

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ljiljana G. Antić

**Značaj određivanja indeksa rizičnog
ponašanja za obolevanje od karcinoma
grlića materice**

Doktorska disertacija

Beograd, 2014.

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ljiljana G. Antić

**Značaj određivanja indeksa rizičnog
ponašanja za obolevanje od karcinoma grlića
materice**

Doktorska disertacija

Beograd, 2014.

UNIVERSITY OF BELGRADE

Faculty of Medicine

Ljiljana G. Antić

**The significance of risk behaviour index for
cervical carcinoma**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

Mentor: redovni profesor, prof. dr Dejana Vuković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor: redovni profesor, prof. dr Mladenko Vasiljević, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. prof. dr Vesna Bjegović Mikanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

2. prof. dr Lidija Tasić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

3. prof. dr Slađana Jović Babić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

Mojoj mentorki, profesorki Dejeni Vuković i komentoru, profesoru Mladenu Vasiljević dugujem najveću zahvalnost za nesebičnu pomoć i podršku u izradi ovog rada.

Docentkinji Bosiljki Đikanović se iskreno zahvaljujem na pomoći i podršci koju mi je pružila pri izradi radova iz oblasti cervikalnog karcinoma.

Zahvalnost dugujem rukovodiocu i šefu službe za zdravstvenu zaštitu žena u Domu zdravlja u Kraljevu, dr med. Tanji Andjelković, svim kolegama ginekolozima u službi, kao i glavnoj sestri, Biljani Vukomanović, koji su mi pružili veliku pomoć i podršku u prikupljanju podataka.

Veliku zahvalnost dugujem i rukovodiocu i šefu službe za zdravstvenu zaštitu žena u Domu zdravlja Vračar, dr med. Valentini Stefanović Radunović, za veliku pomoć i podršku u prikupljanju podataka.

.

Posebnu zahvalnost dugujem mojoj porodici i prijateljima, koji su sve vreme bili uz mene.

*Ovaj rad sa zahvalnošću i ljubavlju posvećujem
mojoj Eni*

Značaj određivanja indeksa rizičnog ponašanja za obolevanje od karcinoma grlića materice

SAŽETAK

Uvod: Zbog visokih stopa incidencije i mortaliteta, rak grlića materice predstavlja značajan problem javnog zdravstva kako u našoj zemlji, tako i u svetu. Srbija je jedna od zemalja sa najvišim stopama incidencije i mortaliteta u Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi. Uprkos dosadašnjim naporima i pilot projekatima, organizovanim skriningom za rak grlića materice nije obuhvaćena velika populacija žena. Istraživanja su pokazala da brojni faktori značajno povećavaju rizik za rak grlića materice, a ovi rezultati mogu da pomognu zdravstvenim profesionalcima da se fokusiraju na preventivne aktivnosti. Faktori koji se odnose na seksualno ponašanje, kao što su broj seksualnih partnera u toku života, seksualna aktivnost u ranom uzrastu i pozitivna anamneza seksualno prenosivih bolesti (SPB) su povezani sa povećanim rizikom za karcinom grlića materice. Pored rizičnog seksualnog ponašanja, značajni faktori za nastanak raka grlića materice su i multiparitet, pušenje, primena oralnih kontraceptiva i niži obrazovni nivo. Uprkos brojnim studijama koje su procenjivale individualne faktore rizika za razvoj karcinoma grlića materice, samo nekoliko studija se odnosi na izračunavanje kompozitnog indeksa rizika.

Cilj istraživanja je konstruisanje i validacija indeksa rizičnog ponašanja za predviđanje abnormalnog nalaza PAPA testa korišćenjem demografskih i seksualnih faktora ponašanja žena.

Metod: Istraživanje je urađeno po tipu anamneastičke studije (case-control), a abnormalan nalaz PAPA testa je korišćen za procenu rizika od raka grlića materice. Ispitivanu populaciju čine žene koje su dolazile u službu za zdravstvenu zaštitu žena u dva doma zdravlja (Kraljevo i Vračar). Sve žene su posetile službu za zdravstvenu zaštitu žena u periodu od 1.1.2013-31.3.2013.godine i omogućen je uvid u njihovu medicinsku dokumentaciju (zdravstveni karton).

Ukupan broj žena starosti od 18 do 69 godina čiji su podaci analizirani je 525. Sve žene su obaveštene usmeno kao i u formi informisanog pristanka i dobijena je njihova pismena saglasnost.

Od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu (br. 29/1-15), dobijena je saglasnost za istraživanje.

Podaci su dobijeni pomoću upitnika, posebno konstruisanog za ovo istraživanje i prethodno testiranog, kao i podaci iz medicinske dokumentacije. Podaci vezani za socio-demografske karakteristike i ponašanje ispitanica, dobijeni su pomoću upitnika, a podaci koji se odnose na primenu preventivnih mera, dobijeni su iz upitnika i od ginekologa iz medicinske dokumentacije (zdravstveni karton pacijentkinje). Za abnormalan nalaz PAPA testa, uzeti su PAPA nalazi III, IV i V grupe. Za konstrukciju indeksa rizika za obolevanje od karcinoma grlića materice, od ukupno 525 ispitanica koje su učestvovala u istraživanju, njih 350 je izabrano po tipu slučajnog uzorka i dobijeni podaci čine skup podataka indeksa rizika. Podaci dobijeni od preostalih 175 ispitanica su korišćeni za proveru podataka skupa. Deterministički model je konstruisan da ispita povezanost svakog faktora rizika sa abnormalnim PAPA testom, uz kontrolu svih ostalih faktora rizika. Faktori rizika koji su pokazali visoku statističku značajnost, uključeni su u finalni model logističke regresije. Za svaki statistički značajan faktor, u

finalnom modelu su određeni težinski koeficijenti. Težinski faktori su izračunati na osnovu koeficijenta regresije. Ukupan indeks rizika izračunat je sabiranjem ponderisanih faktora rizika za svaku ispitanicu. Izračunati su osetljivost i specifičnost i konstruisana je ROC kriva za identifikaciju optimalne granične vrednosti (cut-off point).

Rezultati: Modelom multivarijantne analize identifikovana su četiri faktora rizika u odnosu na abnormalan nalaz PAPA testa (tri i više porođaja, više od 4 seksualna partnera tokom života, pozitivna anamneza SPB i prvi seksualni odnos pre 18. godine). Uzimajući u obzir ova četiri faktora, bilo je moguće predvideti abnormalan nalaz PAPA testa u validaciji podataka sa ukupnom tačnošću od 0,926. Vrednost indeksa od 28.5 ili iznad je tačka od koje je bio značajno veći rizik od abnormalnog nalaza PAPA testa. Kombinacija rane seksualne aktivnosti sa bilo kojim drugim identifikovanim faktorom rizika, ili više od četiri seksualna partnera tokom života u kombinaciji sa ličnom istorijom SPB, predstavlja veći rizik za abnormalan nalaz PAPA testa.

Zaključak: Značaj kreiranog indeksa je u tome što je jednostavan za primenu, sastoji se samo od četiri elementa, može se primeniti da se identifikuju žene sa visokim rizikom za abnormalan nalaz PAPA testa, koje bi se uključile u dodatne dijagnostičke procedure. To može biti od posebne važnosti u zemljama u razvoju, gde značajan procenat žena nije obuhvaćen skriningom za rak grlića materice, naročito u seoskim sredinama. Korišćenje indeksa za procenu potencijalnog rizika za rak grlića materice može da posluži za identifikaciju pojedinaca, kao i grupe stanovništva sa povećanim rizikom, da se fokusiraju obrazovni naporu u cilju stimulisanja žena sa povećanim rizikom za promenu ponašanja i redovne kontrole PAPA testa. Praktična primena indeksa bi bila u službi primarne zdravstvene zaštite, da se identifikuju žene sa

povećanim rizikom za rak grlića materice, što može biti značajno za zdravstveno obrazovanje, skrining preporuke kao i buduća istraživanja.

