge zemlje u Evropi i svetu vođenje zdravstvene dokumentacije u skriningu usmeravaju ka elektronskim bazama, ka korišćenju posebno dizajniranih programa namenjenih skriningu i računara – odnosno registara. Pojedine zemlje imaju jako dobro razvijene Skrining registre za praćenje toka, kvaliteta i ishoda programa skrininga RGM (63, 76–79).

1.8. SKRINING REGISTAR

Skrining registar je elektronska baza podataka koja je pod posebnim uslovima bezbednosti i ograničene dostupnosti podataka na raspolaganju za prikupljanje, obradu i analizu podataka iz programa skrininga (80, 81).

U pojedinim zemljama Evrope, Skrining registar je povezan sa Populacionim registrom, kao i Registrom za rak, koji omogućavaju uporedivost, validnost i pravovremenost podataka, kao i dobijanje osnovnih podataka o ženama koje čine ciljnu populaciju regije za koju se program skrininga organizuje (79, 82, 83).

Uz povezanost sa ovim bazama, ili samostalno, Skrining registar je namenjen i epidemiološkim istraživanjima, kao i statističkim izveštajima koji pomažu boljoj evaluaciji programa skrininga (79, 80, 84, 85, 86).

Skrining registar u programu skrininga raka grlića materice, sadrži sledeće podatke:

- ime, prezime, matični broj i šifru opštine registrovane učesnice skrininga
- demografske podatke učesnice skrininga, od interesa za skrining
- naziv sertifikovane laboratorije za čitanje nalaza
- rezultate nalaza skrininga za svaku učesnicu u ciklusu
- podaci (ime i prezime) sestre/ginekologa koji su uzeli bris
- imena i prezimena primarnih čitača brisa
- imena i prezimena supervizora-čitača
- listu dokumenata nastalih tokom procesa skrininga
- arhivu svih završenih skrining testiranja (87).

Skrining registar, u zemljama koje ga imaju, zauzima važnu ulogu u boljoj organizaciji pozivanja i ponovnog pozivanja žena, prikupljanju podataka o rezultatima PAP testa, povezivanju rezultata cito-laboratorije sa pato-histološkim nalazima, boljem i sigurnijem praćenju žena, osobito onih sa pozitivnim nalazom Pap testa, kao i boljem sveukupnom praćenju rezultata organizovanog skrininga raka grlića materice (76–87).

Skrining registar kao informacioni sistem koji čine umreženi korisnici skrininga, služi i pojedinim onkološkim institutima i zdravstvenim ustanovama koje pružaju sigurnost da će svaka učesnica koja ima abnormalan rezultat biti dalje praćena i zbrinuta. Kao deo Nacionalnog programa skrininga raka grlića materice, u pojedinim zemljama u svetu, Skrining registar ujedno može da utiče na praćenje smanjenja stopa

incidencije i mortaliteta od RGM, obezbeđujući kompletne, tačne i pravovremene rezultate testiranja ka svim potrebnim adresama – korisnicima (88, 89, 90, 91).

U Australiji kompletno praćenje rezultata Nacionalnog programa skrininga RGM omogućeno je povezivanjem teritorijalnih ali i skrining registara iz svake države (92).

U zemljama u Evropi: Finskoj, Belgiji, Češkoj, postojanje Skrining registra znači ujedno i povećanje kvaliteta izvođenja skrining programa, kao i poboljšanje kvaliteta, volumena i brzine dobijanja rezultata. U ovim zemljama Skrining registar takođe služi objedinjavanju i sakupljanju individualnih podataka o svakoj ženi koja je učestvovala u programu skrininga (62, 63, 79).

Nacionalni Registar za skrining raka grlića materice u Švedskoj je osnovan da prati skrining program iz svih zemalja u Švedskoj, kao i da pruži informacije o urađenim Papanikolau testovima u okviru organizovanog skrininga raka grlića materice, o citološkim i histološkim dijagnozama i laboratoriji gde je uzorak bio analiziran (93).

Zbog nedostatka Skrining registra, naši dosadašnji rezultati o ženama korisnicama zdravstvene zaštite u programu OSRGM-učesnicama u skriningu, trenutno se baziraju na pojedinim procesnim (obuhvat, odziv, pokrivenost pozivima) i pojedinim ishodnim indikatorima (procenat pozitivnih nalaza, broj žena upućenih na kolposkopske preglede, broj urađenih HPV tipizacija, broj urađenih biopsija, broj pato-histološki potvrđenih raka), iz Uredbe (40).

1.9. SKRINING REGISTAR U ORGANIZOVANOM SKRININGU RAKA GRLIĆA MATERICE

Na zahtev i uz koordinaciju istraživača za potrebe ovog istraživanja skrining registar (SR) je nastao kao projektni rad grupe od 11 studenata master akademskih studija Matematičkog fakulteta, sa studijskog programa Informatika i Informatika i računarstvo, kao i četiri privatno angažovana programera. Prve sheme za konstrukciju ovog sistema su napravljene juna 2014. godine, a prvi koraci u njegovom nastanku su otpočeli novembra iste godine na studentskim vežbama iz predmeta „Informacioni sistemi” pod nadzorom docenta Saše Malkova. Grupa je elektronskim putem i na više održanih zajedničkih sastanaka, koordinisana doktorima medicine iz različitih oblasti. Konstrukcija softvera i njegovo usavršavanje je trajalo godinu dana (efektivnog rada).

1.9.1. STRUKTURA SKRINING REGISTRA

1.9.1.1. Konstrukcija sistema i softvera

Prateći zahteve Programa OSRGM, trendove u oblasti informacionih tehnologija posebno u našem zdravstvenom sistemu (94), kao i različita druga rešenja medicinskih informacionih sistema, tim stručnjaka iz oblasti informatike i računarstva je odlučio da softver bude konstruisan kao *web* aplikacija.

Ova odluka je nastala iz četiri glavne činjenice:

1. Broj dovoljno razvijenih alatki i okruženja za konstruisanje softvera
2. Krajnji korisnici nemaju potrebe da instaliraju bilo kakav deo novog softvera
3. *Web* aplikacija je u upotrebi sa uspehom u mnogim različitim poljima medicinske prakse i zdravstvene zaštite
4. Za razliku od pre samo nekoliko godina (94, 95), u današnje vreme pokrivenost internetom i protok na teritoriji Republike Srbije su zadovoljavajući za nesmetano korišćenje i pristup sistemu SR, a uz odgovarajući uređaj za pristup (računar, lap top) (96).

Nalozi imaju sledeće performanse:

- mogu biti „zatvoreni” tek kada korisnik popuni sva polja u kojima je unos podataka obavezan,
- svaki nalog ima opcije za pretragu korisnica zdravstvene zaštite u Programu OSRGM, čiji su podaci uneti u centralnu bazu – po imenu, prezimenu, JMBG. Opcija greške u kucanju prezimena ili imena prilikom pretrage je izbegnuta time što se prilikom ukucavanja prvih nekoliko slova, pojavljuje u vidu „padajućeg menija” izbor prezimena sa ukucanim početnim slovima.

Pored naloga za svakog zdravstvenog radnika koji služe za sakupljanje podataka u jedinstvenu bazu, sistem ima mogućnost „izvoza” podataka u formi koja se dalje može statistički obrađivati (engl. Excel format) bez mogućnosti identifikacije bilo koje unete žene⁴ prema potrebama izveštavanja ili različitog prikaza podataka, npr. agregirani podaci prema nekom kriterijumu (godište, dijagnoza i sl.) (prilog 4 i prilog 5).

Sistem je konstruisan kao nezavisna funkcionalna celina.

Korišćeni su sledeći programski jezici: PHP, Javascript-om, HTML, CSS, XML, sistemom za upravljanje bazama podataka: MySQL, AngularJS framework, jQuery biblioteke.

1.9.2. DELOVI SISTEMA SKRINING REGISTRA

Skrining Registar se sastoji od pet delova:

1. deo za pozivanje žena na skrining i zakazivanje pregleda
2. deo za prijem žene koji ima dva odvojena segmenta:
 - administrativni segment (provera, unos i registrovanje podataka o ženi ciljne populacije-korisnici zdravstvene zaštite u Programu OSRGM) i
 - deo za unos anamnestičkih podataka prilikom uzorkovanja brisa.
3. deo za dijagnostiku cervikalne citologije, koji ima dva segmenta: prvi za citoskrinere i drugi segment za supervizore

⁴ Imajući u vidu zahteve Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i zakonsku regulativu (Zakon o zaštiti podataka o ličnosti), konstruisan je poseban skrining broj pomoću koga se ni na koji način korisnica zdravstvene zaštite u Programu OSRGM ne može identifikovati u bazi podataka namenjenoj analizi u svrhu ovog istraživanja.

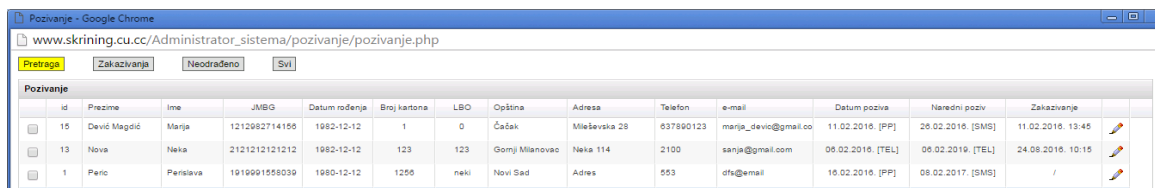
4. deo za trijažnu dijagnostiku: koji ima odvojeni segment za kolposkopiju i deo za upisivanje rezultata HPV tipizacije
5. deo za patohistologiju.

1.9.2.1. Pozivanje žena na skrining i zakazivanje pregleda

Ovaj deo je konstruisan radi praćenja tri, sa epidemiološke tačke gledišta, veoma važna procesna indikatora: obuhvat, odziv i pokrivenost pozivima, u slučaju prvih ali i ponovnih poziva žena ciljne populacije na testiranje Pap testom u Programu OSRGM.

Pored ovoga, deo za pozivanje karakterišu i sledeće opcije:

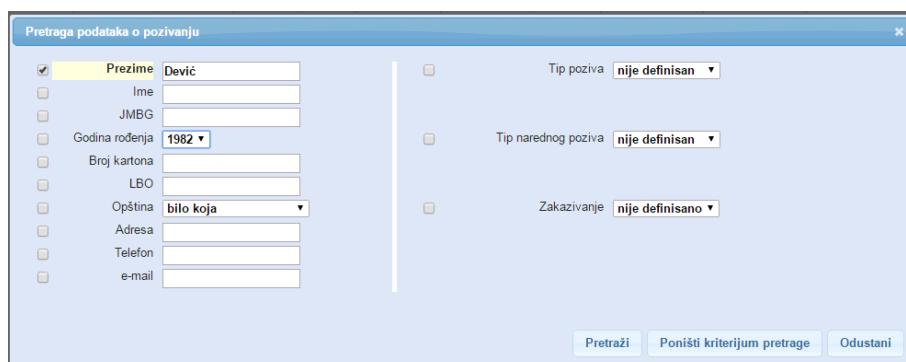
- 1) Pretraga – kreirana je posebna forma za izdvajanje, odnosno pretragu žena ciljne populacije, po određenom kriterijumu (ime, prezime, godišće, datum poziva...)
- 2) Signalizacija isteka prethodnog poziva, pre novog pozivanja
- 3) Opcije za pozivanje žena elektronskom poštom (engl. *e-mail*) ili porukama na mobilni telefon su novina u odnosu na dosadašnje opcije pozivanja žena ciljne populacije predviđene Uredbom
- 4) Zakazivanje testiranja prema datumu i vremenu, a u slučaju da treba da se veže zakazani termin za izabranog lekara, postoji opcija i za taj izbor.



The screenshot shows a web browser window with the URL www.skринing.cu.cc/Administrator_sistema/pozivanje/pozivanje.php. The page displays a table titled "Pozivanje" with columns for ID, Prezime, Ime, JMBG, Datum rođenja, Broj kartona, LBO, Opština, Adresa, Telefon, e-mail, Datum poziva, Naredni poziv, and Zakazivanje. The table contains three rows of data:

id	Prezime	Ime	JMBG	Datum rođenja	Broj kartona	LBO	Opština	Adresa	Telefon	e-mail	Datum poziva	Naredni poziv	Zakazivanje
15	Dević	Marija	1212982714156	1982-12-12	1	0	Čačak	Mileševska 28	637500123	marja_devic@gmail.co	11.02.2016. [PP]	26.02.2016. [SMS]	11.02.2016. 13:45
13	Nova	Neka	2121212121212	1982-12-12	123	123	Gornji Milanovac	Neka 114	2100	sanja@gmail.com	06.02.2016. [TEL]	06.02.2016. [TEL]	24.08.2016. 10:15
1	Perić	Perisava	1919991558030	1980-12-12	1255	neki	Novi Sad	Adres	553	dfs@gmail	16.02.2016. [PP]	08.02.2017. [SMS]	/

Slika 1. Deo naloga za pozivanje sa „pilot” podacima



The screenshot shows a search form titled "Pretraga podataka o pozivanju". The form contains several input fields and checkboxes:

- Prezime: Dević
- Ime
- JMBG
- Godina rođenja: 1982
- Broj kartona
- LBO
- Opština: bilo koja
- Adresa
- Telefon
- e-mail
- Tip poziva: nije definisan
- Tip narednog poziva: nije definisan
- Zakazivanje: nije definisano

At the bottom of the form are three buttons: "Pretraži", "Poništi kriterijum pretrage", and "Odustani".

Slika 2. Izgled naloga za pretragu učesnice

Tip poziva: pozivno pismo
Datum poziva: nije definisan
Tip narednog poziva: telefon
Datum narednog poziva: 2016-02-26
Zakazivanje: definisano
Izabrani lekar: Lakic Vesna, ginekolog

Izmeni Odustani

Slika 3. Prikaz izbora načina pozivanja na nalogu za pozivanje i zakazivanje

Tip poziva: pozivno pismo
Datum poziva: 2016-02-11
Tip narednog poziva: [calendar]
Datum narednog poziva: [calendar]
Zakazivanje: [calendar]
Izabrani lekar: [calendar]

Izmeni Odustani

Slika 4. Izgled opcije za unos datuma poziva na nalogu za pozivanje i zakazivanje

1.9.2.2. Prijem korisnice zdravstvene zaštite u program organizovanog skrininga raka grlića materice

a) Segment za lične podatke korisnice zdravstvene zaštite – prvi korak u službi doma zdravlja prilikom javljanja žene za učešće u Programu OSRGM

Ovaj segment služi za proveru ili unos ličnih podataka o ženama ciljne populacije (ime, prezime, godina rođenja).

SKRINING REGISTAR U ORGANIZOVANOM SKRININGU KARCINOMA GRLIĆA MATERICE
za potrebe doktorske teze kandidata Tamare Naumović

Ime: Marija
Prezime: Dević Magdić
JMBG: 1212982714156
Adresa: Mileševska 28
Broj kartona: 1
LBO: 0
Dom zdravlja: Čačak
E-mail: marija_devic@gmail.com

Slika 5. Deo naloga za lične podatke

b) Prijem žene ciljne populacije za skrining RGM u ambulantu zdravstvene ustanove u kojoj se prema pozivu javlja

Ovaj segment smo napravili za sakupljanje i unos podataka o socio-demografskim karakteristikama žena (stepen obrazovanja, bračno stanje, pušački status) kao i ginekološke anamneze po pitanju broja partnera, menstrualnog ciklusa, porođaja, pobačaja, korišćenja oralne ili mehaničke kontracepcije, datuma i nalaza poslednjeg Pap testa, kolposkopskog pregleda i HPV tipizacije) i osmišljen je sa ciljem da se ovi podaci „ukrste” sa nalazom cervikalne cito-dijagnostike radi sprovođenja epidemiološkog istraživanja i dobijanja novih procesnih indikatora.

1.9.2.3. Dijagnostika – cervikalna citologija

Ovaj deo se sastoji iz naloga za citoskrinera i naloga za supervizora. Nalozi su potpuno identičnog dizajna, a namenjeni su za prikupljanje dijagnoza cervikalne citologije sa Pap razmaza prema Bethesda klasifikaciji. U istraživanju omogućavaju proveru međuistraživačkog slaganja.

Konstruisani su sa posebnom opcijom – mogućnošću uvida u izdvojene anamnestičke podatke i napomene koje je ginekolog zabeležio na svom nalogu a mogu biti od značaja za cito-dijagnostiku (urednost ciklusa, i datum poslednje menstruacije, korišćenje mehaničke kontracepcije i vreme, korišćenje oralne kontracepcije i vreme, komentar...).

Rezultati testa

Ustanova: Datum obrade testa:

Datum prijema testa: Broj protokola:

Kvalitet brisa

Zadovoljavajući: **Vaginalna flora**

Nezadovoljavajući zbog:

Nedovoljan broj ćelija	<input type="checkbox"/>	Neobeležena pločica	<input type="checkbox"/>	Doderlein	<input type="checkbox"/>	Trich. vag.	<input type="checkbox"/>
Slaba fiksacija	<input type="checkbox"/>	Polomljena pločica	<input type="checkbox"/>	Bakterijska vaginoza	<input type="checkbox"/>	Actinom. spec	<input type="checkbox"/>
Inflamacija	<input checked="" type="checkbox"/>	Citoliza	<input type="checkbox"/>	Gljivice	<input type="checkbox"/>	HSV	<input type="checkbox"/>
Krvarenje	<input type="checkbox"/>	Odsustvo ZT	<input type="checkbox"/>	Virusne promene HPV	<input type="checkbox"/>		

Patološke promene

Pločaste ćelije

Bethesda	Pap		
ASC-US	IIIa	Atipične skvamozne ćelije, neodređenog značaja.	<input checked="" type="radio"/>
ASC-H	IIIa	Atipične skvamozne ćelije, sumnjive na H-SIL	<input type="radio"/>
L-SIL	IIIb	Nisko-gradusna skvamozna intraepitelna lezija (displazija skvamoznih ćelija lakog stepena / CIN1)	<input type="radio"/>
H-SIL	IIIb/IV	Visoko-gradusna skvamozna intraepitelna lezija (displazija skvamoznih ćelija srednjeg/teškog stepena / CIS / CIN2-3)	<input type="radio"/>
P-CA	V	Karcinom skvamoznih ćelija	<input type="radio"/>

Žlezdane ćelije

AGC-NOS	IIIa	Atipične žlezdane ćelije, neodređenog značaja	<input type="radio"/>
AGC-FN	IIIb/IV	Atipične žlezdane ćelije, verovatno neoplastične	<input type="radio"/>
AIS	IV	Endocervikalni adenokarcinom in situ	<input type="radio"/>
A-CA	V	Adenokarcinom (i poreklo žlezdanih ćelija)	<input checked="" type="radio"/>

Slike 6. i 7. Izgled naloga za citoskrienera/supervizora

1.9.2.4. Trijažna dijagnostika

a) Segment za kolposkopiju

Namenjen je za unos i prikupljanje podataka o kolposkopskom nalazu u smislu adekvatnosti (adekvatan ili neadekvatan), i po klasifikacijama (24, 46).

Takođe, ima i opciju za elektronsko crtanje promene vizuelizovane na grliću materice, u standardnom polju oblika kruga izdijeljenog na četiri kvadranta, a uz pomoć miša. Po svom dizajnu je inoviran i za opcije učitavanja slike sa videokolposkopa.

b) Segment za HPV tipizaciju

Na nalogu doktora zaposlenih u zdravstvenim ustanovama primarnog, sekundarnog/tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite nalaze se opcije za upis podataka o urađenom HPV testu/HPV tipizaciji.

The image shows two parts of a web application interface. On the left is a data entry form, and on the right is a visual representation of the cervix for colposcopy findings.

Form Section (Left):

- Logo:** A teal ribbon logo with the text "SKRINING REGISTAR U ORGANIZOVANOM SKRININGU KARCINOMA GRLIĆA MATERICE za potrebe doktorske teze kandidata Tamare Naumović".
- Section: Kolposkopski nalaz**
 - Ustanova: Datum kolposkopije:
 - Ginekolog: Broj protokola:
- Section: Opšte karakteristike**
 - Adekvatan Slavno-kolomnarna granica vidljiva
 - Neadekvatan zbog u celosti
 - infekcije delimično
 - krvarenja nije vidljiva
 - ožiljka Zona transformacije tip 1 2 3
- Section: Nalaz**
 - Kolposkopski nalaz: Normalan Abnormalan
 - Promene na vagini i vulvi: Šišerova proba pozitivna Vaginalni BO Vaginalni BO Savetovanje dalje kontrole
 - Promene na grliću: Promene u odnosu na ZT Ustavak # Vstav
 - Blagog stepena Težak stepena
 - AW epitel
 - Mozak
 - Praktične
 - Leukoplakija
 - Atipična vladavica
 - Kondilomi
 - Polip
 - Infamacija
 - Stenozna
 - Eksimetrična

Visual Representation (Right):

A diagram titled "Nalaz" showing a circle divided into four quadrants by a cross. Below the circle is a small green box with the text "Grafik".