Ključne reči: rak grlića materice, rizično seksualno ponašanje, multiparitet, socio-demografski faktori, oralna kontracepcija, PAPA test, skrining, indeks rizika, Srbija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Javno zdravlje

The significance of risk behaviour index for cervical carcinoma

Abstract

Introduction: Due to high incidence and mortality rates, cervical cancer represents significant public health problem around the world. Serbia is one of the countries with highest incidence and mortality rates in Central and South Eastern Europe. Despite some efforts and pilot projects, organized screening for cervical cancer failed to cover significant proportion of women. Evidence from research showed that some factors significantly increase risk for cervical cancer, and these findings could help health professionals to focus preventive efforts. Sexual behaviors such as number of lifetime sexual partners, becoming sexually active at early age, history of sexually transmitted diseases (STD) were consistently found to be associated with increased risk for cervical carcinoma. Along with sexual behavior, some other characteristics proved to be significant for the occurrence of cervical cancer, such as multiparity, smoking, use of oral contraceptives and lower educational status.

Despite wide range of studies assessing individual risk factors associated with cervical carcinoma, only few studies attempting to calculate composite risk index could be identified.

Our **aim** was to create and assess validity of index for prediction of abnormal Pap test using both demographic and sexual behavior characteristics of women.

Method: The research was done by type anamnestic studies (case-control), and an abnormal Pap test is used to assess the risk of cervical cancer. The study population was drawn from the patients attending departments for women's health in two primary health care centers in Serbia (Kraljevo and Vracar). All women who visited

department for women health during three month period (1.1.2013-31.3.2013) were selected and their medical records were reviewed for eligibility. Total number of enrolled patients aged 18 to 69 years, was 525. All women were informed about the study and signed consent to participate.

Ethical committee of the Faculty of Medicine, University of Belgrade has approved the study (Decision number 29/1-15).

Data were obtained using specially designed and pretested questionnaire, as well as patient's medical records. Data regarding socio-demographic characteristics of patients and their behavior was obtained using questionnaire. Data regarding Pap test results were taken from medical records and filled in by the gynaecologist and using questionnaire. As abnormal Pap test results we considered grade III, IV and V.

Out of 525 respondents 350 were randomly selected and data obtained from them were used as index creation dataset. Data obtained from the remaining 175 were used as index validation data set.

The model was constructed to determine association of each risk factor with abnormal Pap test, while controlling for all other factors. Risk factors found to be significantly associated were included in the final model of logistic regression. Significant factors in final model were then allotted weights. The weight for factor was calculated based on regression coefficient in the final model. Total index score was calculated by adding weighted risk factors for each respondent. Sensitivity and specificity of the index were calculated and Receiver Operating Curve was constructed and used to identify cut-off point.

Results: In the final model four factors were extracted representing the main contributors associated with the abnormal Pap test: multiparity, more than 4 lifetime

sexual partners, personal history of STD and having had first sexual intercourse before age of 18. Taking into account these four factors it was possible to predict abnormal Pap test in the validation dataset with the overall accuracy of 0.926. The value of index of 28.5 or above was the point from which there was significantly higher risk of abnormal Pap test. Combination of having had first intercourse before age of 18 with any other risk factor, or having more than four lifetime sexual partners combined with a personal history of STD renders a woman at higher risk of having abnormal Pap test.

Conclusion: The advantage of such scoring system is that it is consisting of only four elements, so could be applied to identify women with high risk for cervical cancer that would be referred for further examination. It could be especially important in developing countries where significant proportion of women is not covered with screening for cervical cancer, particularly in rural areas. Using the index to assess potential risk for cervical cancer could serve to identify individuals as well as population groups with increased risk, and focus educational efforts in order to stimulate those with increased risk to modify behavior and undertake Pap test regularly. Practical application of the index would be serve primary health care workers to identify women with increased risk for cervical cancer, which could be significant for health education, screening recommendation and future research.

Key words: cervical cancer, risky sexual behavior, multiparity, socio-demographic factors, oral contraceptives, Pap test, screening, index score, Serbia

Scientific field: Medicine
Scientific discipline: Public Health

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE | 3 |
| 2.1. Epidemiologija karcinoma grlića materice u svetu | 3 |
| 2.2. Epidemiologija karcinoma grlića materice u Srbiji | 4 |
| 3. ETIOLOGIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE | 5 |
| 3.1. Faktori rizika za karcinom grlića materice koji se odnose na ponašanje | 8 |
| 3.1.1. Početak seksualne aktivnosti | 8 |
| 3.1.2. Broj seksualnih partnera.. | 8 |
| 3.1.3. Seksualno prenosive bolesti | 8 |
| 3.1.3.1. Hlamidija trachomatis | 9 |
| 3.1.3.2. Bakterijska vaginoza | 9 |
| 3.1.3.3. Virus humane imunodeficijencije (HIV) | 9 |
| 3.1.3.4. Herpes virusi (HSV)..... | 10 |
| 3.2. Genetski faktori | 11 |
| 3.3. Socio-demografski faktori | 11 |
| 3.3.1. Godine života | 11 |
| 3.3.2. Nivo obrazovanja..... | 11 |
| 3.3.3. Socioekonomski status | 11 |
| 3.3.4. Pušenje..... | 12 |
| 3.3.5. Nutritivni faktori | 12 |
| 3.4. Faktori rizika koji se odnose na planiranje porodice | 13 |
| 3.4.1. Broj porođaja | 13 |
| 3.4.2. Broj abortusa | 13 |
| 3.4.3. Abortusi i porođaji u adolescenciji | 13 |
| 3.4.4. Kondom | 14 |
| 3.4.5. Oralna kontracepcija (OK) | 14 |
| 3.5. Faktori zdravstvene zaštite | 15 |
| 4. PREVENCIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE | 15 |
| 4.1. Primarna prevencija | 16 |
| 4.2. Sekundarna prevencija – skrining | 18 |
| 4.2.1. Organizacija skrininga karcinoma grlića materice..... | 19 |
| 4.2.1.1. Organizacija skrininga karcinoma grlića materice u svetu | 20 |
| 4.2.1.2. Organizacija skrininga karcinoma grlića materice u Srbiji..... | 21 |
| 4.2.2. Barijere za sprovođenje skrining programa..... | 22 |
| 4.2.3. Ciljna populacija za skrining..... | 24 |
| 4.2.4. Skrining interval za karcinom grlića materice..... | 25 |
| 4.2.5. Metode skrininga karcinoma grlića materice | 27 |
| 4.2.5.1. Vizuelne metode skrininga..... | 28 |
| 4.2.5.2. Papanikolau test (PAPA test)..... | 31 |
| 4.2.5.3. Citologija na tečnoj podlozi..... | 31 |
| 4.2.5.4. HPV tipizacija | 32 |
| 4.2.6. Efikasnost skrining metoda..... | 33 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 5. | DIJAGNOSTIKA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE..... | 36 |
| 5.1. | Biopsija grlića materice | 36 |
| 5.2. | Endocervikalna kiretaža (ECC)..... | 37 |
| 5.3. | Dijagnostička ekscizija | 37 |
| 6. | INDEKSI RIZIKA ZA KARCINOM GRLIĆA MATERICE..... | 38 |
| 7. | CILJEVI RADA..... | 41 |
| 7.1. | Ciljevi..... | 41 |
| 7.2. | Hipoteze..... | 41 |
| 8. | METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA..... | 42 |
| 8.1. | Dizajn studije..... | 42 |
| 8.2. | Tumačenje nalaza PAPA testa..... | 42 |
| 8.3. | Uzoračka populacija..... | 46 |
| 8.4. | Instrument istraživanja | 47 |
| 8.5. | Statistička obrada podataka | 50 |
| 9. | REZULTATI ISTRAŽIVANJA | 53 |
| 9.1. | Stopa datih odgovora ispitanica | 53 |
| 9.2. | Socijalno demografske karakteristike ispitanica..... | 54 |
| 9.3. | Seksualno ponašanje ispitanica..... | 57 |
| 9.4. | Metode za rano otkrivanje karcinoma grlića materice..... | 61 |
| 9.5. | Nalaz PAPA testa u odnosu na socio-demografske karakteristike ispitanica.... | 64 |
| 9.6. | Nalaz PAPA testa u odnosu na seksualno ponašanje ispitanica | 66 |
| 9.7. | Nalaz PAPA testa u odnosu na metode za rano otkrivanje karcinoma grlića materice | 71 |
| 9.8. | Modeli univarijantne logističke regresije za abnormalan nalaz PAPA testa ... | 73 |
| 9.9. | Modeli multivarijantne logističke regresije za abnormalan nalaz PAPA testa.. | 82 |
| 9.10. | Konstrukcija indeksa rizika | 86 |
| 10. | DISKUSIJA..... | 92 |
| 10.1. | Karakteristike ispitivane populacije..... | 92 |
| 10.2. | Prednosti i ograničenja studije..... | 106 |
| 10.2.1. | Prednosti studije..... | 106 |
| 10.2.2. | Ograničenja studije..... | 108 |
| 10.3. | Značaj studije | 108 |
| 11. | ZAKLJUČAK..... | 110 |
| 11.1. | Buduća istraživanja | 111 |
| 12. | LITERATURA | 113 |

1. UVOD

U 2012.godini u svetu je dijagnostikovano 14,1 miliona novih slučajeva obolelih od malignih obolenja i 8,2 miliona smrtnih slučajeva, u poređenju sa 12,7 miliona novoobolelih i 7,6 miliona umrlih u 2008.godini. [1] Stoga u 21. veku, prevencija i tretman karcinoma postaju najveći izazov za sistem zdravstvene zaštite u svim zemljama sveta. Prevencija malignih bolesti ima ogroman javno-zdravstveni potencijal i predstavlja najefikasniji pristup kontroli malignih bolesti. Primarni problemi javnog zdravlja su: primarna prevencija, odnosno prevencija nastanka malignih obolenja, kao i sekundarna prevencija, odnosno rana dijagnostika i otkrivanje obolenja u početnim fazama, kada je lečenje delotvorno. Brojne epidemiološke studije su potvrdile ulogu faktora rizika po pojedina maligna obolenja. Ukoliko do bolesti dođe, njen je ishod moguće poboljšati ranim otkrivanjem, terapijom i rehabilitacijom uz odgovarajuću suportivnu terapiju i palijativno zbrinjavanje. Sveobuhvatna i integrisana akcija usmerava se na preventabilne faktore rizika i unapređenje i jačanje sistema zdravstvene zaštite u cilju efikasnije prevencije i kontrole malignih bolesti. S obzirom na činjenicu da mnoge maligne bolesti imaju zajedničke faktore rizika (pušenje, konzumiranje alkohola, nepravilna ishrana, fizička neaktivnost) i socijalno-ekonomske determinante, sa drugim hroničnim nezaraznim bolestima, maligne bolesti obuhvaćene su i Evropskom strategijom za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti iz 2003.godine. [2] Pored ove i druge strategije i nacionalni programi uključuju specifične mere i aktivnosti usmerene na prevenciju i kontrolu malignih bolesti.

U Republici Srbiji, 2006.godine od raka je umrlo 20.217 osoba (11.495 muškaraca i 8.722 žena). Standardizovana stopa mortaliteta iznosila je 202,7 na 100.000, što je Republiku Srbiju svrstalo među zemlje sa srednjim rizikom za umiranje od malignih bolesti u Evropi. Po podacima registra za rak centralne Srbije i Vojvodine od 1999. do 2009. godine, kod žena, karcinom dojke sa incidencijom od 70.8/100,000 i karcinom grlića materice, sa incidencijom od 25.5/100,000 žena, su najučestliji. [3]

Karcinom grlića materice predstavlja veliki javno-zdravstveni problem u svetu, obzirom da je to treći najčešći karcinom kod žena širom sveta, a četvrti najčešći uzrok smrti od malignih obolenja, sa 266 000 smrtnih slučajeva u 2012. godini. [4]

Rak grlića materice je preventabilan i može se efikasno lečiti kada je rano dijagnostikovano. Nedostatak efikasnih skrining programa čiji je cilj otkrivanje i lečenje prekanceroznih promena je ključni razlog za mnogo veću učestalost raka grlića materice u zemljama u razvoju. Svetska zdravstvena organizacija je 2002. godine dala preporuke za ciljnu populaciju i učestalost skrininga raka grlića materice. Po tim preporukama, države bi trebalo da počnu skrining žena starosti od 25 godina ili više, sa trogodišnjim intervalima za starosnu grupu od 25-49 godina i skrining nije neophodan za žene preko 65 godina. [5]

Zbog visokih stopa incidencije i mortaliteta, rak grlića materice predstavlja značajan problem javnog zdravstva širom sveta. Srbija je jedna od zemalja sa najvišim stopama incidencije i mortaliteta u Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi. [6] Globalna učestalost raka grlića materice povećala se sa 378.000 (256,000- 489,000) slučajeva godišnje u 1980. godini, do 454.000 (318,000-620,000) slučajeva godišnje u 2010. godini. [7] Procene su, kako kod nas, tako i u svetu da će se stope incidencije i mortaliteta od svih malignih obolenja, pa i karcinoma grlića materice, povećavati. [8, 9, 3, 10]

Na osnovu veličine, ozbiljnosti problema i efektivnosti intervencije (BPRS metoda), kao i primenom PEARL metode (podobnost, ekonomičnost, prihvatljivost, resursi i legislativa), rak grlića materice je identifikovan kao prioritetan zdravstveni problem žena u reproduktivnom periodu u Republici Srbiji, u odnosu na mentalne poremećaje (depresija), primarne glavobolje (migrena) i seksualno prenosive bolesti. Vlada Srbije je donela Akcioni plan za sprovođenje Strategije za period od 2009. do 2013. godine, kojim se sve aktivnosti koje se preduzimaju u oblasti javnog zdravlja, razvijaju, evaluiraju i unapređuju. [11]

Nacionalni program za rano otkrivanje karcinoma grlića materice u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije, otpočeo je da se sprovodi početkom 2013. godine. [12]

2. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

2.1 Epidemiologija karcinoma grlića materice u svetu

Rak grlića materice je treći najčešći karcinom kod žena u svetu, sa incidencijom od 7.9 na 100 000 žena. Većina (84 %) novootkrivenih slučajeva obolevanja od raka grlića materice je u manje razvijenim regionima sveta. [4] Stopa incidencije cervikalnog karcinoma u razvijenim zemljama opada za oko 2% godišnje, a za nerazvijene i zemlje u razvoju nema pouzdanih podataka. [13] U Evropi, po standardizovanoj stopi incidencije od karcinoma grlića materice sa 13.4 na 100 000 žena, rak grlića materice je na trećem mestu po učestalosti, posle raka dojke i tela materice. [1] Ukupna učestalost raka grlića materice u Evropi, za 2010. godinu je 10,6 na 100.000 žena. Međutim, stope incidencije se značajno razlikuju u pojedinim regionima; niže su u Zapadnoj Evropi, gde su preventivni programi bolje organizovani, za razliku od Srednje i Istočne Evrope, gde su značajno više stope i incidencije i mortaliteta. Širom Evrope, oko 60.000 žena godišnje dobije karcinom grlića materice, 30.000 umre svake godine, a broj žena koji boleluje od ove bolesti, u bilo kom trenutku, veći je od 225.000. [14]