Slike 8. i 9. Izgled naloga za kolposkopski pregled

1.9.2.5. Pato-histološka dijagnoza

Ovaj nalog je oformljen sa namerom da se „zaokruži” celina u dijagnostici promena kod žena kod kojih je indikovano uraditi biopsiju, endocervikalnu kiretažu, polipektomiju ili konizaciju. Namenjen je i sakupljanju varijabli u svrhu epidemiološkog istraživanja (sakupljanje pato-histoloških dijagnoza)

Nalog za patologa sadrži deo za mikoskopski opis, makroskopski opis, i polje za narativni komentar/zaključak. Konstruisan je i sa opcijama uvida u kolposkopski nalaz ginekologa i nalaz supervizora.

The screenshot shows a form titled "Patološki nalaz:" with a yellow header. It contains several rows of diagnostic categories, each with a checkbox and some with additional options:

Hronični cervicitis	<input type="checkbox"/>	LSIL	<input type="checkbox"/>	HSIL	<input type="checkbox"/>
Metaplazija	<input type="checkbox"/>	Kondilom ravni	<input type="checkbox"/>	CIN 2	<input type="checkbox"/>
Parakeratoza	<input type="checkbox"/>	Kondilom oštri	<input type="checkbox"/>	CIN 3	<input type="checkbox"/>
Hiperkeratoza	<input type="checkbox"/>	CIN 1	<input type="checkbox"/>		
Kotlocitoza	<input type="checkbox"/>	Planoelularni karcinom	mikroinvazivni <input type="checkbox"/>	invazivni	<input type="checkbox"/>
Mikreglandularna hiperplazija	<input type="checkbox"/>	Gradus	histološki <input type="text"/>	nuklearni	<input type="text"/>
Regeneratorna atipija	<input type="checkbox"/>	Adenokarcinom	mikroinvazivni <input type="checkbox"/>	invazivni	<input type="checkbox"/>
		Gradus	histološki <input type="text"/>	nuklearni	<input type="text"/>
Drugi maligni tumori	<input type="checkbox"/>	AIS	<input type="checkbox"/>	CIS	<input type="checkbox"/>

Slika 10. Nalog za patologa – početni deo

The screenshot shows a form titled "dodatno" with a yellow header. It contains several text input fields and buttons:

- Mikroskopski opis (Microscopic description) - empty text box
- Mikroskopski opis (Microscopic description) - empty text box
- Metastatski tumori iz drugih lokalizacija prisutni (Metastatic tumors from other localizations present) - radio buttons for "Da" (Yes) and "Ne" (No)
- Komentar/zaključak (Comment/conclusion) - empty text box
- Buttons: "Prikaži nalaz supervizora" (Show supervisor finding), "Prikaži nalaz kolposkopijara" (Show colposcopy finding), and "Potvrda izmena" (Confirmation of change)

Slika 11. Nalog za patologa – dodatne opcije

1.9.3. CILJEVI PROJEKTA I KONSTRUKCIJE SOFTVERA ZA REGISTRACIJU NALAZA U PROGRAMU OSRGM – PERFORMANSE SKRINING REGISTRA

1. Glavni cilj ovog projekta je bio kreiranje softvera koji služi za sakupljanje podataka iz zdravstvenih ustanova koje sprovode program OSRGM, prema unapred definisanim ciljevima istraživanja.

2. Po svom dizajnu prilagođen je i korisnicima – zdravstvenim radnicima koji su uključeni u tok OSRGM.

3. Ujedno otklanja postojeće nedostatke u Programu OSRGM – povezivanje zdravstvenih ustanova primarnog sa zdravstvenim ustanovama sekundarnog/tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite.

4. Bolji nadzor nad celokupnim tokom i ishodom Programa OSRGM.

5. Dobijanje rezultata od epidemiološkog značaja (obuhvaćene su dijagnoze svih citološki i pato-histološki detektabilnih stadijuma HPV infekcije do malignih oblika).

6. Korist od ovakvog sistema je i objedinjavanje podataka o jednoj korisnici zdravstvene zaštite u Programu OSRGM koja dođe na testiranje, bilo da ona ima negativan nalaz Pap razmaza, ili da je njen nalaz pozitivan, te prema Uredbi („Službeni glasnik RS”, br. 73/13, tačka 5.1. stručno-metodološko uputstvo) zahteva dopunsku dijagnostiku do postavljanja konačne dijagnoze od strane patologa.

1.10. SWOT/TOWS ANALIZA

SWOT analiza predstavlja kvalitativni instrument strateškog planiranja i menadžmenta koji služi za ispitivanje unutrašnjih snaga i slabosti jedne organizacije ili nekog proizvoda/programa, obično prilikom njegovog prvog plasiranja na tržište/u upotrebu. Ova analiza nalazi primenu pri planiranju mogućnosti za prosperitet organizacije/proizvoda, kao i pri sagledavanju pretnji spoljašnjeg okruženja važnih za njihov opstanak (97).

SWOT je akronim od engleskih reči: *Strengths* – snage, *Weaknesses* – slabosti, *Opportunities* – mogućnosti (šanse, prilike), *Threats* – prepreke, pretnje (opasnosti), što bi u prevodu na srpski jezik dalo akronim – SSMP analiza.

Tvorac ovog alata je A. S. Hamfrej (engl. *Albert S. Humphrey*, 2. jun 1926 – 31. oktobar 2005.), čuveni američki konsultant, specijalista za oblasti organizacionog

upravljanja i kulturnih promena. Dok je radio na istraživanjima na Stanford univerzitetu 60-ih i 70-ih godina prošlog veka, Hamfri je razvio analitički alat za procenu strateških planova, odnosno način kako da se ustanovi zašto su određeni planovi neuspešni (98).

SWOT analizu obično izvodi grupa ljudi koja u svom sastavu može imati najviše funkcionere, lidere zajednice, članove upravnog odbora, tehničke eksperte, zaposlene, medicinsko osoblje, pacijente; koji su pozvani da procene formu organizacije i daju kritički osvrt na istu. Iako bazirani na podacima i činjenicama, zaključci izvučeni iz SWOT analize su ujedno i ekspertsko mišljenje te grupe (98).

SWOT analiza se može koristiti za:

- Istraživanje mogućnosti za nove napore i rešenja za probleme u radu i napretku organizacije.
- Donošenje odluka o najboljem putu za realizaciju nove inicijative, upoznavanje mogućnosti za uspeh u kontekstu pretnji.
- Utvrđivanje gde su moguće promene ako ste na prekretnici ili u stagnaciji, popis vaših snaga i slabosti može otkriti prioritete kao i mogućnosti.
- Podešavanje i poboljšavanje planova. Nove mogućnosti mogu šire otvoriti puteve za prosperitet, dok sagledavanje nove pretnje može prevenirati zatvaranje puta na kome se organizacija već nalazila (99).

SWOT analiza sve više nalazi primenu u zdravstvu. U oblasti zdravstva, činjenica je da zdravstvene ustanove treba kontinuirano da sprovedu različita prilagođavanja svog rada, radi optimalnog funkcionisanja u zdravstvenom sistemu jedne zemlje kome su namenjene. Veliki broj različitih tehnika mogu poslužiti da bi se odredilo gde se, i koja prilagođavanja sistema trebaju izvršiti (97).

Činioci u SWOT analizi

Snage

SWOT analiza podrazumeva sagledavanje snaga kao trenutno aktuelnih faktora koji mogu doprineti izuzetan učinak organizaciji/sistemu. Neki primeri uključuju primenu najsavremenije opreme, investicije u informatičke tehnologije. Drugi primeri bi bili: visoko stručno i kvalifikovano osoblje, jasno razumevanje ciljeva organizacije, kao i fokus na poboljšanju kvaliteta, na sveopštu – društvenu korist (97).

Slabosti

Slabosti su organizacioni faktori koji će uticati na povećanje troškova zdravstvene zaštite ili smanjiti kvalitet pružanja usluga. Primeri uključuju starenja opreme zdravstvene ustanove i nedostatak kontinuiteta u kliničkoj praksi, koji mogu dovesti do dupliranja napora u tehničkom i organizacionom smislu. Slabosti mogu biti analizirane sa ciljem da se identifikuju osnovni uzroci. Na primer, prekid u kontinuitetu usluga često je rezultat loše komunikacije. Slabosti takođe mogu umnožavati i druge slabosti (97).

Drugi uobičajeni primeri „slabosti” uključuju: slabo korišćenje zdravstvene informatike, nedovoljna obuka za upravljanje, nedostatak finansijskih sredstava, kao i organizaciona struktura koja ograničava saradnju sa drugim zdravstvenim organizacijama. Takođe, veliki broj neosiguranih pacijenata može negativno uticati na finansijske performanse u organizaciji, a nedostatak relevantnih i pravovremenih podataka o pacijentu može povećati troškove i smanjiti kvalitet nege pacijenata (97).

Mogućnosti

SWOT analiza sagledava mogućnosti kao značajne nove poslovne inicijative u organizaciji. Primeri uključuju saradnju između zdravstvenih organizacija kroz razvoj mreže, povećanje sredstava za zdravstvene informacione sisteme, partnerstvo u razvoju novih zdravstvenih programa, i uvođenje kliničkih protokola za poboljšanje kvaliteta i efikasnosti pružanja usluga. Zdravstvene ustanove u okviru mreže imaju priliku da utiču na zdravstvenu politiku na lokalnom, državnom i nacionalnom nivou. One takođe imaju priliku da poboljšaju zadovoljstvo pacijenta povećanjem učešća javnosti i obezbeđivanja prisustva pacijenta na odborima i komisijama. Organizacije koje su uspešne u korišćenju podataka za poboljšanje kliničkih protokola imaju niže troškove i kvalitetnije vode brigu o pacijentu (97).

Pretnje

Pretnje su faktori koji mogu negativno da utiču na organizacione performanse. Primeri uključuju političku ili ekonomsku nestabilnost, povećanje deficita državnog budžeta, rast neosiguranog stanovništva i sve veći pritisak da se smanje troškovi zdravstvene zaštite (97).

Ovaj alat za strateško planiranje sučeljava interne snage i slabosti sa eksternim mogućnostima i pretnjama uz pomoć standardne matrice SWOT/TOWS matrice, koja se šematski prikazuje u vidu tabele „dva puta dva” (tabela 6).

Tabela 6. Matrica SWOT analize

Unutrašnje okruženje	Snage	Slabosti
	1.	1.
	2.	2.
	3	3

Spoljašnje okruženje	Mogućnosti	Pretnje
	1.	1.
	2.	2.
	3	3

Analiza snaga i slabosti se naziva još i interna procena jer se odnosi na faktore unutar neke organizacije, odnosno na faktore koje ona može kontrolisati, to su npr.: raspoloživi resursi, ugled organizacije, intelektualna svojina, rezultati poslovanja, inovativne aktivnosti, ulaganje u znanje i veštine, konkurentske prednosti itd. (100, 101).

Eksterna procena uključuje šanse i pretnje koje su uglavnom van kontrole organizacije. Uočavaju se oni trendovi i događaji u okruženju koji mogu imati glavni uticaj na funkcionisanje organizacije. Šanse su nešto što se može iskoristiti kao prednost organizacije, pretnje mogu biti aktuelne ili potencijalne u nekom trenutku, one mogu da ugroze rad organizacije, uglavnom se odnose na tržište, tehnologiju, ekonomiju, društvo, pravnu regulativu, ekologiju, inovacije itd. (101).

U sučeljavanju šansi i pretnji, sa jedne strane, i snaga i slabosti, sa druge strane, proizilaze četiri moguća konceptualna scenarija kao krajnji ishod TOWS analize:

1. „Mini-Mini” strategija ima za cilj minimiziranje pretnji iz okruženja i slabosti preduzeća.
2. „Mini-Maksi” strategija ima za cilj da se minimiziraju slabosti i povećaju (maksimiziraju) šanse iz okruženja.
3. „Maksi-Mini” strategija opisuje situaciju kada organizacija raspolaže sa dosta (internih) potencijala, ali se nalazi u okruženju sa puno pretnji i ograničenja.

4. „Maksi-Maksi” strategija opisuje situaciju kada je organizacija u mogućnosti da maksimizira svoje (interne) snage kako bi maksimalno iskoristila šanse iz okruženja (102).

Svrha SWOT analize je da organizacija stekne bolju sliku o sebi, odnosno da uvidi na koji način može da iskoristi svoje snage i šanse, kako bi umanjila svoje slabosti i izbegla moguće pretnje. Analiza nije „čaroban štapić” koji će da reši sve trenutne ili moguće probleme, ona je samo jedan od alata koji, ako se na adekvatan način upotrebi, može da doprinese efikasnijem i efektivnijem radu jedne organizacije (100, 101).

Do sada su pomoću SWOT analize sprovedena istraživanja: za program vakcinacije protiv malih boginja (103), organizacija rada službi, bolnica (104, 105).

2. CILJEVI

Ciljevi ove doktorske disertacije bili su:

- 2.1. Analiza stopa obolevanja (u periodu od 2000. do 2011) i umiranja (u periodu od 1991. do 2011) od raka grlića materice u Republici Srbiji,
- 2.2. Identifikovanje postojećih snaga i mogućnosti, kao i slabosti i prepreka uvođenju skrining registra u program organizovanog skrininga raka grlića materice,
- 2.3. Analiza rezultata organizovanog skrininga raka grlića materice: procesni indikatori i određivanje nezavisnih prediktora različitih stadijuma lezija ćelija grlića materice, kao i slaganja citoloških sa nalazima kolposkopije i pato-histološkim nalazima.

3. MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje je dizajnirano kao hibridna studija – kombinacija deskriptivne epidemiološke studije u kojoj je vršena analiza stopa incidencije i mortaliteta od raka grlića materice, SWOT analize za uvođenje Skrining registra u program organizovanog skrininga raka grlića materice, i studije preseka u kojoj je vršena analiza podataka iz programa organizovanog skrininga raka grlića materice.

3.1. METODOLOGIJA DESKRIPTIVNE EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE: ANALIZA STOPA INCIDENCIJE (U PERIODU OD 2000. DO 2011. GODINE) I STOPA MORTALITETA (U PERIODU OD 1991. DO 2011. GODINE) OD RAKA GRLIĆA MATERICE U REPUBLICI SRBIJI

Podaci o ženama koje su obolele i umrle od raka grlića materice (RGM) su dobijeni iz nepublikovanog i publikovanog materijala Republičkog Zavoda za statistiku (RZS), Instituta za javno zdravlje Srbije (IZJZS) „Dr Milan Jovanović Batut”, prema odgovarajućim šiframa Međunarodne klasifikacije bolesti (IX i X revizija). Podaci o ženama obolelim od RGM su bili dostupni za teritoriju centralne Srbije (koja čini veći deo teritorije Republike Srbije=71,9%)⁵ od 2000. godine, a podaci o ženama umrlim od ove bolesti za teritoriju Republike Srbije od 1991. godine. Kao krajnja godina je uzeta 2011. godina. Za populaciju žena koristili su se podaci iz popisa za 1991, 2002, 2011. godinu, a za među-popisne godine procene stanovništva Republičkog Zavoda za statistiku.

Statistička analiza je obuhvatila izračunavanje specifičnih i standardizovanih stopa incidencije i mortaliteta raka grlića materice.

Za ovu bolest, uzrasno-specifične stope (USS) su računane u intervalima širine 5 za incidenciju i 10 za mortalitet. Uzrasni intervali su započinjali sa 25. godinom života

⁵ Računa se kao zbir površina teritorije Beograda, Šumadije, zapadne Srbije, istočne i južne Srbije
Izvor: Republički Zavod za statistiku
http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/repository/documents/00/01/53/95/20-Regioni,_gradovi_i_opstine.pdf

za izračunavanje i analizu stopa incidencije, odnosno sa 30. godinom života za izračunavanje i analizu stopa mortaliteta, jer je broj novoobolelih, odnosno umrlih žena u mlađim uzrasnim kategorijama bio nedovoljan za njihovo statističko modelovanje.

Standardizovane stope incidencije i mortaliteta su računane metodom direktne standardizacije, a kao standard je korišćena populacija sveta metodologijom po Segiju.

Za analizu trenda stopa incidencije i mortaliteta korišćena je joinpoint regresiona analiza (Joinpoint Regression Program, version 4.2.0.2-June 2015; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institut), po metodologiji Kima i saradnika (106). Ona omogućava dobijanje joinpointa (svaki joinpoint označava značajnu promenu trenda) kao i dobijanje godišnje procentualne promene trenda sa odgovarajućom ocenom iste kroz 95% interval poverenja. Oni su računati za svaki trend upotrebom log-linearnog modela podrazumevajući Puasonovu raspodelu. U finalnom modelu joinpoint analiza takođe daje i vrednost prosečne godišnje procentualne promene koja predstavlja sažetu ocenu zadatog vremenskog intervala. Broj joinpointa je bio podešen između 0 i 3. Nivo značajnosti je bio $p < 0,05$. Na taj način je utvrđeno da li je promena trenda značajno različita od nule (nula označava da nije bilo promena u trendu).

Takođe, korišćena je metoda regresije za dobijanje i upotrebu jednačina za predikciju visine stopa incidencije i mortaliteta u 2030. godini uz pomoć programa SPSS ver. 20.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA).

3.2. METODOLOGIJA SWOT/TOWS ANALIZE ZA IDENTIFIKOVANJE POSTOJEĆIH SNAGA I SLABOSTI, MOGUĆNOSTI I PREPREKA ZA UVOĐENJE SKRINING REGISTRA U PROGRAM ORGANIZOVANOG SKRININGA RAKA GRLIĆA MATERICE

SWOT (SSMP)/TOWS analiza je bila upotrebljena za analiziranje spoljašnjih i unutrašnjih faktora primene Skrining registra (SR), kao novog načina za prikupljanje podataka u programu organizovanog skrininga raka grlića materice u Republici Srbiji.

Kvalitativno istraživanje je započelo maja 2015. godine kada je napravljena matrica SWOT/TOWS za primenu Skrining registra uz učešće šest stručnjaka: tri iz oblasti IT, a tri iz oblasti zdravstva. Za formiranje matrice SWOT/TOWS su korišćene i

neke predložene standardne matrice pitanja za ovaj tip analize neke organizacije/proizvoda (tabela 7 i tabela 8) (107).

Tabela 7. Pitanja za identifikovanje mogućnosti i prepreka

MOGUĆNOSTI	PREPREKE
<p>1. Šta može bolje biti iskorišćeno, a sa ciljem da eliminiše trenutne slabosti i/ili pretnje?</p> <p>2. Gde su nam dobre prilike i koje su?</p> <p>3. Da li postoje bilo kakvi trendovi u ovoj oblasti koje bi trebalo graditi ili pratiti?</p> <p>4. Da li postoje neke mogućnosti za koje znate, ali koje ne možete iskoristiti zbog nedostatka resursa?</p> <p>Kako bi ih mogli prevazići i iskoristiti u svoju korist?</p> <p>5. Potencijalne mogućnosti mogu doći iz velikog broja oblasti, kao npr:</p> <p>Promene u tehnologiji</p> <p>Promene lokalne ili državne politike</p> <p>Promene društvenih obrazaca, profila stanovništva, stilova života i dr.</p> <p>Lokalni rast i razvoj</p>	<p>1. Procena potencijalnih pretnji i identifikovanje potencijalnih rešenja, kao i sposobnosti da se one prevaziđu.</p> <p>2. Koje prepreke prepoznajete na dnevnoj i na godišnjoj osnovi?</p> <p>3. Šta druge organizacije i ustanove iz vaše oblasti rade?</p> <p>4. Da li se neke specifične oblasti iz vašeg polja delovanja menjaju?</p> <p>Da li te promene mogu da utiču na vas ili da li mogu potencijalno da utiču u budućnosti?</p> <p>Hoće li novi razvoj tehnologija ozbiljno uticati na vaš trenutni plan?</p> <p>5. Može li bilo koja od vaših slabosti naneti štetu ili potpuno onesposobiti vaše mogućnosti?</p>

Tabela 8. Pitanja za identifikovanje slabosti i snaga

SNAGE	SLABOSTI
<p>1. Kako možemo da uvećamo snage u korist realizacije postavljenog cilja/ciljeva?</p> <p>2. Koje su naše prednosti?</p> <p>3. Šta radimo bolje od ostalih?</p> <p>4. Šta nas čini jedinstvenim?</p> <p>5. Šta čini naš projekat jedinstvenim?</p> <p>6. Koji resursi mogu biti iskorišćeni, a da su pritom finansijski prihvatljivi?</p> <p>7. Da li postoje neki ljudi koji donose prednosti?</p>	<p>1. Kako možemo da umanjimo ili eliminišemo uticaj onoga što može da bude štetno za nas?</p> <p>2. Šta možemo da poboljšamo?</p> <p>3. Šta možemo da izbegnemo?</p> <p>4. Koje faktore prepoznajemo kao slabosti?</p> <p>5. Koja nam znanja i veštine trenutno nedostaju?</p>

Faktori koji su korišćeni za opisivanje spoljašnjeg okruženja SR su tehničko-tehnološki, pravni, ekonomski i privredni (opredeljenost/stav korisnika SR; opredeljenost relevantnih institucija za podržavanje ovakvog vida sakupljanja podataka iz Programa OSRGM; obezbeđivanje sredstava za bolji izgled, usavršavanje i bolje iskorišćenje SR; zakoni i propisi koji postoje i kojima se uređuje elektronska komunikacija (107).