Karcinom grlića materice je četvrti najčešći uzrok smrti od malignih obolenja (266 000 smrtnih slučajeva u 2012) kod žena u svetu. [4] U Evropi, karcinom grlića materice je u 2012. godini bio peti najčešći uzrok smrti kod žena, posle karcinoma dojke, kolorektalnog, karcinoma pluća i ovarijuma. [1] U Velikoj Britaniji, Nemačkoj, Kini (Hong Kong), SAD i Australiji, bila je relativno visoka smrtnost u 1990, ali je uočen brzi trend smanjenja. U Francuskoj i Španiji, bio je blago opadajući trend, sa relativno niskom smrtnošću. Japan je pokazao spor trend rasta mortaliteta, a u Koreji postoji oštar uzlazni trend, iako je počeo da opada u 2003. godini. [15] Po podacima iz 2002.godine, najvišu stopu mortaliteta u Evropi imale su Rumunija (13.0 na 100.000 žena), Srbija i Crna Gora sa 10.1 i Slovačka sa 6.1 na 100.000 žena. Najnižu stopu su imale Finska i Holandija sa 2.3 na 1000,00 žena. [16]

2. 2 Epidemiologija karcinoma grlića materice u Srbiji

Srbija ima populaciju od 4.11 miliona žena starosti od 15 godina i starijih, koje su u riziku od razvoja raka grlića materice. Trenutne procene pokazuju da se svake godine kod 1500 žena dijagnostikuje rak grlića materice, a umre 609 žena. [17] Po podacima Globocana za 2010. godinu, Srbija se sa incidencijom cervikalnog karcinoma od 24.1 na 100,000 žena nalazi na petom mestu u Evropi, posle Rumunije, Makedonije, Bugarske i Litvanije. [4] Srbija ima najveću učestalost raka grlića materice u odnosu na sve druge republike bivše Jugoslavije (osim Makedonije) i jednu od najvećih među zemljama jugoistočne Evrope. Obzirom da je prosečna stopa incidencije u Evropi 10.6 na 100,000, incidencija cervikalnog karcinoma u Srbiji je još uvek dvostruko veća. [18] Stopa incidencije od raka grlića materice za teritoriju centralne Srbije, po podacima registra za rak Srbije za 2010. godinu, iznosi 26.1 na 100.000 žena. [19] Po istraživanju Kesić i sar, učestalost obolevanja od raka grlića materice u centralnoj Srbiji je dvostruko veća od učestalosti u zapadnoj Evropi i oko tri puta je veća nego u zemljama Evropske unije. [14] Postoje značajne regionalne razlike; u većini od 18 regiona Srbije, stope incidencije su između 20 i 30 na 100 000 žena; samo u Mačvanskom, Rasinskom i Nišavskom regionu standardizovane stope incidencije su manje od 20 na 100 000. [20] U Moravičkom, Pčinjskom, Borskom i Pirotskom regionu, incidencija je veća od 30 na 100 000 žena, a u Jablaničkom je čak 40,1 na 100 000 žena. Po podacima Registra za rak Srbije u 2009. godini, najviša stopa incidencije (41,6 na 100 000), bila je u Braničevskom regionu. Posle sprovedenog pilot programa organizovanog skrininga (od 2004 do 2006.godine), incidencija je smanjena na 29,0 na 100 000. [18] Po podacima Globokana za 2012.godinu, sa standarizovanom stopom mortaliteta od 7.7 na 100 000 žena, Srbija zauzima vodeće mesto među zemljama južne Evrope. [4] Izražene su regionalne razlike; najveće stope mortaliteta zabeležene u Pirotskom (14,3 na 100 000), Pomoravskom (12,8 na 100 000) i Sremskom okrugu (10,4 na 100 000), a najniže u u Rasinskom regionu (3,5 na 100 000). [20]

U pogledu starosne distribucije obolevanja od raka grlića materice za 2012.god, rak grlića materice je izuzetno redak kod žena mlađih od 20 godina, a najučestaliji je kod žena preko 45godina starosti. [4] Prosečna starost bolesnica sa invazivnim karcinomom grlića materice (2002. god) bila je u dobi između 45 i 54 godine. [16] Stope

oboljevanja od cervikalnog karcinoma su u porastu kod mlađih žena u više evropskih zemalja, uključujući Finsku, V. Britaniju, Dansku, kao i u Kini. Ovaj nepoljan trend se pripisuje povećanoj prevalenci HPV, kao i većem broju seksualnih partnera. [21, 22] Kod žena u Srbiji, rak grlića materice je najučestaliji u životnoj dobi između 45 i 49 godina.[4] Kod žena starosti između 15 i 44 godina, to je drugi najučestaliji malignitet. [23] Po podacima registra za rak Srbije za 2010. godinu najviše novoobolelih slučajeva od raka grlića materice u centralnoj Srbiji je u starosnoj dobi od 55 do 59 godina, a najviše stope incidencije i mortaliteta su u grupi od 60 do 64 godine. [19]

3. ETIOLOGIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Po sadašnjim saznanjima, infekcija Humanim papiloma virusom (HPV) ima značajnu ulogu u razvoju raka grlića materice.[24, 25, 26] Dokazi iz istraživanja su pokazali da brojni faktori značajno povećavaju rizik za rak grlića materice. Faktori koji se odnose na seksualno ponašanje, kao što su broj seksualnih partnera u toku života, seksualna aktivnost u ranom uzrastu i pozitivna anamneza seksualno prenosivih bolesti (SPB) su povezani sa povećanim rizikom za karcinom grlića materice. [26,28, 29] Pored rizičnog seksualnog ponašanja, značajni faktori za nastanak raka grlića materice su i multiparitet, pušenje i niži obrazovni nivo. [30, 31] Brojne studije su utvrdile i povezanost dužine primene oralnih kontraceptiva i povećanog rizika za rak grlića materice. [32-34]

Tokom proteklih nekoliko decenija, razumevanje cervikalne karcinogeneze grlića materice je znatno povećano. Tokom 1960-ih i 1970-ih, različiti polno prenosivi mikroorganizmi (Hlamidija trachomatis, Trichomonas vaginalis i herpes simpleks virus tip 2) smatrani su etiološkim agensima u cervikalnoj karcinogenezi. Krajem 1970-ih i početkom 1980-ih godina, Harald zur Hausen je identifikovao humani papiloma virus (HPV) kod obolelih od karcinoma grlića materice, a 2008. godine je dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju u medicini za svoje istraživanje etiologije karcinoma grlića maternice i uloge HPV u genezi ove bolesti. HPVje identifikovan kao najznačajniji pojedinačni faktor rizika i neophodan uslov za nastanak karcinoma grlića materice. [24-26, 32] Po nekim autorima, povezanost HPV i cervikalnog karcinoma je čak