Faktori koji su korišćeni za opisivanje unutrašnjeg okruženja su se odnosili na analizu SR izgrađenog za potrebe ovog istraživanja: dizajn i mogućnost SR, kadar koji je učestvovao u izgradnji sistema registra, resursi i uslovi za bolje korišćenje SR u smislu neophodnosti postojanja podataka o ženama ciljne populacije koje je neophodno imati i uneti u jednu od aplikacija SR. Ovo je ujedno bio prvi korak u metodologiji izvođenja SWOT/TOWS analize (107).

Zatim je u drugom koraku rađena evaluacija prikupljenih faktora, odnosno analiza svakog od nabrojanih faktora, njihovo pravilno svrstavanje po kategorijama (snage, slabosti, mogućnosti i prepreke). Formiran je redosled faktora po njihovom značaju, od onih sa najvećim uticajem u datoj kategoriji, prema onima sa najmanjim uticajem. Cilj ovog koraka je bio da se smanji broj nabrojanih faktora (do 10) po jednoj kategoriji (104). Dobijeno je ukupno 30 faktora.

Treći korak je podrazumevao formiranje Upitnika (prilog 1) za procenu važnosti faktora u okviru svakog činioca SWOT analize (107). Upitnik je imao dva dela.

Prvi deo Upitnika je sadržao 8 pitanja koja su se odnosila na opšte podatke o ispitanicima (pol, godine starosti, ustanova u kojoj trenutno radi, sektor, godine rada u toj ustanovi, stručna sprema, pozicija, godine radnog staža, iskustvo u korišćenju sličnih programa do sada). Drugi deo upitnika je sadržao ukupno 30 pitanja-svaki od faktora je predstavljao zasebno pitanje, a svako pitanje je sadržalo dodatno objašnjenje faktora.

Veličina uzorka ispitanika za anketiranje dobijena je pomoću kalkulatora (108) u koji su bili uneti sledeći parametri: ocenjena populacija stručnjaka iz ustanova – 20, interval poverenja – 90%, nivo verovatnoće greške prve vrste –10%. Dobili smo da je potrebno anketirati 16 ispitanika.

Upitnik je popunilo 21 ispitanik. Ispitanici su bili zaposleni u ustanovama vezanim za zdravstvenu delatnost (zdravstvene ustanove koje sprovode program OSRGM-na svim nivoima zdravstvene zaštite i drugim – instituti i sl.), korisnice

zdravstvene zaštite (ženama ciljne populacije), potom inženjeri informacionih tehnologija u periodu mart–april 2016. godine. Kriterijumi za uključenje u studiju, odnosno anketiranje, bilo je poznavanje Programa OSRGM, elementarno poznavanje rada na računaru/informacionih tehnologija. Kriterijum za isključenje je bilo direktno učešće u formiranju SR za Program OSRGM, kako bi se izbegao pridruženi faktor – pristrasnost u odgovaranju na pitanja. Ispitanici su ocenjivali nabrojane faktore uz pomoć petostepene Likertove skale (faktor sa najmanjim uticajem – ocena 1, faktor sa najvećim uticajem – ocena 5).

Na osnovu dobijenih odgovora izvršena je selekcija faktora. Prvih pet faktora koji su dobili najveću ocenu odnosno imali najveću dobijenu prosečnu vrednost po svakoj dimenziji, iskorišćeni su za dalju analizu, mečovanje i definisanje strategija. Faktori sa najvećom prosečnom ocenom su izdvojeni i na taj način su se dobijali najuticajnije faktori koji će učestvovati u formiranju matrice za definisanje strategija održivosti SR (107, 109).

Četvrti korak je podrazumevao ukrštanje izdvojenih faktora spoljašnjeg i unutrašnjeg okruženja (102) radi dobijanja strategija i dobijanje strategija (109).

Unakrsni uticaj snaga, mogućnosti, slabosti i pretnji označavan je na sledeći način: znak plus (+) označava poklapanje i pozitivan uticaj faktora koji se ukrštaju, dva znaka plus (++) označavaju posebno jak pozitivan uticaj, dok nula (0) označava ili nepostojanje uticaja ili negativan uticaj faktora koji se ukrštaju (102).

3.3. METODOLOGIJA DESKRIPTIVNOG EPIDEMIOLOŠKOG ISTRAŽIVANJA I STUDIJE PRESEKA

3.3.1. DESKRIPTIVNO EPIDEMIOLOŠKO ISTRAŽIVANJE – ANALIZA PROCESNIH INDIKATORA: ODZIV, OBUHVAT, POKRIVENOST POZIVIMA IZ PROGRAMA OSRGM

Ova studija je obuhvatila podatke iz 16 od 17 domova zdravlja (DZ) koji su uključeni u Program OSRGM u Republici Srbiji. Kriterijum za uključivanje podataka iz domova zdravlja u studiju je bio poštovanje metodologije uzimanja uzoraka (špatulom i endocervikalnom četkicom) i pripreme razmaza za Papanikolau test, u skladu sa Evropskim smernicama (75). Period praćenja pokazatelja rada svakog doma zdravlja je

bio januar 2013–decembar 2014. godine, ali se DZ nisu u isto vreme uključili u Program OSRGM. Poslednji DZ je bio uključen u julu 2014. godine.

Podaci o broju pozvanih i pregledanih žena su prikupljeni mesečno na standardnom izveštajnom obrascu koje DZ dostavljaju Kancelariji za skrining raka IZJZS „Dr Milan Jovanović Batut”.

Procesni indikatori su računati prema formulama prikazanim u tabeli 9.

Model „standardizacije” različitosti u dužini trajanja sprovođenja skrininga svakog DZ je postignut tako što je za baznu vrednost (u količniku za izračunavanje dva indikatora: pokrivenost pozivima i obuhvat) uzet broj žena ciljne populacije računat po popisu 2011. za teritoriju svake opštine za koju je osnovan DZ podeljen sa brojem meseci celog ciklusa (36 meseci). Vrednost tog rezultata predstavlja kvotu za svaki DZ. Numerička vrednost kvote se množila sa brojem meseci u kojima je DZ sprovodio program OSRGM i tako dobijala konačna vrednost.

Numeričke varijable (za procesne indikatore analizirane u ovoj studiji: pokrivenost pozivima, obuhvat i odziv) su prikazane apsolutnim brojevima i procentima.

Tabela 9. Procesni indikatori iz Programa OSRGM – model „standardizacije” različitosti u dužini trajanja sprovođenja skrininga za svakog DZ

Procesni Indikatori	Imenilac	Brojilac
Pokrivenost pozivima	Ukupan broj žena ciljne populacije pozvanih na učešće u Programu OSRGM	Broj žena ciljne populacije podeljen sa 36 meseci i pomnožen brojem meseci sprovođenja OSRGM
Obuhvat	Broj pregledanih žena	Broj žena ciljne populacije podeljen sa 36 meseci i pomnožen brojem meseci sprovođenja OSRGM
Odziv	Ukupan broj žena ciljne populacije koje su se odazvale pozivu i uradile pregled	Ukupan broj žena ciljne populacije pozvanih na testiranje u OSRGM

3.3.2. STUDIJA PRESEKA – ANALIZA REZULTATA ORGANIZOVANOG SKRININGA RAKA GRLIĆA MATERICE

Skrining registar formiran za potrebe ove studije je poslužio kao osnova za dobijanje podataka u više zdravstvenih ustanova na teritoriji Republike Srbije koje su uključene u Program OSRGM.

Sastojao se od naloga za svakog zdravstvenog radnika koji je angažovan u Programu OSRGM (Poglavlje 1.9 Skrining registar u program organizovanog skrininga raka grlića materice i Prilog 2. Metodološko uputstvo za popunjavanje naloga). Ukupno šest naloga je bilo namenjeno prikupljanju podataka koji su bili predmet analize: prvi (za administraciju) za prikupljanje podataka o ženama koje su se odazvale pozivu i uradile skrining test (godište, mesto prebivališta, jedinstveni skrining broj pod kojim se žena prati do postavljanja konačne dijagnoze); drugi nalog (za ginekologa koji prima ženu pozvanu na testiranje Papanikolau testom) za prikupljanje socio-demografskih i anamnestičkih podataka: stepen obrazovanja (osnovno, srednje, visoko), bračni status (Nema stalnog partnera (neudate, razvedene, udovice)/Ima stalnog partnera/udate), godine započinjanja seksualnih odnosa (prosek±standardna devijacija), broj porođaja (medijana, minimalna-maksimalna vrednost), broj pobačaja (medijana, minimalna-maksimalna vrednost), korišćenje kontracepcije-ikada (Da,Ne), pušački status (nepušač, bivši pušač, pušač), vreme od poslednjeg Pap testa (u godinama); treći nalog (za citoskrienera) za prikupljanje podataka o nalazu Pap testa – da li je razmaz adekvatan ili neadekvatan, da li je nalaz negativan ili pozitivan, a za pozitivne: prikupljanje dijagnoza citologije po Bethesda klasifikaciji; četvrti nalog (za spervizora) za prikupljanje nalaza Pap testa po Bethesda klasifikaciji; peti nalog (za ginekologa koji obavlja kolposkopski pregled) za prikupljanje nalaza kolposkopije za žene koje imaju pozitivan nalaz Pap testa prema metodologiji iz Uredbe (40) i šesti nalog za patologa za prikupljanje patohistoloških (P-H) dijagnoza žena kojima je urađena biopsija. Po pitanju sakupljanja podataka o dopunskoj dijagnostici (kolposkopski, P-H nalazi, kao i nalazi HPV tipizacije) poštovana je metodologija iz Uredbe (40) po kojoj se na dopunsku dijagnostiku upućuju žene koje imaju pozitivan rezultat Pap testa (po izveštaju supervizora).

Specifikovani socio-demografski i anamnestički podaci su predstavljali nezavisne varijable. Zavisna varijabla su bili nalazi Pap testa-nalazi supervizora objedinjeni sa negativnim nalazima Pap testa-nalazima citoskrinera. Nalazi sPap testa su bili podeljeni u tri grupe: negativni nalazi (NILM), blaži stepen promena (ASCUS; ASCH; AGC-NOS, AGUS) i teži stepen promena (LSIL, H-SIL srednjeg stepena, H-SIL teškog stepena). Takođe zavisna varijabla su bili i abnormalni kolposkopski nalazi.

Podaci su prikupljeni retrogradno za period od mesec dana sprovođenja Programa OSRGM prema izboru ustanove i dobijanja saglasnosti ustanova za sprovođenje ovog istraživanja.

Uzorak žena ciljne populacije je formiran po tipu klaster uzorka iz više domova zdravlja koji su nosioci Programa OSRGM. Za ovo istraživanje odabrani su domovi zdravlja sa najboljom kadrovskom strukturom (licencirani patolozi kao supervizori-DZ Požarevac i DZ Kruševac), i sa najboljim rezultatima sprovođenja Programa OSRGM (DZ Kruševac i DZ Kragujevac). Uzorak za analizu su činile sve žene starosti od 25. do 64. godine koje su se javile na poziv za Pap test u okviru Programa OSRGM, a koje nemaju nikakvih simptoma. Žene koje su imale totalnu histerektomiju, žene obolele od neke druge maligne bolesti ili prethodno lečene od prekanceroznih promena na grliću materice se isključuju iz Programa OSRGM.

Veličina uzorka za navedene ciljeve je računata pomoću kalkulatora (110) (jednačina oblika $N=10xk/p$, gde je k – broj prediktora – 8, a p – proporcija ishoda = oko 10% pozitivnih nalaza Pap razmaza).

Kategorijalne varijable su prikazane apsolutnim brojevima i procentima. Kontinuirane numeričke varijable su prikazane sa aritmetičkom sredinom (\bar{x}) \pm standardna devijacija (sd), a diskontinuirane sa medijanom, minimalnom (Min), maksimalnom (Maks) vrednošću i opsegom vrednosti. Kolposkopski nalazi su klasifikovani kao normalni ili abnormalni prema Kesić V. (24). Normalnost raspodele je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom, i grafičkim metodama. Za utvrđivanje postojanja značajnosti razlike između grupa žena koje imaju normalan nalaz, blagi stepen promena i teži stepen promena na ćelijama grlića materice, u odnosu na socio-demografske karakteristike, navike i anamnestičke podatke, korišćen je χ^2 test i jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) – Kruskal-Walis test, a za *post hoc* testiranje je korišćen Mann-Whitney U test.

Statistička analiza je obuhvatila i određivanje i ocenu Cohenovog-Kappa koeficijenta kao mere slaganja izveštaja citoskrinera i supervizora, a potom određivanje i ocenu Kappa K koeficijenta kao mere slaganja citoloških i pato-histoloških izveštaja. Određivana je i pozitivna prediktivna vrednost (PPV) kolposkopije u odnosu na Papanikolau test. Rađena je i uni- i multi-varijantna logistička regresija (U/MVLR) za dobijanje nezavisnih prediktora pojave različitih stadijuma promena na ćelijama grlića materice (blagi i teži) u odnosu na socio-demografske karakteristike korisnica zdravstvene zaštite u Programu OSRGM. Najpre je rađena univarijantna logistička regresija, a prediktori koji su bili značajni uvršteni su i multi-varijantni model logističke regresije. Za analizu podataka korišćen je softver SPSS ver. 20.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA), a za ocenu Kappa koeficijenta kao i pozitivne prediktivne vrednosti Pap testa u odnosu na kolposkopiju, ali i u odnosu na pato-histološki nalaz, korišćen je softver Med Calc ver. 16.2. Za statističku značajnost je razmatrana vrednost manja od 0,05 za tip-1 statističke greške (alfa) za dvosmerno testiranje hipoteze.

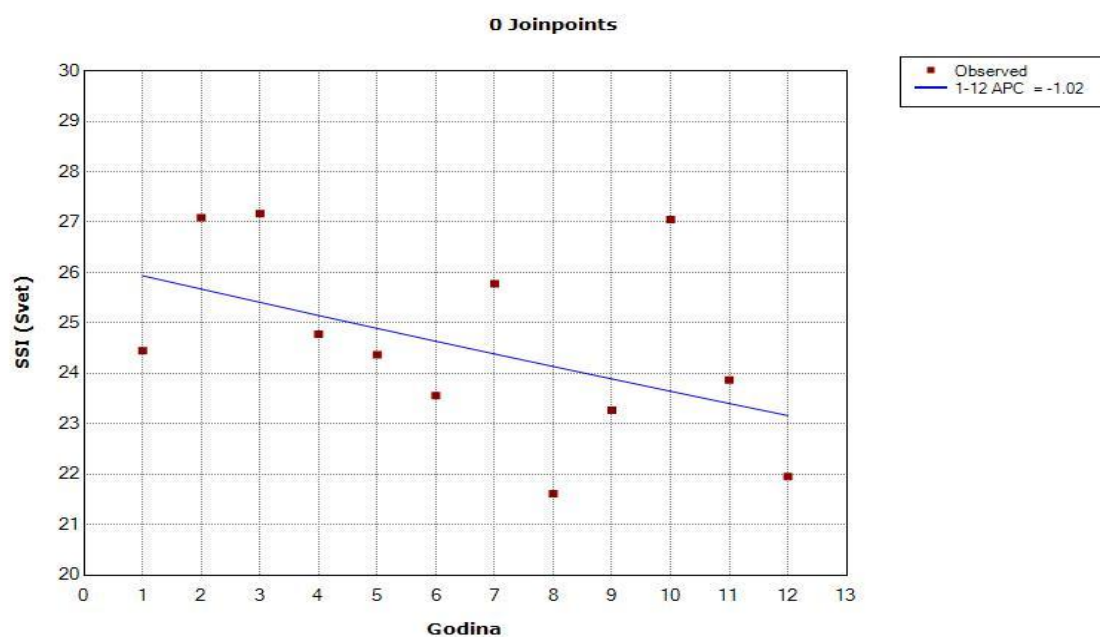
4. REZULTATI

4.1. ANALIZA STOPA OBOLEVANJA OD RAKA GRLIĆA MATERICE U PERIODU OD 2000. DO 2011. GODINE U CENTRALNOJ SRBIJI

U periodu od 2000. do 2011. godine od raka grlića materice (RGM) je u centralnoj Srbiji obolelo ukupno 11.931 žena.

Trend kretanja standardizovanih stopa incidencije (SSI) u posmatranom periodu pokazuje pad (grafikon 1), sa prosečnom stopom promene -1,02% (95% IP= -2,3, 0,3).

Grafikon 1. Trend kretanja standardizovanih stopa incidencije od RGM za period 2000–2011. za Republiku Srbiju



APC – godišnja procentualna promena (GPP)

U posmatranom periodu, u centralnoj Srbiji, najviša standardizovana stopa incidencije je bila u 2002. godini (27,2 na 100.000), a najniža u poslednjoj godini posmatranog perioda – u 2011. godini (22 na 100.000) (tabela 10).

Tabela 10. Broj novoobolelih žena, ukupna specifična i standardizovana stopa incidencije od RGM u periodu od 1999. do 2011. u centralnoj Srbiji

Godina	Broj žena obolelih od RGM u periodu 1999–2011. godine	Ukupna specifična stopa incidencije (na 100.000)	SSI-S (na 100.000)
1999	1010	35,78	24,68
2000	1001	35,59	24,45
2001	1056	37,60	27,09
2002	1089	38,82	27,17
2003	1004	35,89	24,78
2004	967	34,62	24,37
2005	948	34,01	23,56
2006	1053	37,91	25,78
2007	889	32,11	21,61
2008	945	34,25	23,27
2009	1104	40,15	27,05
2010	993	36,24	23,87
2011	882	32,32	21,95

RGM – rak grlića materice, SSI-S – standardizovana stopa incidencije (standardizacija na svetsku populaciju)

Prema analizi uzrasno-specifičnih stopa (USS) incidencije od RGM, trend opadanja stopa je prisutan u svim uzrasnim grupama, izuzev u starosnoj dobi od 55. do 69. godine. Odsustvo joinpointa, kao i značajnosti u promeni trenda kretanja USS incidencije od RGM se beleži u svim uzrasnim grupama (tabela 11).

Na osnovu postojećih podataka, linearna regresiona jednačina za predikciju stopa –incidencije ima oblik $y=26,19-0,25x$, gde je x – vreme (broj godina za koje predviđamo stopu). Zamenom broja godina dobija se vrednost SSI za 2030. godinu od 18,44.

Tabela 11. Joinpoint regresiona analiza uzrasno-specifičnih stopa incidencije od RGM u periodu 2000–2011. godine u centralnoj Srbiji

Uzrasne grupe	GPP (95%IP) 2000-2011
25–29	-3,6 (-9,8, 3,1)
30–34	-2,5 (-6,8, 2,0)
35–39	-1,3 (-3,9, 1,3)
40–44	-1,6 (-4,0, 0,9)
45–49	-1,7 (-4,0, 0,6)
50–54	-0,8 (-2,8, 1,2)
55–59	0,6 (-1,5, 2,7)
60–64	1,3 (-0,9, 3,6)
65–69	0,3 (-1,9, 2,5)
70–74	-0,2 (-2,8, 2,6)
≥75	-0,5 (-3,1, 2,1)

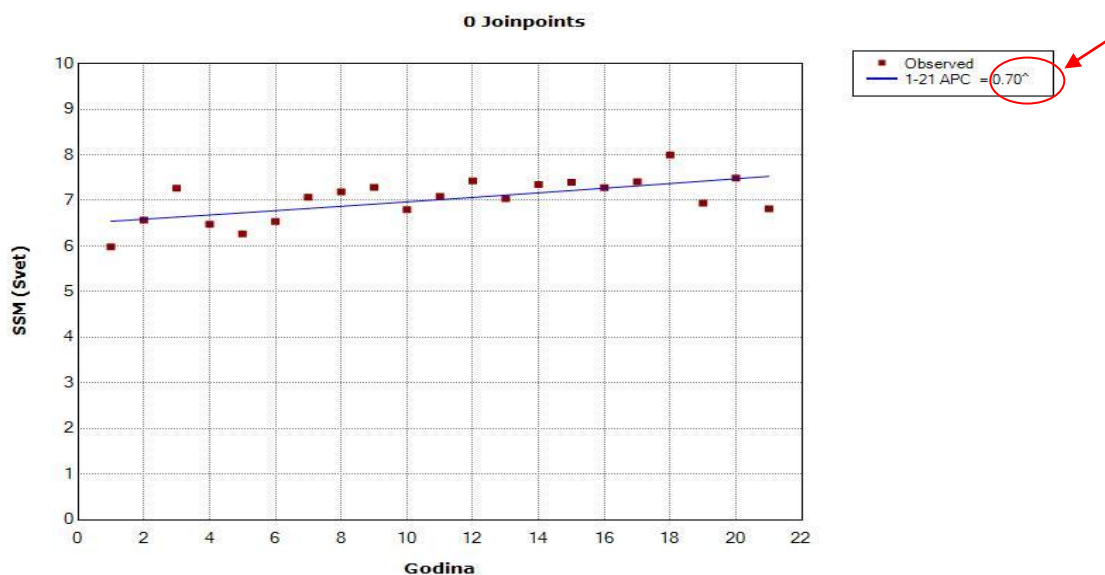
*Značajno različito od nule ($p < 0,05$); GPP – godišnja procentualna promena, IP – interval poverenja

4.2. ANALIZA STOPA UMIRANJA OD RAKA GRLIĆA MATERICE U PERIODU OD 1991. DO 2011. GODINE U REPUBLICI SRBIJI

U periodu od 1991. do 2011. godine, od raka grlića materice (RGM) je ukupno umrlo 7209 žena u Republici Srbiji. Trend kretanja standardizovanih stopa mortaliteta od RGM pokazivao je konstantan i značajan porast ($PGPP^6 = + 0,7$, 95% CI = 0,3-1,1, $p < 0,05$) u posmatranom periodu (grafikon 2).