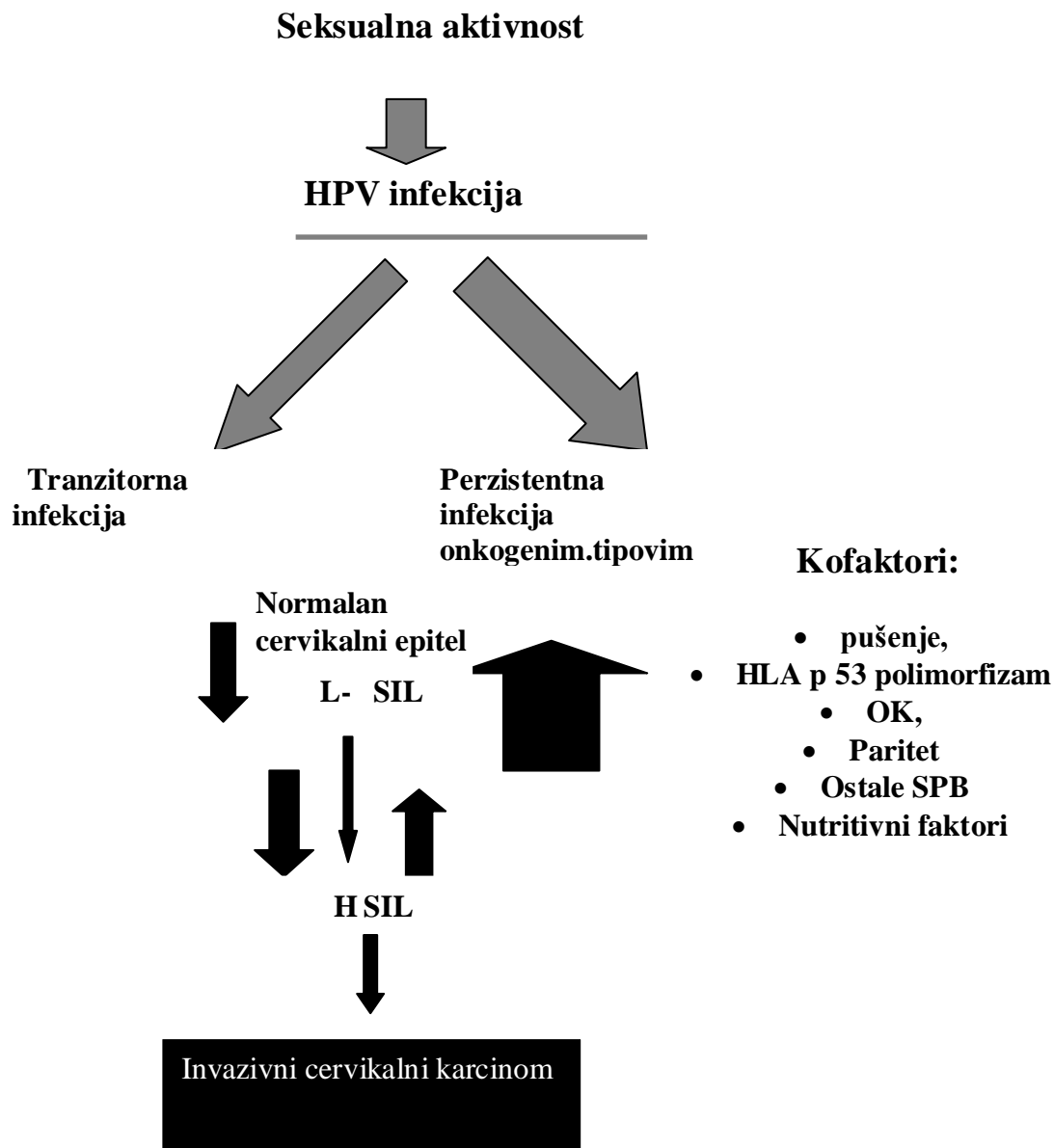
značajnija od povezanosti pušenja i karcinoma bronha [35, 36]. HPV tipovi 16 i 18 odgovorni su za oko 70 % svih slučajeva raka grlića materice u svetu. [37]

Prevalenca HPV infekcije kod žena bez patoloških promena na grliću u svetu je 11-12%, a kod žena sa H SIL i invazivnim karcinomom je oko 90%. [13] Prevalencija HPV u populaciji žena sa normalnom citologijom u Srbiji je 11.7%, a prevalencija HPV 16 i / ili 18 je u opsegu od 4.1% kod žena sa normalnom citologijom, 24.6% kod žena sa L-SIL promenama, 47.2% sa H-SIL do 65.6% kod obolelih od karcinoma grlića materice. [23]

Dug latentni period između inicijalne izloženosti HPV i razvoja karcinoma grlića materice, visoka prevalencija infekcije HPV kod asimptomatskih žena, kao i činjenica da se proces maligne alteracije dogodi samo u jednoj od nekoliko hiljada inficiranih ćelija, ukazuje da, iako neophodna, HPV infekcija nije dovoljna za nastanak karcinoma grlića materice. [38] Učestalo prisustvo HPV u mlađoj životnoj dobi, koje se u najvećoj meri završava bez zdravstvenih posledica, sugeriše postojanje drugih neophodnih faktora za nastanak karcinoma cerviksa, kao što je uloga imunološkog sistema i genetskih faktora. [39]

Relativni rizik od nastanka karcinoma grlića materice u odnosu na prisustvo HPV virusa, kreće se od 2,5–30, u zavisnosti od podtipa virusa. [40] Rizik od cervikalnog adenokarcinoma kod HPV pozitivnih žena je statistički značajno povećan kod žena sa nižim nivoom obrazovanja, sa ranim početkom seksualne aktivnosti, sa većim brojem seksualnih partnera, sa pozitivnom istorijom polno prenosivih bolesti, sa partnerima koji u istoriji imaju polno prenosivu bolest. Rizik od adenokarcinoma povećava sa povećanjem broja trudnoća, kao i dužinom primene hormonske kontracepcije. [33, 37, 41]. Da bi se potvrdio uticaj ostalih faktora rizika za cervikalni karcinom, neophodno je da buduće studije obuhvate različite etničke populacije sa velikim uzorkom ispitanica, uz kombinaciju genetskih faktora, starosti ispitanica, pariteta, pušenja i konzumiranja alkohola. [42, 43]

Na šemi 1 prikazan je etiološki model HPV infekcije i karcinoma grlića materice, koji ilustruje moguću ulogu drugih faktora rizičnog ponašanja za hroničnu infekciju i koegzistiranje faktora koji potpomažu progresiji lezija.



Šema 1: Etiološki model HPV infekcije i karcinoma grlića materice

Preuzeto iz: Eduardo L, *CMAJ*. 2001. [44]

3.1 Faktori rizika za karcinom grlića materice koji se odnose na ponašanje

Uticaj uzrasta u vreme otpočinjanja seksualne aktivnosti, broja seksualnih partnera, pušenja, imunosupresije, kao kofaktora za perzistirajuću HPV infekciju i progresiju u karcinom, potvrđuju brojne studije. [28, 45, 46]

3.1.1. Početak seksualne aktivnosti

Rizično seksualno ponašanje povećava rizik žene za razvoj HPV infekcije.[47, 48] Za prvi seksualni odnos pre 18.godine života, relativni rizik za obolevanje od cervikalnog karcinoma je 2-3 puta veći, u poređenju sa onima koje seksualnu aktivnost počinju kasnije. [39] Žene koje su prvi seksualni odnos imale u dobi mlađoj od 16 godina, imaju 2,4 do 16 puta veći relativni rizik od nastanka karcinoma grlića materice od onih, koje su seksualno aktivne posle 20.godine. [49, 50]

3.1.2. Broj seksualnih partnera

Povezanost broja seksualnih partnera i cervikalne neoplazije je značajna; žene koje su imale seksualni odnos sa tri do pet partnera imaju osam puta veći rizik da obole, u poređenju sa onima koje su u monogamnim odnosima. [51-53] Značajnu povezanost HPV infekcije i broja seksualnih partnera potvrdile su brojne studije na populaciji ispitanica u različitim delovima sveta. [48, 54, 55]