⁶ PGPP – prosečna godišnja procentualna promena

Grafikon 2. Joinpoint regresiona analiza mortaliteta od RGM u periodu 1991–2011. godine u Republici Srbiji



APC – godišnja procentualna promena (GPP)

*APC je statistički značajno različit od nule ($p < 0,05$)

Najviša SSM je zabeležena u 2008. godini i iznosila je 8,17 (na 100.000 žena), a najniža na početku posmatranog perioda: 6,05 (na 100.000 žena) (tabela 12).

Analizom uzrasno-specifičnih stopa mortaliteta dobijeni su sledeći rezultati: u najmlađoj uzrasnoj grupi (35–44 godina) nije bilo promene trenda. Trend kretanja uzrasno-specifičnih stopa mortaliteta za žene uzrasta 45–54 godina pokazao je značajan porast tokom čitavog posmatranog perioda (+ 1,7% godišnje; 95% IP 0,8 do 2,6) (tabela 13).

Tabela 12. Broj žena umrlih od RGM, ukupna specifična i standardizovana stopa mortaliteta od RGM u periodu od 1991. do 2011. godine u Republici Srbiji

Godina	Broj žena umrlih od RGM u periodu 1991–2011. godine	Ukupna specifična stopa mortaliteta RGM	SSM-S (na 100.000)
1991	280	9,50	6,05
1992	308	10,44	6,69
1993	342	11,59	7,46
1994	315	10,67	6,61
1995	297	10,07	6,39
1996	315	10,68	6,75
1997	330	11,61	7,19
1998	348	12,28	7,33
1999	355	12,58	7,40
2000	327	11,62	7,01
2001	337	12,00	7,25
2002	368	13,12	7,63
2003	355	12,69	7,24
2004	358	12,82	7,48
2005	370	13,28	7,69
2006	359	12,92	7,47
2007	384	13,87	7,60
2008	389	14,10	8,17
2009	358	13,02	7,11
2010	367	13,39	7,76
2011	347	12,71	6,92

RGM – rak grlića materice, SSM-S – standardizovana stopa mortaliteta (standardizacija na svetsku populaciju)

U narednoj uzrasnoj gupi žena starosti od 55 do 64 godina, registrovana su 4 segmenta promena trenda u stopama mortaliteta od RGM. Naime, trend porasta SSM od RGM (+ 12,3% godišnje) u periodu od 1991. do 1993. godine je bio potom praćen padom trenda SSM (prosečno - 2,6% godišnje) u periodu od 1993. do 1999. godine. Ponovni, ali značajan porast trenda SSM (+ 4,8%, godišnje; 95% IP 3,4 do 6,2; $p < 0,05$) registrovan je u periodu 1999–2008. godine. Konačno, u periodu 2008. do 2011. godine je zabeležen pad trenda (za -5,0% godišnje) (tabela 13).

U grupi žena od 65. do 74. godine starosti, SSM pokazuju značajno smanjenje za ceo posmatrani period (-1,0% godišnje, 95% IP -1,7 do -0,2) (tabela 13).

U najstarijoj uzrasnoj grupi žena (≥ 75 godina) zabeležen je neznatan porast SSM u toku celog posmatranog perioda (0,7% na godišnjem nivou, 95% IP -0,3 do 1,7) (tabela 13).

Tabela 13. Joinpoint regresiona analiza uzrasno-specifičnih stopa mortaliteta od RGM u periodu 1991–2011. godine u Republici Srbiji

Uzrasne grupe	PGPP (95% IP) 1991–2011	Godine (perodi)	GPP (95%IP) za određeni period
35–44	-0,0 (-1,3 do 1,2)		
45–54	+1,7*(0,8 to 2,6)		
55–64	+1,7*(0,1 to 3,3)	1991–1993	+12,3 (-0,3-26,5)
		1993–1999	-2,6 (-5,1-0,1)
		1999–2008	+4,8* (3,4-6,2)
		2008–2011	-5,0 (-10,5-0,8)
65–74	-1,0*(-1,7 to -0,2)		
≥ 75	+0,7 (-0,3 to 1,7)		

*Značajno različito od nule ($p < 0,05$); PGPP – prosečna godišnja procenualna promena, GPP – procenat godišnje promene, IP – interval poverenja

Linearna regresiona jednačina dobijena u svrhu predikcije visine standardizovane stope mortaliteta u 2030. godini je oblika $y = 6,50 + 0,048x$, gde je x-broj godina ($x = 40$). Zamenom odgovarajućih parametara dobijena je vrednost 8,42 na 100.000 za SSM od RGM.

4.3. SWOT/TOWS ANALIZA – IDENTIFIKOVANJE POSTOJEĆIH SNAGA I SLABOSTI, MOGUĆNOSTI I PREPREKA UVOĐENJU SKRINING REGISTRA U PROGRAM ORGANIZOVANOG SKRININGA RAKA GRLIĆA MATERICE

Izdvojene karakteristike ispitanika su prikazane u tabeli 14. Prosečna starost ispitanika je bila $46,95 \pm 8,99$ godina, uglavnom zaposleni u zdravstvenim ustanovama, u sektoru za ginekologiju. U proseku ispitanici imaju više od 20 godina radnog iskustva (Medijana = 21, Opseg – 32, min. 3 – max. 35), a 19% ispitanika je na rukovodećoj poziciji.

Tabela 14. Karakteristike ispitanika koji su popunili upitnik za procenu važnosti faktora u SWOT analizi

Karakteristike	n	%
Ukupno	21	100
Pol		
Muški	9	42,9
Ženski	12	57,1
Stepen stručne spreme		
IV (srednja škola)	6	28,6
VI (viša škola)	4	19,05
VII (visoka stručna sprema)	4	19,05
VII-1 (Visoko obrazovanje i Specijalista)	4	19,05
VIII (doktor nauka)	3	14,28
Ranija upotreba SR		
Da	14	66,7
Ne	6	28,6

Faktori spoljašnjeg okruženja, pretnje i mogućnosti, i faktori unutrašnjeg okruženja, snage i slabosti, koji se odnose na primenu skrining registra u Programu OSRGM su prikazani u tabeli 15 i tabeli 16.

Tabela 15. Faktori spoljašnjeg okruženja

MOGUĆNOSTI (O)	PREPREKE/PRETNJE (T)
<ol style="list-style-type: none">1. Rutinska primena skrining registra u svakodnevnom radu uz podršku relevantnih struktura (MZ, RFZO, MUP)2. Nov način izveštavanja, opsežnije analize, bolje praćenje korisnica zdravstvene zaštite, kontrola kvaliteta3. Zakonska regulativa4. Internacionalni centri, udruženja i statističke institucije u drugim zemljama5. Projekti, fondacije, fondovi6. Sugestije korisnika skrining registra radi usavršavanja ovog softvera	<ol style="list-style-type: none">1. Tehnička obezbeđenost/opremljenost zdravstvenih ustanova2. Slab protok interneta3. Nemotivisanost zdravstvenog osoblja za korišćenje skrining registra4. Otežano povezivanje postojećeg informacionog sistema zdravstvene ustanove sa ovim softverom5. Kadrovska obezbeđenost zdravstvenih ustanova – nedostatak medicinskog i nemedicinskog kadra – inženjera potrebnih za održavanje i rad na unapređenju skrining registra6. Potencijalni konkurenti, pojava tehnološki naprednijih sistema7. Nedostatak jedinstvenog zdravstvenog informacionog sistema na nivou Republike

Tabela 16. Faktori unutrašnjeg okruženja

SNAGE (S)	SLABOSTI (W)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Web aplikacija 2. Sistem poseduje zaštitu: zaštićena mreža, zaštićeni podaci, zaštićeni nalozi za svakog ovlašćenog zdravstvenog radnika iz zdravstvenih ustanova uključenih u program organizovanog skrininga 3. Ne postoji mogućnost izmene izveštaja stručnjaka nakon već postavljene dijagnoze i obavljenog pregleda 4. Međusobna povezanost stručnjaka preko mogućnosti uvida u izveštaje kolega (ginekologa, patologa) 5. Objedinjeno prikupljanje podataka o korisnicima zdravstvene zaštite u programu organizovanog skrininga raka grlića materice 6. Jednostavno popunjavanje i korišćenje naloga i skrining registra 7. Statistička analiza od strane programa 8. Ušteda materijalnih resursa 9. Stručan kadar u timu za izgradnju i korišćenje softvera – Skrining registra 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ne postoji mogućnost uvida i štampanja kompetnog izveštaja o korisnici zdravstvene zaštite 2. Nedostatak povezanosti sa ažuriranim bazama podataka o svim ženama ciljne populacije (25–64 godine starosti) na teritoriji Republike Srbije (godine starosti, prebivalište i kontakt), koji bi poslužili za pozivanje/ponovno pozivanje žena na organizovani skrining raka grlića materice 3. Nepostojanje povezanosti sa bazama podataka ustanova sekundarne i tercijarne zaštite u kojima se obavlja lečenje 4. Ograničeno vreme trajanja istraživanja/korišćenja Skrining registra 5. Sprovođenje projekta bez finansijskih i drugih resursa

Nakon dobijanja prvih pet najviše rangiranih pretnji, mogućnosti, slabosti i snaga, formirana je matrica za dobijanje strategija (tabela 17).

Strategije koje se dobijaju nakon ukrštanja faktora:

1. Strategija korišćenja komparativne prednosti, „maksi – maksi” strategija dobija se ukrštanjem mogućnosti i snaga (SO – engl. *Strenght – Oportunities*).
2. Strategija mobilizacije unutrašnjih resursa, „maksi – mini” strategija dobija se ukrštanjem snaga i prepreka (ST – engl. *Strenght – Threats*).
3. Strategije investiranja nastaje ukrštanjem slabosti i mogućnosti, „mini – maksi” strategije (WO – engl. *Weaknesses – Oportunities*)
4. Strategija kontrola štete ili preživljavanje, dobila se ukrštanjem slabosti i prepreka, „mini – mini” strategija (WT – engl. *Weaknesses – Threats*) (109).

U tabelama 18–21 prikazani su rezultati unakrsnog uticaja – interakcija snaga, mogućnosti, slabosti i pretnji, gde plus (+) označava poklapanje i pozitivan uticaj faktora koji se ukrštaju, dva znaka plus (++) označavaju posebno jak pozitivan uticaj, dok nula (0) označava ili nepostojanje uticaja ili negativan uticaj faktora koji se ukrštaju.

Tabela 18. Ukrštanje snaga i mogućnosti

	Sn.1	Sn.2	Sn.3	Sn.4	Sn.5
M.1	++	+	+	+	+
M.2	++	+	0	0	++
M.3	+	0	+	+	0
M.4	0	0	+	0	++
M.5	0	++	0	0	++

Tabela 19. Ukrštanje snaga i pretnji

	Sn.1	Sn.2	Sn.3	Sn.4	Sn.5
P.1	0	0	0	0	+
P.2	+	++	+	0	+
P.3	0	++	0	0	0
P.4	0	+	+	0	0
P.5	+	+	0	0	++

Tabela 20. Ukrštanje slabosti i mogućnosti

	Sl.1	Sl.2	Sl.3	Sl.4	Sl.5
M.1	0	0	0	++	0
M.2	0	0	0	0	0
M.3	+	++	+	++	0
M.4	++	0	+	0	+
M.5	++	0	+	0	0

Tabela 21. Ukrštanje slabosti i pretnji

	Sl.1	Sl.2	Sl.3	Sl.4	Sl.5
P.1	0	0	0	0	0
P.2	0	0	0	0	0
P.3	0	0	0	0	0
P.4	0	0	0	0	0
P.5	0	0	0	0	0

Tabela 22. Definisane strategije nakon ukrštanja izdvojenih faktora iz svakog činioca SWOT analize

Unutrašnji faktori Spoljni faktori	Snage (S)	Slabosti (W)
Mogućnosti (O)	- Uvođenjem skrining registra obezbedilo bi se rutinsko i objedinjeno sakupljanje podataka iz zdravstvenih ustanova primarnog, sekundarnog/tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, uvođenje kontrole kvaliteta i epidemioloških istraživanja - Jačanje ljudskih resursa i unpređenje SR sredstvima iz projekata i fondova	- Osvežavanje (ažuriranje) i kompletiranje baze podataka za Skrining registar o ženama ciljne populacije (elektronske adrese, brojevi mobilnog telefona) i njegovo povezivanje sa bazama drugih institucija - Saradnja sa relevantnim strukturama (RFZO; MZ) i ljudima zaposlenim u zdravstvenim ustanovama uključenim u Program OSRGM radi unapređenja SR - Aplikovanje za projekat u saradnji sa zdravstvenim ustanovama koje su uključene u program organizovanog skrininga raka grlića materice
Pretnje (T)	- Uspostavljanje saradnje sa nadležnim institucijama zdravstvenog sistema i saradnja sa lokalnom samoupravom - Edukacija kadra za informatičku podršku, korišćenje SR i održavanje informacionog sistema	- Preživljavanje

Ukrštanje faktora dalo je sledeće rezultate (tabela 22):

- Maxi-Maxi strategija podrazumeva da se održi izgrađen SR u smislu rutinske upotrebe ali uz dodatno usavršavanje i podešavanje dobijanjem sredstava iz novih projekata.
- Maxi-Mini strategija podrazumeva uspostavljanje saradnje sa nadležnim institucijama zdravstvenog sistema i saradnju sa lokalnom samoupravom, kao i

obezbeđivanje edukacije kadra za informatičku podršku, korišćenje SR i održavanje informacionog sistema.

- Mini-Maxi strategija podrazumeva dopunjavanje podataka (ažuriranje) i kompletiranje baze podataka za skrining registar o ženama ciljne populacije (elektronske adrese, brojevi mobilnog telefona) i njegovo povezivanje sa bazama drugih institucija; saradnju sa ljudima zaposlenim u zdravstvenim ustanovama uključenim u Program OSRGM radi unapređenja SR, kao i aplikovanje za projekat u saradnji sa zdravstvenim ustanovama koje su uključene u Program organizovanog skrininga kacinoma grlića materice.
- Mini-Mini strategija, koja nastaje ukrštanjem slabosti i pretnji/prepreka, defanzivna je strategija, gde ostaje težnja da se obezbedi postojanje SR.

4.4. ANALIZA REZULTATA DOBIJENIH IZ PROGRAMA OSRGM

4.4.1. STUDIJA PRESEKA: ANALIZA PROCESNIH INDIKATORA IZ PROGRAMA OSRGM

Vrednosti procesnih indikatora za prvih 23 meseca sprovođenja Programa OSRGM (u daljem tekstu: Program) iz 16 domova zdravlja koji su uključeni u Program prikazani su u tabeli 23.

Pokrivenost pozivima je iznosila 61,6%, i najveća je bila u DZ Novi Bečej (103,8%), DZ Kruševac (100,2%), DZ Užice (97,7%) i DZ Valjevo (94,4%).

Tabela 23. Procesni indikatori iz Programa OSRGM u Republici Srbiji

Procesni	Imenilac	Brojilac	Indikator (%)
Indikatori			
Pokrivenost pozivima	139846 ^a	227055 ^b	61,6
Obuhvat	80130 ^c	227055 ^b	35,3
Odziv	80130 ^c	139846 ^a	57,3

^a Ukupan broj žena ciljne populacije (25–64 godina) pozvanih na učešće u Programu OSRGM

^b Broj žena ciljne populacije podeljen sa 36 meseci i pomnožen brojem meseci sprovođenja OSRGM

^c Broj pregledanih žena

Najveće stope obuhvata ciljne populacije postigli su DZ Arandelovac (65,2%), DZ Kruševac (55,9%) i DZ Sremska Mitrovica (51,6%) a najmanje DZ Zrenjanin (16,2%) i DZ Valjevo (20,5%) (tabela 15).

Najbolje rezultate za odziv imali su DZ Kragujevac (87,8%), DZ Trstenik (85,3%) i DZ Kraljevo (82,9%). U DZ Novi Bečej odziv žena na testiranje je bio 27,6%, a u opštini Valjevo 21,7% (tabela 24), što čini najniži udeo pozvanih žena u Programu OSRGM.

Tabela 24. Rezultati procesnih indikatora za svaki DZ uključen u Program OSRGM prema broju meseci sprovođenja Programa OSRGM

Domovi zdravlja	Broj meseci rada u Programu OSRGM	Pokrivenost pozivima (%)	Obuhvat (%)	Odziv (%)
Palilula (BG)	22	68,3	35,3	51,7
Voždovac (BG)	23	41,9	24,3	58,1
Čukarica (BG)	23	42,6	29,4	69,2
Novi Sad	8	59,2	44,9	75,8
Zrenjanin	14	58,1	16,2	27,8
Novi Bečej	14	103,8	28,6	27,6
Sremska Mitrovica	5	73,4	51,6	70,4
Požarevac	23	72,2	34,7	48
Kragujevac	10	29,4	25,9	87,8
Arandelovac	10	79,7	65,2	81,8
Kruševac	23	100,2	55,9	55,8
Trstenik	22	57,0	48,6	85,3
Užice	10	97,7	51,1	52,3
Valjevo	10	94,4	20,5	21,7
Kraljevo	5	37,1	30,7	82,9
Pirot	10	94,08	47,3	50,3
Ukupno	5–23	61,6	35,3	57,3

BG – beogradske opštine

4.4.2. STUDIJA PRESEKA-PODACI PO MODELU SKRINING REGISTRA

Ukupan broj učesnica-žena ciljne populacije koje su se odazvale pozivu i uradile Pap test bio je 1092. Njihove karakteristike (u pogledu socio-demografskih i anamnestičkih podataka) prikazane su u tabeli 25. Prosečna starost korisnica zdravstvene zaštite u Programu OSRGM je bila 43,1 (± 11) godine. Najveći broj žena koje su se odazvale pozivu i došle da urade Pap test je imalo srednje obrazovanje (46,6%), stalnog partnera (73,4%). Više žena nepušača se odazvalo pozivu za testiranje (56,0%). Češće su na poziv došle žene koje imaju dvoje dece (49,7%). Prosečna starost stupanja u seksualne odnose iznosi 18 ($\pm 2,05$) godina. Prosečan broj partnera (medijana) je 2 (minimum=1, maksimum=8, opseg=7). Od poslednje posete ginekologu prošlo je u proseku (medijana) oko 3 godine (minimum=1, maksimum=10, opseg=9). Prosečno korišćenje oralnih kontraceptiva je 3,74 ($\pm 2,85$) godine (Mediana=3, minimum=1, maksimum=14).

Radi ispitivanja značaja obrazovanja na redovnost odlazaka na Pap test, pronađena je statistički značajna razlika između grupa žena po gradacijama nivoa obrazovanja i vremena od poslednjeg Pap testa. Naime, žene srednjeg i višeg obrazovanja su češće odlazile na Pap test u odnosu na žene visokog obrazovanja ($Z=-2,34$; $p=0,019$ i $Z=-2,25$; $p=0,024$).

Radi ispitivanja značaja pušenja kao životnog stila i redovnosti odlazaka kod ginekologa (izražene u godinama od poslednje posete ginekologu radi Pap testa), dobijena je značajna razlika između žena pušača i žena nepušača. Naime, žene nepušači su redovnije odlazile kod ginekologa ($Z=-7,12$, $p<0,001$)

Takođe, statistički značajno češće su na pregled kod ginekologa odlazile žene koje nisu imale abortuse, u odnosu na one koje su ih imale (Kruskall-Walis test $\chi^2=8,47$; $p<0,037$). *Post hoc* testiranjem utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u vremenu od poslednje posete ginekologu između grupa žena bez i žena sa dva, odnosno tri i više pobačaja (Mann-Withney U test, $Z=-2,46$, $p=0,014$, i $Z=-2,33$, $p=0,020$).