3.1.3 Seksualno prenosive bolesti

Tokom poslednje četiri decenije ispitivana je moguća etiološka povezanost velikog broja različitih seksualno prenosivih mikroorganizama sa nastankom cervikalnog karcinoma. Iako postoje klinički dokazi da je HPV glavni etiološki agens za karcinom grlića materice, neki drugi polno prenosivi agensi mogu da utiču na nastanak karcinoma grlića materice, kao što su: herpes simplex virus (HSV), citomegalovirus(CMV), Epstein - Bar virus (EBV), virus humane imunodeficijencije (HIV) ili Chlamidia trachomatis (CT). [56] Najviše studija je ispitivalo uticaj: hlamidije trachomatis, herpes simpleks virusa, citomegalovirusa, virusa humane imunodeficijencije i bakterijske vaginoze (BV), ali nije u potpunosti razjašnjena uloga ovih agenasa u nastanku i razvoju cervikalnih neoplazija. [57, 58]

3.1.3.1 Hlamidija trachomatis

Infekcija hlamidijom trachomatis (CT) predstavlja značajan faktor rizika za razvoj karcinoma grlića maternice kod žena. [59, 60] Hlamidijalna infekcija je često udružena sa citološkim atipijama i displazijama cervikalnog epitela. Žene sa hlamidijalnom infekcijom grlića materice imaju dva puta veći rizik za nastanak cervikalne displazije, u odnosu na žene koje nemaju infekciju. [61-64] Silins i sar. su dokazali da izloženost infekciji sa hlamidijom trachomatis povećava sklonost za perzistiranje HPV infekcije i da se ovaj efekat može povezati sa povećanim rizikom za karcinom grlića maternice, [65, 66] a Lehtinen i sar. su potvrdili da se uticaj infekcije CT manifestuje u ranoj fazi karcinogeneze. [67] Silva i saradnici su dokazali da infekcija CT može biti predisponirajući faktor za kasniju infekciju HPV-om, ili obrnuto, zbog sličnog načina seksualne transmisije infekcije. [68] Po nekim autorima, seropositivitet na CT nije povezana sa rizikom od adenokarcinoma grlića materice. [37, 69].

3.1.3.2 Bakterijska vaginoza

HPV je glavni etiološki činilac u razvoju raka grlića materice, a bakterijska vaginoza (BV) i druge seksualno prenosive infekcije povećavaju rizik od raka grlića materice. [70, 71] Hronična inflamacija grlića BV se smatra mehanizmom za razvoj malignih promena na grliću materice. [72, 73] Povezanost BV i cervikalnih intraepitelnih neoplazija (CIN) potvrđena je meta-analizom, iako je većina uključenih studija bila po tipu studija preseka. [74] Neke studije su pokazale da postoji značajna korelacija između prisustva BV i CIN, ali nije bilo značajne povezanosti između prisustva HPV infekcije i BV. [75, 76] Za razliku od ovih, neke studije nisu dokazale povezanost BV i CIN. [77, 78]

3.1.3.3 Virus humane imunodeficijencije (HIV)

Brojne studije su dokazale značaj interakcije HPV-a i HIV-a u nastanku karcinoma grlića materice, mada uz brojne druge kofaktore rizika. [57, 79-81] Topografska distribucija HIV infekcije u svetu se u velikoj meri preklapa sa distribucijom karcinoma

grlića materice, što može dodatno pogoršati ionako lošu onkoepidemiološku situaciju u navedenim delovima sveta. [82]

Žene inficirane virusom HIV1, podložnije su razvoju HPV infekcije i SIL promena na grliću materice. [79, 83] Meta-analiza koja je obuhvatila populaciju žena na svim kontinentima, osim Australije, pokazala je da je HPV16 najviše prisutan kod HIV-pozitivnih žena sa HSIL promenama, dok su ostali tipovi HPV prisutniji u opštoj populaciji žena sa promenama tipa LSIL. [83] Visoku prevalencu HPV 16 i cervikalnih lezija kod HIV -1- pozitivnih pacijenata, mlađih od 30 godina, dokazali su i autori iz Španije (Katalonija). [84] Prevalencija HPV infekcije u populaciji HIV pozitivnih žena je veća nego u opštoj populaciji, a rizik od progresije u H-SIL lezije i cervikalni karcinoma je takođe veći. [80, 85] Identifikovana je viša prevalencija abnormalnosti grlića materice kod žena sa HIV infekcijom, u poređenju sa HIV negativnim ženama. [86, 87]

Po nama dostupnoj literaturi, nismo našli studije koje su istraživale povezanost HIV-a i cervikalnog karcinoma kod žena u Srbiji. Po istraživanju Delve i sar, samo 5,9% populacije mladih Balkana (BiH, BJR Makedonija, Srbija i Crna Gora) je testirano na HIV. [88]

U brojnim studijama se povećana incidencija cervikalnog karcinoma kod pacijentkinja sa HIV-om objašnjava imunosupresijom kod ovih pacijentkinja

3.1.3.4 Herpes virusi (HSV)

Uloga herpes simplex virusa tip 2 kao faktora u razvoju cervikalnog karcinoma je kontraverzna. Smit i saradnici su našli da HSV -2 infekcija, uz prisutnu HPV infekciju, može da poveća rizik od invazivnog karcinoma grlića materice. [89] Povezanost SIL promena na cerviksu i infekcije herpes simpleks virusom pokazali su Misra i saradnici, prateći 36.484 žene u period od 1971- 2005 godine. [90] Neki autori nisu dokazali nikakvu povezanost između prisustva HSV -2 i karcinoma grlića materice, [69, 91, 92]

Citomegalovirus (CMV), član porodice Herpes virida, takođe se povezuje sa razvojem cervikalnog karcinoma. Partikule CMV sekundarno inficiraju neoplastične ćelije, a da bi se definitivno dokazala veza između CMV i karcinoma grlića materice, bilo bi neophodno identifikovati prisustvo fragmenata CMV u ćelijama intraepitelijalne neoplazije i invazivnog karcinoma grlića materice. [89]

3.2 Genetski faktori

Pored uloge virusnih faktora u malignoj transformaciji ćelije, značajnu ulogu imaju i genetski faktori domaćina. HLA genotipske varijacije određuju imunološki odgovor na HPV infekciju, a time i njen ishod. Polimorfizam p53 se često sreće kod preinvazivnih lezija visokog nivoa (H-SIL) i invazivnog karcinoma grlića materice. [93] U promenama tipa L-SIL, DNA ostaje u cirkularnoj formi i ne integriše se u genom domaćina, za razliku od promena tipa H-SIL, gde se DNA integriše u genom domaćina na osetljivim tačkama hromozoma. Najnovija otkrića mehanizama onkogeneze i uloge proteina E6 i E7 humanih papiloma virusa, otvaraju nove mogućnosti dijagnostike, praćenja i prognoze prekanceroznih lezija grlića materice. [94-96]

3.3 Socio-demografski faktori

3.3.1 Godine života

Postoji značajna povezanost razvoja cervikalnog karcinoma sa godinama života. [36] U studiji Matei i sar, žene starosti između 40 i 49 godina u Rumuniji imaju najveći rizik za obolevanje od karcinoma grlića materice. [97] U studiji Banika i sar, rizičnu grupu čine žene preko 45 godina života. [98]

3.3.2 Nivo obrazovanja

Mnoge studije su ispitivale i potvrdile povezanost obrazovanja kao faktora za razvoj cervikalnog karcinoma. [99] Niži nivo obrazovanja kao faktora rizika dokazali su i drugi autori. [52, 100] Žene koje nemaju završenu srednju školu, u poređenju sa ženama sa visokom stručnom spremom, ranije stupaju u seksualne odnose, ređe se odazivaju na skrining i imaju veći rizik za obolevanje od cervikalnog karcinoma. [100-104]

3.3.3 Socioekonomski status

Nizak socioekonomski status je značajan faktor povezan sa povećanim rizikom obolevanja od karcinoma grlića materice. [100, 105-107]

Socio-demografski faktori uz komorbiditet, imaju značajan uticaj na verovatnoću kasnijeg dijagnostikovanja cervikalnog karcinoma, ističući značaj edukacije pacijenata o simptomima bolesti. [108]

3.3.4. Pušenje

Efekti pušenja su intenzivno istraživani u mnogim studijama i potvrđena je umerena i statistički značajna povezanost sa karcinomom grlića materice. Većina studija je pokazala da je povećan rizik od raka grlića materice u korelaciji sa intenzitetom i dužinom trajanja pušenja. [49, 109-115] Multicentrična studija Gadduccija i sar, pokazala je da je pušenje najznačajniji ekološki faktor rizika od cervikalnog karcinoma, kao i da se rizik od ovog maligniteta značajno povećava sa intenzitetom i dužinom pušačkog staža. [116]. Uticaj pušenja na razvoj cervikalnog karcinoma dokazan je u brojnim studijama, ali nije potvrđen uticaj pasivnog pušenja. [49, 117]

3.3.5 Nutritivni faktori

Utvrđeno je da različiti činioci ishrane učestvuju u etiologiji oko polovine svih malignih bolesti, kod žena se najčešće vezuju za karcinom dojke i endometrijuma. Ishrana utiče kako na prevenciju, tako i na usporavanje ili ređe, zaustavljanje procesa kancerogeneze. [118, 119] Više vrednosti folata u serumu HPV pozitivnih žena, mogu da smanje rizik od CIN i karcinoma grlića materice. Suplementacija folnom kiselinom treba da bude testirana kao sredstvo za smanjenje rizika od nastanka CIN kod žena izloženih HPV, posebno visoko onkogenim tipovima HPV. [118] Mikronutritijenti u ishrani bi mogli biti alternativa HPV vakcini u nerazvijenim zemljama, u kojima sistem zdravstvenog osiguranja ne može obezbediti nacionalni program vakcinacije. [119]

Iako postoje epidemiološke studije koje dokazuju ulogu ishrane u cervikalnoj kancerogenezi, dokazi su još uvek nedovoljni. [120] Žene sa visokim BMI, zbog načina ishrane, u kojoj nije zastupljeno voće i povrće, imaju veći rizik za pojavu cervikalnog karcinoma. [121-123] Ulogu ishrane kao faktora rizika od perzistentne HPV infekcije, kao i SIL lezija i invazivnog cervikalnog karcinoma, ispitivali su i Giulliano i Castle sa

saradnicima. [124, 125] Nekoliko studija je pokazalo kako povećanu incidenciju, tako i mortalitet od raka grlića materice kod gojaznih žena. [126, 128] U studiji Laceza i sar. dati su dokazi o uticaju gojaznosti kao faktora rizika za adenokarcinom, ali ne i za planocelularni karcinom grlića materice, zbog uloge dodatnih estrogenih hormona. [128- 130] Gojazne žene imaju povećan rizik od smrti od raka grlića materice, ali uzrok nije potpuno razjašnjen. Ređi skrining može delimično objasniti veći mortalitet od raka grlića materice kod gojaznih žena. [129, 131, 132] Moguće barijere za skrining kod gojaznih žena su: neprijatnost i doživljaj veće težine kao stigmatu u kliničkom okruženju, nedostatak odgovarajuće veličine spekulum ili loša komunikacija korisnik – pružalac zdravstvene usluge. [133]

3.4. Faktori rizika koji se odnose na planiranje porodice

3.4.1. Broj porođaja

Studije koje su ispitivale uticaj broja porođaja kao kofaktora za cervikalni karcinom pokazale su da su žene sa visokim paritetom (više od tri porođaja) u riziku za dobijanje karcinoma grlića materice. [134-138]

Jensen i sar, su dokazali da porođaj povećava rizik za kasniju CIN3 + samo kod žena sa perzistentnom HPV infekcijom. [139] Visok paritet je povezan sa povećanim rizicima za planocelularni karcinom, ali ne i adenokarcinom. [140] Neke studije nisu potvrdile da paritet ima ulogu kofaktora za razvoj premalignih, niti malignih promena na grliću materice. [50, 142]

3.4.2 Broj abortusa

Uticaj broja abortusa kao faktora rizika za cervikalni karcinom, potvrđene je u brojnim studijama, [50, 55, 113, 135, 136] dok neke studije nisu potvrdile povezanost broja abortusa sa rizikom od cervikalnog karcinoma. [138, 142]

3.4.3 Abortusi i porođaji u adolescenciji

Postoje dokazi u brojnim studijama koji potvrđuju da porođaji i abortusi u periodu adolescencije (pre 20-e godine života), predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj cervikalnog karcinoma u kasnijem životnom dobu. [34, 48, 143-146]

3.4.4. Kondom

Kao fizička barijera, kondom može da pruži HPV zaštitu samo za genito-analnu regiju, gde se primenjuje kao barijera. Objašnjenje je da se HPV može naći i na koži polnih organa koja nije pokrivena kondomom, pa se tako virus može preneti bilo kojim kontaktom kože sa kožom. Neke studije su pokazale da je efekat primene kondoma na prevalenciju HPV, pa time i na razvoj cervikalnog karcinoma, značajan, dok neke studije to nisu potvrdile. Primena kondoma je jedina moguća preventivna mera od HPV infekcije (isključujući seksualnu apstinenciju) za pacijentkinje koje ne predstavljaju ciljnu grupu za vakcinaciju. Kondom može da štiti od ostalih tipova HPV koji nisu obuhvaćeni vakcinom. [147, 148] Dosledna upotreba kondoma smanjuje rizik od infekcije HPV u odnosu na neredovnu primenu, [149] dok neki autori nalaze da je primena kondoma efikasna zaštita od drugih polnih infekcija, ali ne i od HPV, [145] što je potvrđeno i u studiji Kigbu-a i sar. [150]

3.4.5. Oralna kontracepcija (OK)

Na povezanost hormonalnih kofaktora sa planocelularnim karcinomom grlića materice, ukazale su mnoge studije, ali studije koje se odnose na adenokarcinom su ograničene. [151-153] Rizik od raka grlića materice u pozitivnoj je korelaciji sa dužinom primene OK. [32- 34, 154-156] Moreno i sar, su pokazali da pacijentkinje koje su koristile oralne kontraceptive manje od 5 godina, u poređenju sa onima koje nikad nisu koristile, nemaju povećan rizik od raka grlića materice. [157] Rezultati brojnih studija pokazali su da rizik od invazivnog karcinoma prestaje posle 10 i više godina od prestanka primene OK. [25, 32, 109] Pretpostavka je da oralni kontraceptivi OK imaju uticaj da promovišu rast postojećih malignih lezija, a ne da izazivaju takve lezije. [158]. Neke studije su ukazale na povezanost primene OK, infekcije HPV i raka grlića materice. Period od izloženosti hormonima do pojave invazivnog karcinoma može da bude dug. [159 -162] Rizik od cervikalnih intraepitelnih neoplazija (CIN) srazmeran je dužini primene OK; dupliran je rizik posle petogodišnje primene i četverostruk posle 10 godina primene, ali samo kod žena sa perzistentnom HPV infekcijom. [157] Hormoni u oralnim kontraceptivima mogu promeniti osetljivost cervikalnih ćelija za HPV infekciju, utičući na njihovu sposobnost da eliminišu infekciju, ili pak da omoguće

progresiju HPV infekcije. Stoga je neophodno je nastaviti sa istraživanjima o ulozi OK kao kofaktora za razvoj cervikalnog karcinoma. [163]