Tabela 25. Demografske karakteristike žena ciljne populacije koje su došle na skrining pregled u Programu OSRGM

Varijable	Vrednosti
Ukupno – n (%)	1092 (100%)
Godine starosti, as (\pm sd)	43,1 (\pm 11)
Obrazovanje ^a , n (%)	
Osnovno	245 (22,4%)
Srednje	509 (46,6%)
Više+Visoko	338 (31,0%)
Pušački status ^b , n (%)	
Nepušač	611 (56,0%)
Bivši pušač	125 (11,4%)
Pušač	356 (32,6%)
Godine započinjanja seksualnih odnosa ^b , as(\pm sd)	18,2 (\pm 2,05)
Bračno stanje ^c , n (%)	
Nema stalnog partnera ^c	290 (26,6%)
Ima stalnog partnera/udate	802 (73,4%)
Broj porođaja ^b Med (Min-Max)	2 (0–7)
0-n (%)	142 (13%)
1-n (%)	311 (28,5%)
2-n (%)	543 (49,7%)
3+-n (%)	96 (8,8%)
Broj pobačaja, Med (Min-Max)	
0-n (%)	498 (45,6%)
1-n (%)	95 (8,7%)
2-n (%)	83 (7,6%)
3+-n (%)	416 (38,1%)
Korišćenje OK ^b , n (%)	
Ne	1005 (92%)
Da	87 (8,0%)
Poslednji Pap test (godine)	3 (1–10)
Medijan(Min-Max)	

^aPrema metodologiji Republičkog zavoda za statistiku (111)

^bPrema metodologiji Hansen B et al. (112)

^cneudate, razvedene, udovice – prema metodologiji Radecki (113)

Neadekvatnih Pap razmaza je u proseku bilo oko 5%. Najčešći uzrok je bilo prisustvo leukocita – zapaljenje.

Negativan nalaz (NILM) Pap testa je imalo 82,1% žena, a pozitivan nalaz 17,9% (tabela 26).

Tabela 26. Učestalosti nalaza Pap testa po Bethesda klasifikaciji

Nalazi Pap testa	N	%
NILM	897	82,1*
IIIa-ASCUS	82	7,5
IIIa-ASCH	13	1,2
IIIa-AGC NOS	17	1,6
IIIb-LSIL	80	7,3
IIIb-HSIL-srednjeg stepena	1	0,1
IV-HSIL teškog stepena	2	0,2
Ukupno	1092	100

* nalazi citoskrinera za negativne i nalazi supervizora za 10% nasumično odabranih negativnih razmaza koje je pregledao supervizor

Prisustvo promena na ćelijama grlića materice je najviše bilo u uzrastnoj grupi od 38 do 50 godina (tabela 27) sa skoro jednakim udelom u tom uzrasnom intervalu (bilo lakših, bilo težih promena), ali nije bilo bilo statistički značajne razlike u učestalosti između blažih i težih stepena promena na ćelijama grlića materice po uzrasnim kategorijama ($\chi^2=2,84$, $p=0,242$).

Tabela 27. Pozitivni nalazi Pap testa po uzrasnim grupama žena testiranih žena – izveštaj supervizora

Godine	Blaži stepen promena (ASCUS; ASCH; AGC-NOS)	Teži stepen promena (LSIL, H-SIL srednjeg stepena, H-SIL teškog stepena)
	n (%)	n (%)
25–37	44 (39,3%)	23 (27,7%)
38–50	46 (41,1%)	41 (49,4%)
51–64	22 (19,6%)	19 (22,9%)
Ukupno	112 (100%)	83 (100%)

Najviše žena kako sa blagim tako i sa težim stepenom lezije je imalo srednje obrazovanje (53,6%, 50,6% respektivno), i udate, žene koje imaju stalnog partnera (72,3%, i 68,7% respektivno).

Po pitanju pušačkog statusa je pronađena statistički značajna razlika u učestalostima gradacija tri grupe žena prema nalazu Pap testa (koje su imale normalan nalaz, blaži stepen promene, i teži stepen promene). U grupi žena sa težim oblikom lezije bilo je najviše žena pušača (49,4%) (tabela 28).

Tabela 28. Razlike između grupa žena koje su imale normalan nalaz, blaži stepen promene, i teži stepen promene

	Negativni*	Blagi stepen lezije	Teži stepen lezije	Suma	p
Ukupno	897 (100%)	112 (100%)	83 (100%)	1092 (100%)	
<i>Uzrast, x(±sd)</i>	43,36(±11,0)	41,6(±9,99)	43,95(±9,77)		0,261 ^a
<i>Stepen obrazovanja, n(%)</i>					
Osnovno	201 (22,4%)	24 (21,4%)	20 (24,1%)	245 (100%)	
Srednje	407(45,4%)	60 (53,6%)	42 (50,6%)	509 (100%)	0,343 ^b
Više/Visoko	289(32,2%)	28 (25,0%)	21 (25,3%)	338 (100%)	
<i>Pušački status, n(%)</i>					
Nepušač	532 (59,3%)	48 (42,9%)	31(37,3%)	611 (100%)	
Aktivni pušač	267 (29,8%)	48 (42,9%)	41 (49,4%)	125 (100%)	<u><0,01^b</u>
Bivši pušač	98 (10,9%)	16 (14,3%)	11 (13,3%)	356 (100%)	
<i>Godine započinjanja seksualnih odnosa, Medijana (Min-Max)</i>					
	18,2 (±2,07)	17,8 (±1,77)	18 (±2,11)		<u>0,041^c</u>
<i>Bračni status, n(%)</i>					
Ima stalnog partnera	664 (74,0%)	81 (72,3%)	57 (68,7%)	290 (100%)	0,55 ^b
Nema stalnog partnera	233(26%)	31 (27,7%)	26 (31,3%)	802 (100%)	
<i>Broj porođaja, Medijana (Min-Max)</i>					
	2 (0-7)	2(0-3)	2 (0-3)		0,901 ^c
<i>Broj pobačaja, Medijana (Min-Max)</i>					
	1 (0-8)	0 (0-6)	1 (0-5)		0,170 ^c
<i>Korišćenje kontracepcije, n(%)</i>					
Da	64 (7,1%)	13 (11,6%)	10 (12%)	87 (100%)	0,093 ^b
Ne	833 (92,9%)	99 (88,4%)	73 (88%)	1005 (100%)	

*Negativni su nalazi koji odgovaraju Pap I i II grupi-broj je dobijen zbirom svih nalaza citoskrinera i/ili nalaza supervizora (dodatno po kontroli nasumično odabranih 10% razmaza koje je citoskriner označio kao „negativni”)

^a “One way” – parametarska ANOVA

^b χ^2 test

^c ANOVA-Kruskal-Wallis test

Statističkom analizom je utvrđeno da je po pitanju godina stupanja u seksualne odnose, razlika između ove tri grupe statsistički značajna ($\chi^2=6,4$, $p=0,041$). Međusobnim naknadnim poređenjima grupa žena kategorisanih prema nalazu Pap testa utvrđeno je da postoji statsistički značajna razlika između grupa žena sa normalnim nalazom Pap testa, i blagim stepenom lezije ($Z=-2,33$, $p=0,02$). Najmlađe su u seksualne odnose stupale žene koje su imale blagi stepen lezije (tabela 28).

Takođe, visoko statistički značajna razlika je pronađena i u odnosu na broj partnera ($\chi^2=34,97$, $p<0,01$). Najveći broj žena koje su imale 4 i više partnera su imale teži stepen promena (tabela 29).

Tabela 29. Razlike između grupa žena koje su imale normalan nalaz, blaži stepen promene, i teži stepen promene u odnosu na broj partnera

	Negativni*	Blagi stepen lezije	Teži stepen lezije	Suma	p
Ukupno	434 (100%)	80 (100%)	55 (100%)	569 (100%)	
Broj partnera, n (%)				290 (100%)	
1	240 (55,3%)	32 (40%)	18 (32,7%)	290 (100%)	
2	84 (19,4%)	25 (31,2%)	14 (25,5%)	123 (100%)	$\leq 0,01^a$
3	56 (12,9%)	16 (20%)	4 (7,3%)	76 (100%)	
4+	54 (12,4%)	7 (8,8%)	19 (34,5%)	80 (14,1%)	

* nalazima citoskrienera za negativne dodati su i nalazi supervizora za 10% nasumično odabranih negativnih razmaza koje je pregledao supervizor

^a χ^2 test

Koeficijent korelacije broja partnera i nalaza supervizora ukazuje da postoji statistički značajna ali slaba pozitivna povezanost ($r=0,148$, $p<0,01$). Između broja partnera i godina stupanja u seksualne odnose postoji negativna statistički značajna korelacija ($r=-0,25$, $p<0,01$).

Tabela 30. Univarijantna logistička regresija (ULR) za dobijanje prediktora blažeg stepen promena na ćelijama grlića materice u odnosu na normalan nalaz Pap testa među socio-demografskim i anamnestičkim karakteristikama žena

Varijable	OR (95%CI)	p
Godine starosti	0,99 (0,97–1,00)	0,148
Obrazovanje		
Osnovno	1,00	
Srednje	1,23 (0,75–2,04)	0,411
Više/Visoko	0,81 (0,46–1,44)	0,476
Godine započinjanja seksualnih odnosa	0,89 (0,8–1,00)	0,038*
Bračno stanje		
Nema stalnog partnera	1,00	
Ima stalnog partnera	0,92 (0,59–1,42)	0,699
Broj porođaja	1,04 (0,83–1,30)	0,747
Broj pobačaja	0,91 (0,82–1,02)	0,124
Pušački status		
Nepušač	1,00	
Pušač	1,94 (0,99–3,31)	0,001**
Korišćenje OK	1,71 (0,91–3,21)	0,096

*p<0,05, **p<0,01

Prema rezultatima univarijantne logističke regresije (ULR), značajni prediktori blažih promena ćelija grlića materice su: godine započinjanja seksualnog odnosa i pušački status. Naime, što su ispitanice starije započele sa seksualnim odnosima, za 11% imaju manju šansu da će pripasti grupi sa blažim stepenom promena na ćelijama grlića materice za svaku starosnu godinu. Žene pušači imaju skoro dva puta veću šansu da imaju blaži stepen promena ćelija grlića materice od žena nepušača (tabela 30).

Tabela 31. Multivarijantna logistička regresija (MVLR) za blaži stepen promena na ćelijama grlića materice prema normalnim rezultatima Papanikolau testa po Bethesda klasifikaciji

Varijable	OR (95% CI)	p
Godine započinjanja seksualnih odnosa	0,90 (0,81–1,01)	0,072
Pušački status		
Nepušač	1,00	
Pušač	1,87 (1,25–2,8)	<0,01**

**p<0,01

U tabeli 31 su prikazani rezultati multivarijantne logističke regresije (MVLR) za dobijanje prediktora blažeg stepena promena na ćelijama grlića materice u odnosu na normalan nalaz Pap testa među socio-demografskim i anamnestičkim karakteristikama žena koje su dobijene kao značajan prediktor u modelu ULR. Značajan prediktor u vezi sa pojavom blažeg stepena promena ćelija grlića materice je i u modelu MVLR pušački status – žene pušači imaju oko dva puta veću šansu da će pripasti grupi sa blagim promenama na grlicu materice, od žena nepušača.

Na osnovu rezultata MVLR može se videti da godine započinjanja seksualnih odnosa predstavljaju prediktor sa graničnom vrednošću značajnosti. Sa svakom više starosnom godinom započinjanja stupanja u seksualne odnose, žene imaju manju šansu da pripadaju grupi žena sa blažim stepenom promena na ćelijama grlića materice.

Rezultati univarijantne logističke regresije za dobijanje prediktora težeg stepena promena na ćelijama grlića materice u odnosu na normalan nalaz Pap testa među socio-demografskim i anamnestičkim karakteristikama žena prikazani su na tabeli 32.

Kao značajan prediktor razvoja težeg stepena promena na ćelijama grlića materice je dobijen pušački status. Žene pušači imaju oko 2,5 puta veću šansu da imaju teži stepen promena u odnosu na one bez ikakvih promena.

Tabela 32. Univarijantna logistička regresija za teži stepen promena na ćelijama grlića materice u odnosu na negativan nalaz Papanikolau testa prema Bethesda klasifikaciji

Varijable	OR (95%CI)	p
Godine starosti	1,00 (0,99–1,03)	0,572
Obrazovanje		
Osnovno	1,00	
Srednje	1,04 (0,59–1,81)	0,898
Više+Visoko	0,73 (0,39–1,38)	0,334
Godine započinjanja seksualnih odnosa	0,94 (0,84–1,06)	0,335
Bračno stanje		
Nema stalnog partnera	1,00	
Ima stalnog partnera	0,77 (0,47–1,25)	0,291
Broj porođaja	0,96 (0,75–1,24)	0,763
Broj pobačaja	0,93 (0,82–1,06)	0,269
Pušački status		
Nepušač	1,00	
Pušač	2,44 (1,53–3,89)	<0,001**
Korišćenje OK	1,78 (0,88–3,62)	0,109

**p<0,01

Sve žene koje su imale pozitivan nalaz Pap testa potvrđen od strane supervizora, pregledane su kolposkopijom. Jedan kolposkopski pregled je bio sproveden na svakih 5,6 Pap testova. Najveći procenat abnormalnih kolposkopskih nalaza bio je AW epitel (19%), potom jod negativan epitel (17,4%) i mozaik (11,8%) (tabela 33).

Tabela 33. Kolposkopski nalazi

Kolposkopski nalazi	n	%*
normalni	70	6,4
abnormalni koloskopski nalazi	125	11,4
AW epitel	37	3,4
punktacije	20	1,8
mozaik	23	2,1
leukoplakija	11	1,0
jod negativan epitel	34	3,1
Ukupno pregledanih	195	17,9

* u odnosu na sve testirane

Najveći broj žena koje su imale posle citološkog i abnormalni kolposkopski nalaz, pripadale su uzrasnoj grupi žena od 38 do 50 godina (45,6%).

Tabela 34. Prikaz abnormalnih kolposkopskih nalaza prema uzrasnim kategorijama

Uzrast	AW epitel n(%)	Punktacije n(%)	Mozaik n(%)	Leukoplakija n(%)	Jod negativan epitel n(%)	Suma n(%)
25–37	10 23,8%	4 9,5%	10 23,8%	3 7,1%	15 35,7%	42 100,0%
38–50	17 29,8%	11 19,3%	11 19,3%	7 12,3%	11 19,3%	57 100,0%
51–64	10 38,5%	5 19,2%	2 7,7%	1 3,8%	8 30,8%	26 100,0%
Ukupno n (%)	37 29.6%	20 16,0%	23 18,4%	11 8,8%	34 27,2%	125 100,0%

Najučestalija dijagnoza u uzrasnoj grupi žena od 25 do 37 godina je bila „jod negativan epitel” (35,7%), a u grupi žena uzrasta 38–50 i 51–64 godina – AW epitel (tabela 34.). Nije postojala statistički značajna razlika između ovih grupa žena ($\chi^2=9,33$, $p>0,05$)

Od patohistoloških nalaza najčešće su bile prisutne dijagnoze L-SIL (tabela 35). Malignih tumora nije bilo u izveštajima za mesec dana.

Tabela 35. Pato-histološki nalazi

Pato-histološki nalazi	n	%*
Cervicitis chr.	3	0,3
Metaplazija	6	0,5
Polypus cervicis	8	0,7
L-SIL	28	2,6
H-SIL	2	0,2
Hiperkeratoza/Parakeratoza	6	0,5
Leiomiom	1	0,1
Ukupno	54	4,9

*u odnosu na ukupan uzorak žena

Tabela 36. Pozitivna prediktivna vrednost kolposkopije u odnosu na Pap test

		Kolposkopija		Ukupno
		Abnormalan nalaz	Normalan nalaz	
PAP test	„Pozitivan” nalaz	125	70	195

Izračunata pozitivna prediktivna vrednost kolposkopije u odnosu na Papanikolau test na osnovu podataka prikazanih u tabeli 36 iznosi 0,64 (95% IP=0,56–0,70).

Slaganje nalaza citoskrinera i supervizora mereno je Cohenovim Kappa koeficijentom za koje je dobijena vrednost=0,94 , 95% IP=0,91–0,97.

Kappa koeficijent – slaganje nalaza supervizora (Pap testa) i pato-histološkog nalaza težine promena na ćelijama grlića materice (tabela 37) je 0,83, 95% IP=0,671–0,995.

Tabela 37. Slaganje Pap testa (nalaz supervizora) i pato-histološkog nalaza težine promena na ćelijama grlića materice

		Benigne promene*	Pato-histološki nalaz		Ukupno
			L-SIL	H-SIL	
PAP test	ASCUS, ASCH	24	3		27
	L-SIL		25		25
	H-SIL	1		1	2
Ukupno		25	28	1	54

*Cervicitis chr., metaplazija, hiperkeratoza/parakeratoza, leiomiom, polypus cervicis
Po metodologiji: Saha R. i Tapa M. (114)

5. DISKUSIJA

Rak grlića materice (RGM) je veliki javnozdravstveni problem u mnogim nerazvijenim i zemljama u razvoju širom sveta. Stope incidencije raka grlića materice pokazuju široku varijabilnost između različitih regiona reflektujući postojanje ili sprovođenje programa skrininga raka grlića materice (13, 61). Srbija ima jednu od najviših stopa incidencije i smrtnosti od RGM u Evropi (13).

Rezultati naše studije sprovedene za period 2000–2011. godine prikazuju pad trenda standardizovanih stopa incidencije (godišnja prosečna promena – GPP od -1,02% (95% IP= -2,3, 0,3).

Kako je u našem istraživanju period za koji smo radili analizu stopa incidencije od RGM, period od gotovo dve godine pre započinjanja organizovanog skrining programa, varijacije u vrednosti stopa mogu biti posledica manje ekspaniranosti faktorima rizika za nastanak raka, veće brige žena za sopstveno zdravlje, kao i kvaliteta prijavljivanja novoobolelih slučajeva.

U zemljama koje dugi niz godina sprovode program organizovanog skrininga, slične analize pokazuju pad stopa incidencije

Velika Britanija beleži strm pad stopa incidencije mortaliteta -7% na godišnjem nivou od 1990. godine kada je uspostavljen dobar sistem pozivanja i ponovnog pozivanja žena na skrining, kao i sistem kontrole kvaliteta sprovođenja skrininga (39).

Nakon tridesetogodišnjeg sprovođenja programa organizovanog skrininga RGM, trendovi stopa incidencije i mortaliteta u Finskoj pokazuju pad oko 80% u odnosu na godinu početka sprovođenja skrininga. To je ujedno i rezultat velikog obuhvata žena ciljane populacije skrining programom. Kasniji porast stopa incidencije (početkom devedesetih godina prošlog veka) je bio zabeležen kod žena mlađih od 55 godina, što se tumačilo povećanom transmisijom HPV-a u mlađim generacijama i neadekvatnim radom laboratorija u tom periodu (39).

U studiji sprovedenoj u Holandiji rezultati joinpoint analize stopa incidencije RGM, u periodu od 1989. do 2007. godine, pokazali su sledeće: tokom perioda 1989–1998. godine beleži se prosečni procentualni pad stopa incidencije od -1,3%; u periodu od 1998. do 2001. godine, pad od -6,7 %; a na kraju posmatranog perioda, od 2001. do 2007. godine, porast od +2,3% (prosečno-godišnje). Sveukupno, pad stopa incidencije i

mortaliteta u ovoj zemlji je objašnjen intenziviranjem revidiranog programa skrininga (115).

Arbin i sar. su ispitivali stope obolevanja i smrtnosti od RGM u Baltičkim zemljama, Bugarskoj i Rumuniji (116). Oni su dobili sledeće rezultate: trend SSI u Estoniji je u vidu horizontalne linije još od ranih 1980-ih; u Litvaniji, stopa incidencije se povećala između 1992. i 2004. godine (GPP=+3,4); a u Bugarskoj i Rumuniji, trendovi SSI pokazuju porast, sa vrednošću GPP od +3,1% i +1,7% respektivno (116).

Tokom celog posmatranog perioda u našoj studiji, trendovi uzrasno-specifičnih stopa incidencije RGM pokazuju pad u svim dobnim grupama, izuzev za uzrasne grupe 20–29 i 40–49 godina. Najveće smanjenje stopa incidencije zabeleženo je u uzrasnoj grupi 60–64 godine (GPP od -3,6%).

U studiji Van der Aa i sar. trendovi stopa incidencije RGM za starosne grupe 36–39 i 45–49 pokazuju značajan pad (117).

U studiji sprovedenoj u Kanadi je zabeležen pad uzrasno-specifičnih stopa incidencije od RGM za 58% između 1972. i 2006. godine, a posebno u uzrastu preko 45 godina – pad od 69% za isti period (118).

Što se tiče kretanja uzrasno-specifičnih stopa incidencije, u Baltičkim zemljama, za žene mlađe od 50 godina beleži se porast trenda i nakon 1990. godine. U Bugarskoj i Rumuniji, USS incidencije pokazuju porast u svim starosnim grupama preko 30 godina i to veći porast u Rumuniji posle 1940. godine (116).

Po pitanju trenda stopa smrtnosti od RGM, naše istraživanje je pokazalo da je tokom čitavog posmatranog perioda od 21 godinu, odnosno za period 1991–2011. godina, prisutan je stabilan rast (GPP =+0,7% godišnje) standardizovanih i pojedinih uzrasno-specifičnih stopa na teritoriji Republike Srbije. Najviša SSM beleži se u 2008. godini, a blago smanjenje SSM beleži se u poslednje tri godine posmatranog perioda.

Rezultati u već pomenutoj studiji Arbyna i sar. prikazuju, slično našim, konstantno povećanje stopa mortaliteta u Letoniji, Litvaniji, Rumuniji i Bugarskoj, koje dovode u vezu sa istorijskim nedostatkom organizovanog skrining programa (116).

Među Baltičkim zemljama, standardizovane stope mortaliteta (SSM) su pokazale porast u Letoniji sa vrednošću GPP od +1,5%, u Litvaniji +1,3%, Bugarskoj +3,0% i u Rumuniji +0,4% (116). Rezultati u već pomenutoj studiji Arbyna i sar. se dovode u vezu sa istorijskim nedostatkom organizovanog skrining programa (116).

Nasuprot ovakvim rezultatima, u zemljama severne Evrope u kojima su uspostavljeni skrining programi pre više decenija (Danska, Finska, Švedska i Velika Britanija), beleže se opadajući trendovi stopa mortaliteta (119). Negativan nagib trenda bio je veoma strm (GPP = -15,6%) u prvim godinama analize stopa u Finskoj koja ima skrining program uveden još šezdesetih godina prošlog veka. Kasnije je nagib trenda opadanja SSM postao manji (GPP = -4,7%). U Republici Irskoj se beleži skroman ali konstantan opadajući trend (GPP = -1,1, 95% CI= 1,4 do -0,7%, bez značajnog joinpointa) (119).

U Kanadi stopa smrtnosti je pala sa 13,5 na 2,2 na 100.000 (ukupno 83%) između 1952. i 2006. godine, što se dovodi u korelaciju sa visokim nivoom učešća u skrining programu za RGM koji je započet u 1970. godini (118).

Slično ovom iskustvu, u Tajvanu je postojalo povećanje stopa smrtnosti od RGM u periodu 1981–1995. godine. Godina 1995. predstavljala je godinu početka uvođenja skrining programa za ovu bolest, a u periodu od 1996. do 2010. godine je zabeleženo dvostruko smanjenje stopa smrtnosti od RGM (120).

Što se tiče trendova uzrasno-specifičnih stopa mortaliteta, naša studija je pokazala značajan porast stopa smrtnosti od + 1,7% godišnje u dve starosne grupe: 45–54 godina i 55–64 godina. Značajno smanjenje smrtnosti od RGM bilo je zabeleženo samo u grupi žena uzrasta 65–74 godine i iznosilo je -1,0% (95% IP= -1,7; -0,2).

U Rumuniji je stopa mortaliteta počela da raste u uzrasnoj grupi od 30. do 39. godine posle 1975. godine. Starosne granice smrtnosti od RGM su se pomerale: deset godina kasnije (posle 1985. godine) stopa mortaliteta je počela da raste u uzrasnoj grupi od 40. do 49. godine, a dvadeset godina kasnije (posle 1995.) u starosnoj grupi od 50. do 59. godine. U Estoniji i Letoniji, porast stope mortaliteta beleži se u grupi žena starosti 40–59 godina. U Bugarskoj su trendovi stopa mortaliteta pokazali tendenciju porasta u grupi žena uzrasta 30–59 godina (116).

U Letoniji je 1972. godine započeo program organizovanog skrininga, kao deo obaveznih preventivnih pregleda za sve stanovnike Republike. Sve do 1989. godine obuhvat je rastao, a stope incidencije su se smanjivale. Međutim, 1987. godine, zbog ekonomskih i političkih faktora, program više nije bio održiv kao takav, a stope incidencije su počele da rastu. Pokušaj u 2005. godini, a potom i u 2007. godini, da se

ponovo uspostavi pređašnji sistem i uspeh u sprovođenju programa, nije dao očekivane rezultate do danas (39).

U holandskoj studiji je prikazan trend značajnog opadanja stopa mortaliteta u uzrasnim grupama 30–34 i 35–39 godina (117), dok je istraživanje sprovedeno u Bugarskoj i Rumuniji prikazalo opadanje stopa mortaliteta kod žena starosti 55 godina i/ili starijih (116).

Uvođenje skrining programa je dovelo do smanjenja incidencije i mortaliteta ukupno svih invazivnih karcinoma grlića materice u Evropi (13)

Program OSRGM u Srbiji je konstruisan prema Evropskim preporukama za kontrolu kvaliteta, te se u našoj zemlji prate najvažniji procesni indikatori za jedan skrining program: pokrivenost pozivima, obuhvat i odziv (40).

Podaci iz naše studije ukazuju da ukupna pokrivenost pozivima za prvih gotovo dve godine sprovođenja Programa OSRGM iznosi 61,6%.

Evropska studija je prikazala rezultate Velike Britanije, Finske i Holandije, zemalja koje su ostvarile najveću pokrivenost pozivima na godišnjem nivou (107%, 105%, 102% respektivno) (121).

Tokom prvih 23 meseca sprovođenja organizovanog skrining programa, u 16 DZ postignut obuhvat Pap testom u Programu OSRGM je bio 35,3%.

Podaci iz švedske studije skrininga RGM pokazuju da je obuhvat Pap testom u Programu organizovanog skrininga raka grlića materice varirao od 3% u gradu Malmo do 62% u manjem mestu Jamtlandu, godišnje (122).

U Belgiji su se na nacionalnom nivou vrednosti obuhvata razlikovale po ciklusima počev od 1996. do 2006. u opsegu od 55,9 od 61,2% posmatrano ukupno. Obuhvat se razlikovao po uzrasnim grupama žena. Naime, obuhvat je bio 70% u uzrasnoj dobi od 25 do 34 godina, 67% u uzrastu 35 do 39 godina, a najmanji 44% u uzrasnoj grupi 60–64% (123).

Opseg vrednosti obuhvata Pap testom u opštinama i glavnim gradovima u Republici Srbiji, u kojima se sprovodi program OSRGM, bio je od 16,2% do 65,2%. Time se pokazalo da smo mi po vrednosti ovog indikatora za posmatrani period u evropskom proseku.

Po pitanju obuhvata u italijanskim opštinama u 2000. godini u Đenovi, Ragusa i Varese, postignuta vrednost ovog procesnog indikatora je bila 53% (121). Slično tom

rezultatu, prema rezultatima našeg istraživanja, obuhvat u opštini Zlatiborskog okruga – Užicu je bio 51,1%.

Naši rezultati pokazuju da je odziv za prvih skoro dve godine sprovođenja programa OSRGM bio 57,3%. Rezultati iz studije sprovedene u Finskoj su pokazale da je odziv na skrining Papanikolau testom bio 72,6% za period 2011–2012. godine (124), a u Poljskoj je dostigao 24% u 2012. godini (125).

U Nemačkoj godišnji odziv u toku tri godine sprovođenja programa skrininga iznosio je 80% (126).

Dobro organizovano vođenje, sakupljanje podataka, kao i kompletno i precizno izveštavanje o rezultatima sprovođenja programa skrininga je primer zemalja širom sveta. Registri namanjeni skriningu – Skrining registri omogućuju dobijanje podataka o socio-demografskim karakteristikama žena koje se uključe u program skrininga (63, 76–79).

U okviru naše studije je izgrađen Skrining registar, prilagođen prema ciljevima skrining programa, a koji je poslužio kao model za prikupljanje podataka iz programa OSRGM, i bio dizajniran tako da može da isprati sve korake stručno-metodološkog uputstva iz Uredbe (40), od prijema žene do postavljanja konačne dijagnoze od strane patologa.

Skrining registar u Švedskoj, Češkoj, Finskoj i Australiji služi za sakupljanje svih rezultata iz programa skrininga koji se sprovode u tim zemljama, uključujući citološke nalaze, kolposkopske nalaze i sledstvene pato-histološke potvrde dijagnoza promena na ćelijama grlića materice (62, 63, 82, 89, 127).

U Finskoj je Skrining registar osnovan i primenjuje se od kraja šezdesetih godina prošlog veka (59, 78). Finski Mass skrining registar služi za koordinaciju, procenu i dalji razvoj skrining programa. Kompletni podaci na individualnom nivou u organizovanom skrining programu su dostupni u skrining registru, u elektronskom formatu (63, 82).

Naši rezultati pokazuju da su se na testiranje češće javljale žene koje imaju srednje obrazovanje, što je u skladu sa podacima Republičkog zavoda za statistiku (111), stalnog partnera, nepušači, sa dvoje dece.

U studiji sprovedenoj u Norveškoj prikazani su rezultati dobijeni na osnovu podatka Registra za rak koji je stavljen u sluzbu skrininga i služi kao Skrining registar:

na skrining test se nisu javljale žene mlađe uzrasne dobi (25–29 godina), sa osnovnim obrazovanjem, bez stalnog partnera, pušači, one koje su započele seksualnu aktivnost posle 19. godine, koje nisu rađale, koje ne koriste oralne kontraceptive (85).

Podaci iz istraživanja sprovedenih u Ruskoj Federaciji su slični našim dobijenim rezultatima po pitanju medijane godina stupanja u prve seksualne odnose (oko 18 godina) (68).

Slično našim rezultatima, pušački status je u studiji Jensena i sar. bio povezan sa niskim učešćem u programu skrininga, što bi objašnjavalo visoki rizik za rak grlića materice (128).

U našoj studiji su rezultati citologije pokazali da su najčešće promene na ćelijama grlića materice u redu: ASCUS-a 7,5% kao i L-SIL 7,3%, a da je H-SIL nađen ukupno u 0,3% žena. Nezadovoljavajućih razmaza je bilo oko 5%. Malignih promena nije bilo.

Podaci i rezultati iz Češkog nacionalnog registra za skrining raka grlića materice, prikazani u nedavno objavljenom istraživanju, pokazuju da je u 2012. godini bilo 96% žena sa negativnim nalazom, a da je najviše žena koje su imale pozitivan nalaz bilo sa dijagnozom ASCUS 46,6% i L-SIL 34,7%, a da je HSIL imalo 4,5% žena (62).

Rezultati dobijeni upravo iz finskog Skrining registra za jednu godinu sprovedenja programa organizovanog skrininga su bili sledeći: normalnih ili negativnih nalaza Papanikolau testa je bilo 93,1% (PAP I grupa), sumnjivih (PAP II) je bilo 6,4%, a pozitivnih (PAP III, IV, V) kod 0,55% žena (82). Oko 6-7% razmaza je bilo nezadovoljavajućeg kvaliteta za kompletnu interpretaciju (63), od kojih je samo mali procenat razmaza - oko 0,07% potpuno ne zadovoljavajući za interpretaciju (82).

Prema godišnjem izveštaju iz australijske republike Novi Južni Vels, dijagnostikovanih nisko-gradusnih promena bio je 1,6%, a visoko-gradusnih 0,63%. Najviše žena sa histološki potvrđnim lezijama visokog gradusa je bilo u uzrastu od 20 do 24 godine (129).

Rezultati dobijeni iz programa ZORA u Sloveniji prikazuju da je u 2014. godini ukupno 91,1% žena imalo normalan nalaz. Sa patološkim promenama ćelija raka grlića materice je bilo ukupno 4,5% žena. Među patološkim promenama zapažen je nizak nivo ASCUS-ASCH 2,7%, LSIL 1,1%, HSIL 0,7% i nije bilo dijagnostikovanih raka pločastih ćelija. Visok stepen patoloških promena ćelija grlića materice najčešći je bio

kod žena starosti od 30 do 39 godina. Za razliku od našeg pilot projekta, registar ZORA ne sakuplja informacije o urađenim kolposkopijama (130).

Rezultati naše studije su pokazali da postoji visoko statistički značajna razlika između ovih gradacija pušačkog statusa u odnosu na nalaze Pap testa. Naime, žene nepušači su imale najčešće normalan nalaz Pap testa, dok su žene pušači imale najčešće teži stepen lezija grlića materice. Pušenje je ujedno predstavljalo i faktor rizika, odnosno značajan prediktor kako lakšeg stepena promena na ćelijama grlića materice (OR=1,94) tako i težeg stepena lezija (OR= 2,44).

Naši rezultati su pokazali da su i godine započinjanja seksualnih odnosa značajan prediktor lakšeg stepena promena na ćelijama grlića materice, a takođe i značajan prediktor kolposkopski detektabilnih promena na grlicu materice (OR=0,89, odnosno OR=0,72, respektivno).

Veći broj seksualnih partnera je u našoj studiji bio povezan sa teži stepenom promena na ćelijama grlića materice.

U studiji Antić i sar., broj partnera veći ili jednak 4 je predstavljao značajan prediktor abnormalnog nalaza Pap testa (OR=5,01) (131).

U studiji koja je sprovedena u Portugalu, utvrđeno je da su pušenje, broj seksualnih partnera i upotreba oralnih kontraceptiva važni determinanti ranijeg početka teških lezija grlića materice (132).

Slično našim rezultatima i rezultati iz studije sprovedene u Pensilvaniji pokazuju da su žene aktivni pušači imale 1,7 puta veću šansu da imaju teži stepen promene lezija grlića materice (\geq CIN3+) (133).

Sve žene koje su imale pozitivan nalaz Pap testa potvrđen od strane supervizora, upućuju se na kolposkopiju i u Finskoj (63).

Podaci iz našeg istraživanja pokazuju da jedan je kolposkopski pregled bio sproveden na svakih 5,6 Pap testova. U Belgiji se u proseku na svakih 3,2 Pap pregleda, obavi jedan kolposkopski pregled (123).

Naši rezultati pokazuju da je PPV kolposkopije u odnosu na citologiju 0,64%, i da postoji visok stepen slaganja između citologije i kolposkopije (Kappa koeficijent=0,83).

Takođe, slično našem, tim iz Češke je računao i pozitivnu prediktivnu vrednost Pap testa u odnosu na pato-histologiju za uznapredovale intraepitelne lezije (*cervical intraepithelial neoplasia grade 2+*) (62).

Pato-histološki nalazi u našoj studiji su u najvećem procentu slučajeva bili u nivou L-SIL promena (2,6%) i polipa (0,7%). U studiji Bodala i saradnika malignih lezija je bilo 10% (134).

Naša studija je omogućila poređenje nalaza supervizora i patologa, kroz izračunavanje Kappa K koeficijenta (0,83). U pomenutoj studiji Bodala i saradnika rađena je i korelacija između nalaza Pap testa i histoloških rezultata, i dobijena visoko statistički značajna povezanost između ove dve vrste dijagnostičkih procedura (130), upravo slično našoj metodologiji i rezultatima.

Radi procene i plana održivosti našeg pilot SR prilagođenog za potrebe ovog istraživanja sprovedena je i SWOT/TOWS analiza. Važno je preduzeti strateško planiranje radi sagledavanja ne samo unutrašnjih karakteristika SR (njegovih snaga i slabosti), već i činilaca spoljašnjeg okruženja.

Rezultati su pokazali da je najveća snaga ovog SR – objedinjeno prikupljanje podataka, koje se ogleda u mogućnosti da na jednom mestu (u objedinjenoj bazi) budu podaci iz više zdravstvenih ustanova jednog okruga, u smislu povezivanja podataka na relaciji dom zdravlja-bolnica/klinika. Ova snaga utiče na pojednostavljenje postupaka u vođenju administracije svake ustanove posebno, jer se podaci o jednoj ženi ciljne populacije – korisnici zdravstvene zaštite u Programu OSRGM mogu videti u finalnoj bazi.

Takođe, snaga SR je i jednostavno popunjavanje naloga koji zamenjuju papirnu formu izveštaja, koja se ogleda u postupcima označavanja ponuđenih odgovora, izbora neke od opcija za odgovor ili upisa podataka u odgovarajuće polje. Softver je izgrađen i tako da se prema unosu podataka ili dijagnoza neke opcije pojavljuju kao dodatni opisi prethodno datog odgovora – sistem sam vodi korisnika u dalje korake.

Činjenica da je SR izgrađen kao *web* aplikacija je u skladu sa trenutno aktuelnim trendovima u oblasti informacionih tehnologija na našim prostorima za šta je potrebna konekcija sa internetom i elektronski uređaj (kompjuter, lap-top, tablet) preko koga se pristupa nalozima i sistemu.

Dodatno, zaštita ličnog izveštaja stručnjaka čini ovaj sistem snažnijim za još jedan stepen. Ova opcija podrazumeva da nakon unetih podataka od strane ginekologa (koji obavlja Pap pregled ili koji obavlja kolposkopiju) i supervizora, izveštaj ostaje u obliku koji mogu da pogledaju stručnjaci u narednom koraku – npr. patolog ili ginekolog, ali ne mogu da ga menjaju.

SR je konstruisan za ovo epidemiološko istraživanje, odnosno sa mogućnošću primene u okolnostima masovnog odziva žena na testiranje, te je kao njegova najveća slabost prepoznata nemogućnost da doktori (specijalisti ginekologije) u domu zdravlja ne mogu imati uvid u kompletan izveštaj o ženama koje dolaze na testiranje koji mogu i odštampati, na posebnom nalogu ili uz posebnu komandu. Za tu opciju je potrebno odobrenje glavnog „sistem-administratora”.

Sa druge strane kao mogućnosti su izdvojene opcije za rutinsko korišćenje sistema registracije poput ovog; nov način izveštavanja prema Kancelariji za skrining u IZJZS, drugim pojedincima-istraživačima ili relevantnim institucijama; postojanje zakona i potrebnog pravnog okvira za nesmetano korišćenje sistema elektronske komunikacije i sakupljanja podataka putem SR. Saradnja sa korisnicima iz zdravstvenih ustanova bi omogućila da sistem SR bude usavršen.

Nedostatak jedinstvenog zdravstvenog informacionog sistema je prepoznat kao najveća pretnja korišćenju i održivosti ovog SR jer bi podaci o ženama obolelim, operisanim, lečenim od RGM mogli biti dostupni, kao i podaci iz Programa OSRGM mogli dalje poslužiti u zdravstvenom sistemu i sistemu zdravstvenog osiguranja.

U predlozima strategija, označena strategija preživljavanja, koja je nastala tzv. „ukrštanjem” slabosti i pretnji nije preporučljiva i ne bi trebalo da se primenjuje u smislu ispitivanja održivosti SR. Ukrštanjem ovih faktora pokazalo se da uopšte nema podudarnosti, a danas se zna da je sistem registracije podataka u zdravstvenom sistemu, pa i u programu OSRGM neophodan.

Ukrštanjem faktora slabosti i mogućnosti predložene su mere za strategiju investiranja koja je jedna od predložene tri strategije koje mogu da se dobiju ukrštanjem ovih faktora (investiranja, zaobilaznja i održavanja – čekanja). Ova strategija se zasniva na tome da pokuša da smanji uticaj slabosti i poveća uticaj mogućnosti. Predlog strategije izveden ukrštanjem ova dva faktora je da se prilikom odaziva žena na testiranje, sakupljaju i u bazu unose njihove elektronske adrese, brojevi mobilnog

telefona kako bi se obavilo kompletiranje baze podataka za Skrining registar o ženama ciljane populacije. Druga aktivnost u okviru ove strategije bi bila da se uspostavi povezivanje SR ili baze podataka žena iz SR sa bazama drugih institucija. Takođe, zarad omogućavanja više tehničkih opcija u samom SR, druga strategija bi bila aplikovanje za projekat dobijanja novčane pomoći radi unapređenja SR – u saradnji sa zaposlenima u zdravstvenim ustanovama koje su uključene u program organizovanog skrininga raka grlića materice. U prilog ovoj strategiji je i strategija saradnje sa relevantnim strukturama.

Strategije predložene usled ukrštanja snaga i mogućnosti odnosno strategija komparativne prednosti pokazuju da ovde ima dosta poklapanja među faktorima i ova strategija komparativne prednosti je uvek najpovoljnija za donosiocce odluka. Iz tih razloga je ova strategija ocenjena kao najprihvatljivija i predlažemo da se izvrši.

Korišćenje SR je preporučeno od strane relevantnih struktura kako u zemlji tako u inostranstvu i ne bi trebalo da podleže dodatnim razmatranjima. Uvođenje SR bi obezbedilo objedinjeno sakupljanje podataka iz zdravstvenih ustanova primarnog, sekundarnog/tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, i uvođenje kontrole kvaliteta.

Iz ukrštanja mogućnosti i snaga proizilazi da je potrebno raditi na održivosti Programa OSRGM u Republici Srbiji uz podršku zakona i Uredbi. U tom smislu neophodni prvi koraci bi bili: prilagođavanje Uredbe u skladu sa promenom okolnosti – odnosno uvođenjem SR, ili dopune zakona za omogućavanje podrške elektronskoj komunikaciji ove vrste. Istovremeno, dodatna strategija bi bila jačanje ljudskih resursa u cilju informatičke podrške i korišćenja SR. Ovo bi doprinelo povezivanju i sa bazama nekih drugih internacionalnih centara i razvoju epidemioloških istraživanja kakva su već objavljena (135).

Strategije nastale ukrštanjem snaga i pretnji zasnivaju se na snagama organizacije koje se koriste da bi se suočile sa pretnjama iz okruženja odnosno da se u okviru projekta pokuša upravljanje svojim okruženjem sa ciljem da se transformišu izvesne pretnje u mogućnosti, radi sticanja dugoročnih prednosti. Kod ukrštanja faktora prilikom izrade ove strategije uočen je veći broj poklapanja i pozitivnih uticaja faktora koji se ukrštaju. Nijedan faktor pretnji u ukrštanju sa snagama nije pokazao da postoji negativno ukrštanje ili nepostojanje ukrštanja baš sa nijednom snagom. Tako da po svakom faktoru pretnji postoji faktor snage sa kojim ona može da se ublaži ili eliminiše.

Uticaj na donosioce odluka bi se mogao izvršiti isticanjem značaja Programa OSRGM i ostvarenih rezultata, uspostavljanje jedinstvenog ZIS, rad na donošenju akta koji bi posebno regulisao zapošljavanje novih kadrovskih profila. Dodatna strategija bi podrazumevala edukaciju kadra za održavanje i unapređenje SR.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu hibridne studije koja je podrazumevala analizu stopa incidencije i mortaliteta raka grlića materice, SWOT analizu za implementaciju i održivost skrining registra, kao i studiju preseka na osnovu podataka dobijenih iz programa OSRGM mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Potrebno je da Program OSRGM bude sproveden na nacionalnom nivou sa što većim obuhvatom i odzivom žena ciljne populacije kako bi se „prosejavanjem” – skriningom – presekao epidemiološki lanac HPV infekcije. U tu svrhu zdravstvenovaspitni rad bi bio mera kojom bi se moglo uticati na svest žena da se odazovu pozivu.

2. Skrining registar bi trebao da bude sastavni deo Programa OSRGM radi što boljeg, preciznijeg i bržeg prikupljanja podataka, kao i efikasnijeg epidemiološkog nadzora nad ovom bolesti, odnosno infekcijom HPV-om.

3. Postojanje Skrining registra doprinosi epidemiološkom nadzoru skrining programa kroz:

- preciznije/dopunjeno izveštavanje iz ustanova prema zavodima/institutima
- preciznije sagledavanje toka Programa OSRGM, po koracima i kroz indikatore
- nove procesne indikatore: npr. obuhvat/odziv po godištima, ili nekim drugim socio-demografskim karakteristikama (mestu stanovanja, ekonomskom statusu, obrazovanju, pismenosti)
- nove ishodne indikatore (broj žena određenog godišta ili drugih karakteristika sa premalignim lezijama radi pojačanja zdravstvenovaspitnih aktivnosti)
- radi dobijanja detaljnijih podataka o ženama ciljne populacije koje su došle na skrining pregled u okviru Programa OSRGM,
- kontrolu kvaliteta u Programu OSKGM (međuispitivačka tačnost, tačnost dijagnostičkih metoda PPV)
- preciznijeg praćenja epidemioloških indikatora u okviru programa OSRGM (prevalencije HPV infekcije/premalignih lezija ćelija grlića materice, incidencije RGM)
- podršku i razvoj različitim epidemiološkim istraživanjima, poređenje rezultata sa drugim epidemiološkim i statističkim izveštajima.

4. Najviše bi trebalo poraditi na zdravstvenoj edukaciji i informisanosti žena o epidemiologiji karcinoma grlića materice (sa posebnim akcentom na infekciju HPV-om, načinima prenosa, riziko faktorima) u što ranijem uzrastu (u srednjoj školi), a posebno usmereno na populaciju žena koje su aktivni pušači.

5. Povezivanje ovog sistema sa Registrom za rak bi omogućilo kompletnost, validnost i kraću pravovremenost podataka, bolje planiranje onkološke zaštite, mnoga epidemiološka istraživanja, kao i procenu efekata Programa OSRGM (Program) kroz izračunavanje senzitivnosti i specifičnosti Programa. Takođe, u Registru za rak bi mogli biti dostupni podaci i o premalignim lezijama po godištima i opštinama/okruzima.

6. Trebalo bi napraviti pilot projekat duže upotrebe SR radi povećanja uzorka, i izvođenja *follow-up* studija.

7. Trebalo bi izgraditi deo SR za povezanost sa ustanovama u kojima se obavlja lečenje žena sa otkrivenim rakom grlića materice u Programu OSRGM radi dobijanja kompletnog ishoda toka otkrivene bolesti (RGM), koji bi mogli biti predmet nekih drugih epidemioloških studija kao što su studije preživljavanja i različite druge studije praćenja (*follow-up* studije).

8. Strategija za održivost SR podrazumeva da se pored već navedenog prvog zaključka, doprinese i zakonskoj potpori korišćenja SR, potom jačanju resursa u smislu tehničke i kadrovske podrške kroz saradnju sa nadležnim institucijama u zemlji i inostranstvu.

7. LITERATURA

1. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*.2009;384(2):260–5
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [press release] Stockholm, Sweden: The Nobel Assembly at Karolinska Institutet; 2008. Oct 6, [Accessed November 20, 2009].
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html.
3. Nour NM. Cervical Cancer: A Preventable Death. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2009;2(4):240-244.
4. Al Moustafa A, Al-Awadhi R, Missaoui N et al. Human papillomaviruses-related cancers. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Jul; 10 (7): 1812-1821
5. Garcea R, Di Mario D. *The Papillomaviruses*. Springer Science and Business Media, LLC, 2007
6. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*.2010; 117(2 Suppl): S5-10
7. Jovanović T, Marković Lj. *Virusologija – udžbenik za studente medicine*. Beograd: Medicinski fakultet; 2008. str. 237.
8. Fernandes JV, Medeiros Fernandes TAA. Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis. *Human Papillomavirus and Related Diseases—from Bench to Bedside- A Clinical Perspective*, Davy Vanden Broeck. 2012;1–39
9. zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nature*. 2002;2:342–50.
10. Lačković V, Nikolić I, Todorović V. *Osnovna i oralna histologija i embriologija*. Data Status, Beograd, 2014; 278.
11. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*.2014;26:13–21.2
12. Bernard HU, Burk B, Chen Z, van Doorslaer K, Zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70–79
13. 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.
14. Walboomers JM, Jacobs M., Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12–9.
 15. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, and Burk R. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-8.
 16. Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, Sorensen P, Frisch M, Andersen P et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2000;60: 6027-32.
 17. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12: 485-90.
 18. Schiffman M, Rodriguez A, Chen Z, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer Res.* 2010; 70: 3159-69.
 19. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Solomon D, Guillen D, Alfaro M, Morales J, Hutchinson M, Katki H, Cheung L, Wacholder S, and Burk R. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 315-24.
 20. Murthy NS, Mathew A. Risk factors for pre-cancerous lesions of the cervix. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9(1): 5-14.
 21. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244-265
 22. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A, Johansson R, Bergman F, Wadell G, Angström T, Dillner J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as

- risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1332-8.
23. Stanimirović B, Grob R, Rüdlinger R. Carcinoma of the cervix uteri and risk factors. *Eur J Gynaecol Oncol*.1990;11(1):51-6.
 24. Kesić V. Grlić materice u Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 2000; 43–52.
 25. Jordan J, Singer A, Jones III H, Shafi M. *The Cervix*. Second edition.Blackwell Publishing. 2006;13-39
 26. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 2003;105(5):687-91.
 27. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, and Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359: 1093-101.
 28. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.*Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S3-1-S310.
 29. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 91:1–528.
 30. Appleby P, Beral V, Berrington dG, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609–21
 31. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjose S, Bosch X, Pawlita M et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *Burk RD, ed. PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147029. doi:10.1371/journal.pone.0147029.
 32. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 303-15.

33. Langeley F, Crompton A. The squamous epithelium of the cervix. In: Epithelial abnormalities of the cervix uteri. Springer. 1973.
34. Hellberg D, Valentin J, Nilsson S. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia. An association independent of sexual and other risk factors? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(6):625-31.
35. Coker A, Rosenberg A, McCann M, Hulka B. Active and passive cigarette smoke exposure and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1(5):349-56.
36. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, and de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202 (12): 1789-99.
37. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji. Registar za rak u Centralnoj Srbiji 2011. Izveštaj br. 15 Beograd, 2015.
38. Rosen S. et editors *Gynecologic oncology.* Springer Science and Business Media, LCC, New York, 1998:55
39. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10. Cervical Cancer Screening .World health Organization IARC Press, 2005;
40. Vlada Republike Srbije. Uredba o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice. 05 Broj: 110-6915/2013. Službeni glasnik 73/13.
41. Gledović Z, Janković S, Jarebinski M, Marković-Denić Lj, Pekmezović T i sar. *Epidemiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd 2006.*
42. Zojwalla N, Fogelman D, Neugut A. *Cancer Screening In: Legato M. Principles of gender-specific medicine. Elsevier 2004*
43. Naylor B. The century for cytopathology. *Acta Cytol.* 2000;44(5):709–25.
44. Papanicolaou G. A New Procedure for Staining Vaginal Smears. *Science, New Series,* 1942; 2469 (95):438-439.
45. Riotton, G., Christopherson, W, Lunt, R. *Cytology of the Female Genital Tract (International Histological Classification of Tumours No. 8), Geneva, World Health Organization. 1973;27-33.*

46. Richart R. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. In: Sommers S. Pathology annual. East Norwalk, CT:Appleton-Century-Crofts, 1973: 301–328
47. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287:2114–2119
48. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Acta Cytol. 2015;59(2):121-32.
49. Perišić Ž. Kolposkopska dijagnostika-videokolposkopija, Beograd, 2001.
50. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. (IFCPC) Obstet Gynecol. 2012;120(1):166-72.
51. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju Vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagostikovanje i lečenje karcinoma grlića materice. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2013.
52. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn L. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol. 2005;32 Suppl 1:S43-51.
53. Peralta-Zaragoza O, Deas J, Gómez-Cerón C, García-Suastegui W, Fierros-Zárate Gdel S, Jacobo-Herrera N. HPV-Based Screening, Triage, Treatment, and Followup Strategies in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia. Obstet Gynecol Int. 2013;(2013), Article ID:912780, doi: 10.1155/2013/912780.
54. Waxman A, Chelmow C, Lawson H, Moscicki A-B. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. Obstet Gynecol. 2012; 120(6): 1465–1471.
55. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. Dis Markers. 2007;23(4):315-30.
56. Dray M, Russell P, Dalrymple C, Wallman N, Angus G, Leong A, Carter J, Cheerala B. p16(INK4a) as a complementary marker of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix. I: Experience with squamous lesions in 189 consecutive cervical biopsies. Pathology. 2005;37(2):112-24.

57. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers*. 2007;23(4):315-30.
58. Talora C, Sgroi D, Crum C, Paolo Dotto G. Specific down-modulation of Notch1 signaling in cervical cancer cells is required for sustained HPV-E6/E7 expression and late steps of malignant transformation *Genes Dev*. 2002; 16(17): 2252–2263.
59. Kruse A, Baak J, de Bruin P, van de Goot FR, Kurten N. Relationship between the presence of oncogenic HPV DNA assessed by polymerase chain reaction and Ki-67 immunoquantitative features in cervical intraepithelial neoplasia. *J Pathol*. 2001;195(5):557-62.
60. Keating JT1, Ince T, Crum CP. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2001;8(2):83-92.
61. Anttila A, Ronco G; Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union; within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2685-708.
62. Majek O, Duškova J, Dvořák V, Beková A, Klimeš D, Blaha M, Anttila A, Dušek L. Performance indicators in a newly established organized cervical screening programme: registry-based analysis in the Czech Republic. *Eur J Cancer Prev*. 2016 Feb 22. [Epub ahead of print]-uz saglasnost autora
63. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 2000;36(17):2209-14.
64. Habbema D, de Kok I, and Brown M.. Cervical Cancer Screening in the United States and the Netherlands: A Tale of Two Countries *Milbank Q*. 2012;90(1): 5–37.
65. OECD "Screening, survival and mortality for cervical cancer", in *Health at a Glance 2011: OECD Indicators*, OECD Publishing.
http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-47-en
66. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ*. 2001,79(10): 954-962.

67. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O, Jerónimo J, Lazcano-Ponce E Cervical Cancer Screening Programs in Latin America and the Caribbean. 2008 (26), Supplement 11:L37–L48
68. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 2016-02-26.
69. Sasagawa T. Updated cervical cancer screening; human papilloma virus and Papanicolaou tests. *Rinsho Byori*. 2009;57(9):905-12.
70. Dickinson J, Stankiewicz A, Popadiuk C, Pogany L, Onysko J, Miller A. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: national data from 1932 to 2006. *BMC Public Health*. 2012;12:992.
71. Perišić Ž, Plešinac Karapandžić V, Džinić M, Zamurović M, Perišić N. Skrining karcinoma grlića materice u Srbiji. *Vojnosanit Pregl*. 2013;70(1):86–9
72. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Pravilnik o sadržaju i obimu prava na zdravstvenu zaštitu iz obaveznog zdravstvenog osiguranja i o participaciji za 2016. godinu. Službeni glasnik Republike Srbije, br. 12/2016
73. Kesić V, Jovičević-Bekić A, Vujnović M. Cervical cancer screening in Serbia. *Coll Antropol*. 2007;31 Suppl 2:31-6.
74. Evropska Unija, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Podrška uvođenju Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka u Srbiji. (Br. ugovora 2010/258-562, 09SER01 05/11/01). Dostupno na URL: <http://arhivaprojekta.skriningsrbija.rs/sr/skrining-raka-grlica-materice>
75. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening-Second edition. WHO International Agency for Research on Cancer. 2008.
76. Taylor SJ. No need for 'yes': Australian Pap smear Registers, consent and the (re-) creation of gendered identities. *Women's Studies International forum*. 2013;40:183-191

77. Macansh S The role of the New South Wales pap test register in monitoring the cervical screening process in New South Wales N S W Public Health Bull. 2001;12(4):99-102.
78. McFarlane J. A review of cervical screening monitoring, research and evaluation reports. Information Centre Ministry of Health Wellington.1994
79. Arbyn M, Van Oyen H. Cervical cancer screening in Belgium. European Journal of Cancer .2000;36:2191-7.
80. Havener L (Ed). Standards for Cancer Registries Volume III: Standards for Completeness, Quality, Analysis, and Management of Data. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries,2004:180pp
81. Anttila A, Lönnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW, von Karsa L. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries Eur J Cancer. 2015;51(2):241-51.
82. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. Coll Antropol. 2007; 31 Suppl 2:17-22.
83. Bray F, Parkin MD. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness Eur J Can 2009,45:747 – 755
84. Cancer Institute NSW. Cervical Cancer Screening in New South Wales: Annual Statistical Report 2009–2010. Sydney: Cancer Institute NSW, 2013.
85. Hansen BT, Hukkelberg SS, Haldorsen T, Eriksen T, Skare GB, Nygard M: Factors associated with non-attendance, opportunistic attendance and reminded attendance to cervical screening in an organized screening program: a cross-sectional study of 12,058 Norwegian women. BMC Public Health 2011, 11(1):264.
86. Kolozsvári LR, Langmár Z, Rurik I. Nationwide screening program for breast and cervical cancers in Hungary: special challenges, outcomes, and the role of the primary care provider. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(5):419-24.
87. Cancer Institute New South Wales Government. The NSW Cervical Screening Program and NSW Papa test Register, 2013

88. Bray F., Parkin M. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):747-55.
89. Health Act. Health (Cervical Cytology Register) Regulations 1991. Reprint 2. The regulations as at 19 February 2009. Western Australia
90. Shin H, Curado M., Ferlay J., Heanue M., Edwards B. and Storm H. Chapter 5: Comparability and quality of data In Curado M., Edwards B. Shin H, Storm H. Ferlay J., Heanue M. and Boyle P. *Cancer Incidence in Five Continence Vol. IX. IARC-WHO. Lyone, France. 2007*
91. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL, editors. *Comparability and quality control in cancer registration. (IARC technical report no. 19). Lyon: IARC (WHO) and IACR; 1994*
92. Australian Government Australian Institute of Health and Welfare, *Cervical screening in Australia 2011-2012 National Cervical screening program, Canberra, Cat. No. CAN 79*
93. Azerkan F, Sparén P, Sandin S, Tillgren P, Faxelid E, Zendejdel K. Cervical screening participation and risk among Swedish-born and immigrant women in Sweden. *Int J Cancer*. 2012 ;130(4):937-47.
94. Rajković P, Janković D, Milenković A *Developing and deploying medical information systems for Serbian public healthcare-challenges, lessons learned and guidelines Computer Science and Information Systems*. 2013; 3(10):1429-1454.
95. Republički zavod za statistiku. *Upotreba informaciono-komunikacionih tehnologija u Republici Srbiji, 2011. domaćinstva/pojedinci, preduzeća*. Beograd 2011. Dostupno na:
<http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/repository/documents/00/00/43/62/PressICT2011.pdf>
96. Republički zavod za statistiku. *Upotreba informaciono-komunikacionih tehnologija u Republici Srbiji, 2015. domaćinstva/pojedinci/preduzeća*. Beograd 2015. Dostupno na URL:
<http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/repository/documents/00/01/85/78/ICT2015s.pdf>

97. Harrison J. Strategic planning and SWOT analysis. In: Essentials of Strategic Planning in Healthcare. Health Administration Press, 2010; p. 91-97.
98. Humpfhrey A. SWOT Analysis for Management Consulting. SRI Alumni Association Newsletter.2005;7-8,14
99. Work Group for Community Health and Development The Community Tool Box. Section 14. SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats. University of Kansas, 2016.
100. Milićević V. Strategijsko poslovno planiranje: menadžment, pristup. Fakultet organizacionih nauka, Beograd. 2014:128-129
101. Filipović V. i Janićić R. Strateški marketing, Fakultet organizacionih nauka, Beograd. 2010:117
102. Wehrich H. The TOWS matrix-a tool for situational analysis Long Range Planning 1982, 15, (2):54-66.
103. Huerta M, Balicer R, Leventhal A. SWOT Analysis : Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of the Israeli Smallpox Revaccination Program. IMAJ.2003;5:42-6
104. Terzic Z, Vukasinovic Z, Bjegovic-Mikanovic V, Jovanovic V, Janicic R. SWOT analysis: the analytical method in the process of planning and its application in the development of orthopaedic hospital department. Srp Arh Celok Lek.2010;138(7-8):473-9.
105. Terzic-Supic Z, Bjegovic-Mikanovic V, Vukovic D, Santric-Milicevic M, Marinkovic J, Vasic V, Laaser U. Training hospital managers for strategic planning and management: a prospective study BMC Med Educ. 2015;15:25.
106. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for jointpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000,19:335-51.
107. Čavić Branka Održivost postojećeg sistema snabdevanja, distribucije i potrošnje lekova za lečenje tuberkuloze u Republici Srbiji. Master rad. Medicinski fakultet, Fakultet organizacionih nauka. Univerzitet u Beogradu, 2013.
108. Kalkulator za dobijanje veličine uzorka za procenu skorova na upitniku- dostupan na URL: <https://fluidsurveys.com/survey-sample-size-calculator/>

109. Vankova D, de Leeuw E: Public Health Human Capacity Building in Bulgaria – Theory and Application of SWOT Analysis. *Internet Journal of Public Health Education* 3.2001, B 18-48.
110. Kalkulator za dobijanje veličine uzorka za logističku regresiju-dostupan na: https://www.medcalc.org/manual/logistic_regression.php
111. Republički zavod za statistiku. Statistički kalendar Republike Srbije 2016, Beograd 2016. Dostupno na URL: http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/repository/documents/00/02/07/26/Statisticki_kalendar_2016.pdf
112. Hansen B, Hukkelberg S, Haldorsen T, Eriksen T, Skare G, Nygard M. Factors associated with non-attendance, opportunistic attendance and reminded attendance to cervical screening in an organized screening program: a cross-sectional study of 12,058 Norwegian women. *BMC Public Health*. 2011;11:264.
113. Radecki Breitkopf C, Pearson H. A theory-based approach to understanding follow-up of abnormal Pap tests. *J Health Psychol*. 2009;14(3):361–71.
114. Saha R, Thapa M. Correlation of cervical cytology with cervical histology. *Kathmandu Univ Med J*. 2005;3 no. 3(11):222–4.
115. De Kok IM, Van Der Aa MA, Van Ballegooijen M, Siesling S, Karim-Kos HE, Van Kemenade FJ, et al. Trends in cervical cancer in the Netherlands until 2007: Has the bottom been reached? *Int J Cancer*. 2011;128(9):2174–81.
116. Arbyn M, Antoine J, Mogi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer*. 2011;128(8):1899–907.
117. Van Der Aa M, De Kok I, Siesling S, Van Ballegooijen M, Coebergh JW. Does lowering the screening age for cervical cancer in the Netherlands make sense? *Int J Cancer*. 2008;123(6):1403–6.
118. Dickinson J, Stankiewicz A, Popadiuk C, Pogany L, Onysko J, Miller AB. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: national data from 1932 to 2006. *BMC Public Health*; 2012;12(1):992.

119. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45:2640-2648.
120. Su S, Huang J, Ho CC, Liaw YP. Evidence for cervical cancer mortality with screening program in Taiwan, 1981–2010: age-period-cohort model. *BMC Public Health* 2013, 13:13 doi:10.1186/1471-2458-13-13.
121. Anttila A, Ronco G, Clifford G et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004;91:935-941.
122. Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. *Eur J Cancer* 2000;36:2255-2259.
123. Arbyn M, Fabri V, Temmerman M, Simoens C. Attendance at cervical cancer screening and use of diagnostic and therapeutic procedures on the uterine cervix assessed from individual health insurance data (Belgium, 2002-2006). *PLoS One*. 2014;9(4):2002–6
124. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Malila N, Nieminen P. Improving cervical cancer screening attendance in Finland. *Int J Cancer* 2015;136:E677-684.
125. Januszek-Michalecka L, Nowak-Markwitz E, Banach P, Spaczynski M. Effectiveness of the National Population-Based Cervical Cancer Screening Programme in Poland—outcomes, problems and possible solutions 7 years after implementation. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20:859-864.
126. Schernck U, von Karsa L. Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 2000;36:2221-2226.
127. Wang J, Andrae B, Sundström K, Ström P, Ploner A, Elfström KM, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;352:i276.
128. Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, and Kjaer SK Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2012;21: 1949-1955.
129. Cancer Institute NSW. Cervical cancer screening in New South Wales: Annual statistical report 2010-2011. 2014;

130. Primic Zakelj M, Ivanus U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2014/2015 Zbornik predavanj, 6. izobraževalni dan programa ZORA. Brdo pri Kranju, 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2015. Available at: <http://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/6-izobrazevalni-dan-programa-zora/prispevki-iz-zbornika-6-izobrazevalnega-dne-programa-zora/>
131. Antic L, Vukovic D, Vasiljevic M, Antic D, Aleksopoulos H. Differences in risk factors for cervical dysplasia with the applied diagnostic method in Serbia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6697-701.
132. Matos A, Moutinho J, Pinto D, Medeiros R. The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population. *Eur J Cancer Prev.* 2005;14(5):485-91.
133. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1165-70.
134. Bodal VK, Brar RK, Bal MS. Correlation of Pap Smear with Histopathological Findings in *Global Journal of Medical research (E)*.2014;14(4):19-23
135. Van Der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JWW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer.* 2008;122(8):1854–8

Skraćenice

ACA	– Adenokarcinom
AGC-NOS	– Atipične žlezdane ćelije, neodređenog značaja
AIS	– Endocervikalni adenokarcinom <i>in situ</i>
APC/GPP	– Godišnja procentualna promena (trenda)
ASCUS	– Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja
ASCH	– Atipične skvamozne ćelije, ne može se isključiti H SIL
DZ	– Dom zdravlja
IZJZS	– Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”
L-SIL	– Skvamozna intraepitelna lezija niskog gradusa
H-SIL	– Skvamozne intraepitelne lezije visokog gradusa
HPV	– Humani Papilloma Virus
OSRGM	– organizovani skrining raka grlića materice
Pap test	– Papanikolau test
PGPP	– Prosečna godišnja procentualna promena (trenda)
RGM	– Rak grlića materice
SCC	– Karcinom skvamoznih ćelija
SR	– Skrining registar
SSI	– Standardizovane stope incidencije
SSM	– Standardizovane stope mortaliteta
SWOT	– Akronim od engleskih reči: Strengths – prim. prev.snage, Weaknesses – prim. prev.slabosti, Opportunities – prim. prev.mogućnosti (šanse, prilike), Threats – prim. prev.prepreke, pretnje (opasnosti), što bi u prevodu na srpski jezik dalo akronim-SSMP analiza
„VIA“	– Posmatranje promena na površini grlića materice nakon premazivanja površine grlića 3-5% sirćetnom kiselinom
USS	– Uzrasno-specifične stope
ZIS	– Zdravstveni informacioni sistem

Prilog 1. Upitnik za procenu značaja faktora u okviru svakog činioca SWOT analize

Upitnik

Molimo Vas da na sledeća pitanja odgovorite zaokruživanjem ili upisivanjem odgovora.

1. Pol: muški ženski

2. Godine starosti: _____

3. Naziv institucije/ustanove u kojoj ste zaposleni

4. Naziv sektora u kome radite

4. Koliko dugo radite u navedenoj instituciji/ustanovi u godinama

<1	1-5	5-10	10-15	15-20	>20
----	-----	------	-------	-------	-----

5. Stepen stručne spreme _____

6. Pozicija _____

7. Godine radnog staža _____

8. Da li Ste već ranije koristili sličan program/registar? Da Ne

Sledeći deo ovog upitnika se odnosi na analizu 4 činioca: “Snage”, “Slabosti”, “Mogućnosti” i “Prepreke” za uvođenje skrining registra u vidu pilot projekta za program organizovanog skrininga karcinoma grlića materice. U okviru svake kategorije nalazi se pobrojano više faktora koje trebate oceniti označavanjem broja od jedan do pet, pri čemu broj 1 predstavlja najlošiju, a broj 5 najbolju ocenu činioca. Na kraju svake kategorije imate prostor da upišete svoj predlog o mogućim “Snagama”, “Slabostima”, “Mogućnostima” i “Preprekama” i da ih ocenite, takođe na skali od 1 do 5.

SNAGE:

1. Skrining registar je napravljen kao web aplikacija. Za razliku od programa koji zahtevaju instalaciju na računaru, za ovaj program je potreban samo internet, web pretraživač i uređaj sa koga se pristupa internetu. Tako je pristup aplikaciji olakšan i pojednostavljen sa bilo koje lokacije ukoliko su ispunjeni navedeni uslovi.

Ocenite snagu: „Web aplikacija” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. Ocenite snagu: „Sistem poseduje zaštitu: mreža je zaštićena, zaštićeni su podaci, zaštićeni su nalozi (korisničko ime i lozinka) za svakog ovlašćenog zdravstvenog radnika iz zdravstvenih ustanova uključenih u program organizovanog skrininga karcinoma grlića materice (POSKGM)” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. Nakon izjašnjavanja o konačnoj dijagnozi-stručnjak koji je obavio pregled (bilo ginekolog, bilo patolog) „zaključava” svoj izveštaj klikom na određeno „dugme”, tako da ne postoji mogućnost izmene tog izveštaja od strane drugog lica, već samo uvid u isti.

Ocenite snagu: „Nepostojanje mogućnosti izmene izveštaja stručnjaka nakon postavljene dijagnoze” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. Međusobna povezanost stručnjaka (ginekologa, biologa, patologa) postignuta je kroz mogućnost uvida u izveštaj koji dobijen/nastao u okviru određenog prethodnog koraka koji je korisnica zdravstvene zaštite prošla u POSKGM.

Ocenite snagu ovog činioca: „Međusobna povezanost stručnjaka (ginekologa, biologa, patologa)“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. Prikupljanje podataka iz svih koraka koje korisnica zdravstvene zaštite u programu organizovanog skrininga KGM prolazi od prijema do postavljanja konačne dijagnoze je sada pojednostavljeno. Podaci se objedinjuju na jednom mestu u posebnoj bazi za te namene opredeljenoj.

Ocenite snagu ovog činioca: „Objedinjeno prikupljanje podataka o korisnicama zdravstvene zaštite u programu organizovanog skrininga karcinoma grlića materice” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. Popunjavanje i korišćenje naloga u skrining registru je jednostavno-treba upisati podatak u određeno polje, označiti mesto pored ponuđenog odgovora ili izabrati između više opcija, a postoji i mesto za narativni izveštaj, napomenu ili crtež na nalogu za kolposkopski pregled.

Ocenite snagu: „Jednostavno popunjavanje i korišćenje naloga u skrining registru” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. Kreirana je mogućnost statističke analize podataka od strane samog programa (posebna mogućnost skrining registra)-da bi se mogli pratiti procesni, ishodni i epidemiološki indikatori.

Ocenite snagu „Statistička analiza podataka od strane programa” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. Prema Uredbi o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice (Sl.gl.RS br.73/13) obaveza citološke laboratorije je da čuva pločice Pap razmaza u trajanju od pet godina. U ovom skrining registru postoji mogućnost da se fotografija pločica (ukoliko se načini na mikroskopu sa kamerom) kao i fotografija kolposkopskih nalaza (ukoliko se načini na videokolposkopu) sačuva. Time se olakšava čuvanje vizuelnih dokaza bez obezbeđivanja posebnog prostora i opreme za tu namenu.

Ocenite snagu „Ušteda materijalnih resursa” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. U izgradnji i ispitivanju skrining registra učestvovao je multidisciplinarni tim (stručnjaci iz oblasti informatike, medicine-stručnjaci različitih oblasti: epidemiologije, ginekologije, statistike) ,

Ocenite snagu: „Stručan i multidisciplinarni kadar u timu za izgradnju i korišćenje skrining registra” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju snagu, a ocena 5 najveću snagu.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

SLABOSTI:

1. Ovaj skrining registar je dizajniran za potrebe deskriptivno-epidemiološke studije (određivanje nezavisnih prediktora različitih stadijuma promena na ćelijama grlića materice između demografskih karakteristika i pojedinih anamnestičkih podataka, slaganje citoloških i histoloških nalaza..). Prema dizajnu ne postoji mogućnost uvida i štampanja kompletnog izveštaja (sumarizovani koraci) za pojedinačnu ženu od bilo kog zdravstvenog radnika osim glavnog administratora i istraživača.

Ocenite slabost „Nemogućnost uvida i štampanja kompletnog izveštaja stručnjaka” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju slabost, a ocena 5 najveću slabost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. Ovaj skrining registar nije povezan sa ažuriranim bazama podataka (ime i prezime, adresa, kontakt telefon) žena ciljne populacije (starosti 25-64 godina) na teritoriji Republike Srbije koji bi poslužili za pozivanje/ponovno pozivanje žena na organizovani skrining KGM.

Ocenite ovu slabost na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju slabost, a ocena 5 najveću slabost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. Povezanost sa bazama ustanova u kojima se obavlja lečenje, bi omogućila kompletnije praćenje žene u odnosu na dosadašnje (do postavljanja P-H dijagnoze na osnovu biopsije).

Ocenite slabost: „Nepostojanje povezanosti sa bazama podataka ustanova sekundarne i tercijarne zaštite u kojima se obavlja lečenje“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju slabost, a ocena 5 najveću slabost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. Trajanje istraživanja za koje je korišćen skrining registar je bilo ograničeno
Ocenite slabost: „Ograničeno vreme trajanja istraživanja tj. korišćenja skining registra” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju slabost, a ocena 5 najveću slabost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. Ovaj projekat je sproveden bez finansijskih nadoknada i drugih resursa za učesnike (zdravstvene radnike, informatičare). Rad je isključivo bio na volonterskoj osnovi, dizajn i još neke druge tehničke karakteristike skrining registra (pilot verzije) bi se mogle dodatno izgraditi.
Ocenite slabost “Sprovođenje projekta bez finansijskih i drugih resursa” na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju slabost, a ocena 5 najveću slabost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

MOGUĆNOSTI:

1. Mogućnost iz spoljašnjeg okruženja je podrška Ministarstva zdravlja, Zavoda/Instituta, i ostalih stručnih tela, kao i zdravstvenih ustanova u kojima se sprovodi POSKGM za implementiranje i rutinsku upotrebu ovog softvera-skrining registra u zdravstvenim ustanovama u kojima se sprovodi POSKGM.

Ocenite ovu mogućnost „Rutinska primena skrining registra u svakodnevnom radu“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju mogućnost, a ocena 5 najveću mogućnost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. Baza podataka koja se formira prilikom upotrebe skrining registra sadrži objedinjene podatke o ženama- korisnicama zdravstvene zaštite koje učestvuju u POSKGM. Ti podaci se mogu koristiti za sačinjavanje izveštaja, analizu, praćenje korisnica zdravstvene zaštite, kontrolu kvaliteta na obuhvatniji i nov način u POSKGM.

Ocenite mogućnost „Nov način izveštavanja, opsežnije analize, bolje praćenje korisnica zdravstvene zaštite, kontrola kvaliteta“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju mogućnost, a ocena 5 najveću mogućnost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. Zakonska regulativa („Uredba o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice“ i postojeći Zakoni koji se odnose na informacione tehnologije: Zakon o elektronskom dokumentu, Zakon o elektronskim komunikacijama) putem adekvatnih odredbi bi predstavljala mogućnost za korišćenje i dalje usavršavanje skrining registra.

Ocenite ovu mogućnost „Zakonska regulativa“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju mogućnost, a ocena 5 najveću mogućnost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. Nezaobilaznu mogućnost za unapređivanje i korišćenje skrining registra predstavljaju Internacionalni centri, udruženja i statističke institucije u drugim zemljama. Povezivanje sa ovim centrima putem rezultata iz skrining registra doprinelo bi uključivanju u međunarodna ili multicentrična istraživanja po pitanju praćenja programa organizovanog skrininga i statistike vezane za KGM.

Ocenite ovu mogućnost na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju mogućnost, a ocena 5 najveću mogućnost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. Projekti, fondacije/fondovi predstavljaju mogućnost za obezbeđivanje finansijskih sredstava za dalji razvoj skrining registra.

Ocenite ovu mogućnost na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju mogućnost, a ocena 5 najveću mogućnost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. Kako je svaki informacioni sistem podložan promenama u strukturi, funkcijama i opcijama tek nakon njegovog korišćenja izvesno vreme, nije isključena mogućnost unapređenja skrining registra, na osnovu sugestija medicinskih profesionalaca, zdravstvenih radnika ili stručnjaka za informacione tehnologije-korisnika iz ustanova uključenih u pilot projekat.

Ocenite ovu mogućnost „Sugestije korisnika skrining registra-radi usavršavanja ovog softvera“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju mogućnost, a ocena 5 najveću mogućnost.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

PREPREKE:

1. Tehnička opremljenost zdravstvenih ustanova može biti neadekvatna-za svakog individualnog zdravstvenog radnika. To je prepreka korišćenju skrining registra na radnom mestu (nedostatak računara povezanih na internet na radnim mestima zdravstvenih radnika).

Ocenite ovu prepreku na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju prepreku, a ocena 5 najveću prepreku.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. Prepreka za korišćenje skrining registra, može biti slab protok interneta.

Ocenite ovu prepreku na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju prepreku, a ocena 5 najveću prepreku.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. Preopterećenost zdravstvenih kadrova tekućim obavezama u sistemu zdravstvene zaštite, ili nedostatak iskustva u radu sa sličnim programima ili dizajn samog skrining registra (u smislu preglednosti, vremena za popunjavanje, ponuđenih opcija..) može usloviti nemotivisanost kadra za korišćenje skrining registra.

Ocenite prepreku „Nemotivisanost zdravstvenog osoblja za korišćenje skrining registra“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju prepreku, a ocena 5 najveću prepreku.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. Otežano povezivanje ovog softvera sa postojećim informacionim sistemom zdravstvene ustanove može biti prepreka za prihvatanje i korišćenje skrining registra.

Ocenite ovu prepreku na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju prepreku, a ocena 5 najveću prepreku.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. Kadrovska obezbeđenost zdravstvenih ustanova može biti neadekvatna za potrebe korišćenja i vođenja skrining registra (u smislu odvojenih uloga-na pr.za administrativnog radnika). Prema Pravilniku o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene službe ("Sl. glasnik RS", br. 43/2006, 112/2009, 50/2010, 79/2011, 10/2012 - dr. pravilnik, 119/2012 - dr. pravilnik i 22/2013) treba obezbediti dovoljan broj medicinskog i nemedicinskog kadra (informatičara, stručnjaka za mrežu).

Ocenite prepreku „Nedostatak medicinskog i nemedicinskog kadra - informatičara potrebnih za održavanje i rad na unapređenju skrining registra“ na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju prepreku, a ocena 5 najveću prepreku.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. Jedna od prepreka implementaciji ovog skrining registra mogu biti potencijalni konkurenti, pojava tehnološki naprednijih sistema.

Ocenite ovu prepreku na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju prepreku, a ocena 5 najveću prepreku.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. Nepostojanje jedinstvenog zdravstvenog informacionog sistema na nivou Republike Srbije je prepreka za ovaj skrining registar zbog dobijanja podataka o promenama u zdravstvenom stanju žena ciljne populacije i povezivanja sa bazom za pozivanje žena ciljne populacije.

Ocenite ovu prepreku na skali od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava najmanju prepreku, a ocena 5 najveću prepreku.

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Biografija autora

Tamara Naumović je rođena 12.12.1982. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu je upisala 2001. godine, a završila 2007. sa prosečnom ocenom 9,92 na studijama.

Na četvrtoj godini redovnih studija dobila je Zahvalnicu dekana Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, za postignut izuzetan uspeh na studijama. Iste godine je učestvovala na naučnoj razmeni studenata medicine u trajanju od mesec dana koja je podrazumevala uključenje na projekat „Mehanizam egzocitoze u neuronima” na odseku neurofiziologije, odeljenja za eksperimentalnu medicinu Medicinskog fakulteta u Đenovi u Italiji. Kao student je bila autor u dva istraživačka rada „Parametri oksidativnog stresa kod pacijenata sa glomerulo-nefritisom” koji je predstavljen na 46. Kongresu studenata medicine i stomatologije u Kotoru, 2005. godine i za koji je dobila nagradu za najbolju prezentaciju, i „Metabolizam arginina u nefrotoksičnosti merkuri - hlorida” za 47. Savezni kongres studenata medicinskih nauka Srbije i Crne Gore.

U toku studija bila je stipendista Ministarstva prosvete i sporta Republike Srbije, Fonda za mlade talente, Eurobank EFG banke u okviru projekta „Investiramo u evropske vrednosti” za studente završnih godina državnih fakulteta „za ostvarene inzvalredne rezultate tokom studija”.

Od decembra 2010. godine do maja 2013.godine je bila zaposlena kao saradnik u nastavi na Institutu za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a od maja 2013. godine radi u Kancelariji za skrining raka u Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”.

Učestvovala je na više projekata kao saradnik i istraživač, od kojih se izdvajaju: međunarodni i međuuniverzitetski TEMPUS-MAS projekat: „Master program – Primenjena statistika” u okviru kojeg je imala predavanje u centru za istraživačku delatnost u zadužbini Ilije M. Kolarca, i projekat Globalnog fonda za borbu protiv side, tuberkuloze i malarije „Istraživanja među populacijama pod povećanim rizikom od HIV-a i među osobama koje žive sa HIV-om” kao saradnik u timu za statistiku za dva istraživanja:

1. Stavovi, znanje i rizično ponašanje mladih smeštenih u institucije za decu bez roditeljskog staranja u Srbiji

2. Istraživanje rizičnih oblika ponašanja i faktora rizika za HIV i druge polno prenosive infekcije među osobama na izdržavanju krivičnih sankcija.

Doktorske studije iz epidemiologije je upisala školske 2008/2009. godine.

Do sada je bila autor i koautor dva rada objavljenih *in extenso* u *Current Contents* (M 23), koautor jednog rada objavljenog *in extenso* u *Medline*, i koautor jednog rada objavljenog *in extenso* u neindeksiranom domaćem časopisu.

Učestvovala je dva puta na međunarodnom kongresu i na jednom domaćem stručnom skupu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Tamara Naumović _____

broj upisa _____ 08-DS-EP-13 _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Skrining registar u organizovanom skriningu raka grlića materice u Republici Srbiji“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.07.2016.godine

Tamara Naumović

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Tamara Naumović

Broj upisa 08-DS-EP-13

Studijski program Epidemilogija

Naslov rada „Skrining registar u organizovanom skriningu raka grlića materice u Republici Srbiji“

Mentor Prof.dr Živko Perišić

Potpisani Tamara Naumović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.07.2016.godine

Tamara Naumović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Skrining registar u organizovanom skriningu raka grlića materice u Republici Srbiji“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.07.2016.godine

Milica Heyduk