3.5 Faktori zdravstvene zaštite

Učestalost oboljevanja i umiranja od raka grlića materice u velikoj meri zavisi i od uspešnosti sprovođenja preventivnih programa. Sve preventivne i dijagnostičko-terapijske mere i aktivnosti vezane za prevenciju i rano otkrivanje karcinoma grlića materice, lečenje i rehabilitaciju, sprovode se na svim nivoima zdravstvene zaštite. Zemlje sa dobro organizovanim sistemom zdravstvene zaštite i dugom tradicijom organizovanja preventivnih programa, imaju značajno niže stope incidencije od karcinoma grlića materice. [4] Suprotno, u zemljama u razvoju, u poslednje tri decenije došlo je povećanja stope incidencije za oko 20%, kao i stope mortaliteta za oko 23% kod žena starosti od 15-49 godina. [7] U zemljama u razvoju, preventivnih programa uglavnom nema, a svest žena o značaju redovnih preventivnih pregleda je na veoma niskom nivou. [164] Žene sa visokim rizikom za dobijanje karcinoma grlića materice su žene koje ne rade kontrolne preglede kod ginekologa (u zemljama u kojima se primenjuje oportuni skrining) i žene koje se ne odazivaju na skrining. [134, 135] Rizik od nastanka raka grlića materice je 3-10 puta viši kod žena koje ne učestvuju u redovnom skriningu. [165, 166]

4. PREVENCIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Prevenција malignih oboljenja ima veliki javno-zdravstveni potencijal i to je najbolji vid kontrole maligniteta. Karcinom grlića materice se smatra bolešću koja se može izlečiti, zbog toga što ima dug preinvazivni period, što je moguće organizovati efikasan skrining i zato što je tretman preinvazivnih lezija uspešan.

Stadijum bolesti predstavlja glavni prognostički faktor kod bolesnica sa rakom grlića materice. Prema raspoloživim podacima, manje od trećine slučajeva raka grlića materice otkriva se u ranoj invazivnoj fazi kada se može uspešno primeniti samo operativno lečenje. Relativna stopa petogodišnjeg preživljavanja se kreće između 15% i

95 % u zavisnosti od stadijuma bolesti i životne dobi pri postavljanju dijagnoze, u proseku je oko 65 %. [167] Kod većine bolesnica radi se o višim stadijumima, kada je neophodno primeniti postoperativnu ili radikalnu radioterapiju koja produžava lečenje i može dovesti do ranih ili kasnih komplikacija zračenja i značajno povećava troškove lečenja. Najveći broj slučajeva invazivnog karcinoma grlića materice dijagnostikuje se kod žena koje nisu redovno odlazile na ginekološke preglede. [135,168, 169]

Karcinom grlića materice je preventabilan ako se dijagnostikuje u ranoj fazi obolevanja, obzirom da ima dugu premalignu fazu i da je lečenje premalignih promena izuzetno efikasno. Sve ovo ukazuje na značaj prevencije i ranog otkrivanja raka grlića materice. Zemlje koje imaju dobro organizovane preventivne programe, imaju najniže stope incidencije i letalita. [4]

4.1 Primarna prevencija

Primarna prevencija podrazumeva aktivnosti usmerene na unapređenje i očuvanje zdravlja i sprečavanje nastanka oboljenja kroz smanjenje izloženosti faktorima rizika ili kroz pozitivno ponašanje. Procenjuje se da bi primarna prevencija mogla da spreči nastanak čak dve trećine svih slučajeva malignih oboljenja. Promoteri vakcinacije smatraju da bi HPV vakcinacija mogla bi da spreči do 70 % skvamocelularnih karcinoma i do 85% adenokarcinoma grlića materice, uprkos činjenici da kliničke studije nisu pokazale do sada da su vakcine sprečile razvoj karcinoma grlića materice.[170]

Danas je prevencija HPV infekcije usmerena ka primarnoj prevenciji, odnosno HPV vakcinaciji, kao i dijagnostici HPV infekcije. Godine 2002, Koutski i sar, su prvi ukazali na preventivne efekte HPV vakcine [171] Povezivanje infektivnog agensa sa razvojem intraepitelijalnih neoplazija i karcinoma grlića metrice, kao i svrstavanje HPV u onko agense omogućilo je dalji napredak u pokušaju eradikacije HPV infekcije. Vakcina nema terapijski efekat i ne može se koristiti za lečenje postojećih lezija izazvanih HPV. [172] Vakcinacija predstavlja noviju mogućnost primarne zaštite od virusa čija infekcija vodi ka citološkim abnormalnostima i nastanku raka grlića materice. Vakcinom stvoren imunitet posebno protiv HPV tipa 18 kao glavnog

izazivača adenokarcinoma (raka grlića materice koji se teže detektuje skriningom) može smanjiti razvoj adenokarcinoma za više od 90%, [173] kao i 80 do 90 % svih slučajeva raka grlića materice u svetu.[24]

Primenu HPV vakcine i njen značaj u prevenciji karcinoma grlića materice potvrdile su i druge studije, [174-177], dok ima i onih koje navode ograničen doprinos i negativne efekte vakcinacije.[178] Brojne studije razmatraju različita otvorena pitanja vezana za preporuke za vakcinaciju, kako za ciljnu populaciju, tako i interval aplikovanja vakcine i interval zaštite, kao i isplativost vakcinacije.[170-182] U studiji Franceshi i sar. je potvrđena visoka efikasnost vakcina i do 7 godina nakon vakcinacije. [183]

Multicentrična studija Rey-Ares-a i sar. je pokazala da su vakcine koje su trenutno na raspolaganju efikasne i bezbedne za primenu u sprečavanju CIN2 + lezija, iako dugoročna efikasnost još nije u potpunosti testirana. [184]

Vakcinacija devojčica (od devet do trinaest godina) protiv onkogenih tipova HPV, koja je sada postala široko rasprostranjena i dalje ostavlja mnoga otvorena pitanja, a period primene HPV vakcine je suviše kratak, da bi se procenila njena efikasnost. [185] Američko udruženje onkologa je dalo smernice i dokaze da će ovaj vid primarne prevencije biti dragoceno sredstvo u kontroli karcinoma grlića materice i da može da dovede do značajnog smanjenja opterećenja ovim obolenjem u narednom periodu. [186] Međutim, kako postojeće vakcine ne pokrivaju sve vrste onkogenih virusa, a efekti vakcinacije će biti vidljivi tek posle mnogo godina primene, nužnost citološkog skrininga će ostati neophodna. [187, 188] U Evropi, pored vakcinacije devojčica, vakcinacija 12-godišnjih dečaka protiv HPV-6, 11, 16 i 18 će biti povezana sa značajnim dodatnim kliničkim koristima u smislu smanjenja učestalosti karcinoma. [189]

U zemljama sa optimalnim skrining programima-dodatak vakcinacije na postojeći skrining bi mogao dodatno smanjiti rizik od raka grlića materice i značajno umanjiti troškove lečenja obolelih od cervikalnog karcinoma. Svetska zdravstvena organizacija je 2009.dala preporuke za uvođenje HPV vakcinacije kao dodatne metode prevencije raka grlića materice. [190] U slučaju vakcinacije, važno je da se nastavi sa redovnim

skriningom kako bi se osigurala zaštita od posledica infekcije HPV tipovima protiv kojih vakcine ne pružaju zaštitu i na adekvatan način merio uspeh primarne i sekundarne prevencije raka grlića materice. [188]

2009. godine, tri domaća strukovna udruženja u Srbiji: udruženje za dečiju i adolescentnu ginekologiju (udruženje za ginekološku onkologiju Srbije i Srpsko lekarsko društvo – Sekcija za citologiju i citodijagnostiku, dala su pozitivnu preporuku za primenu vakcina. [191]

4.2 Sekundarna prevencija - skrining

Primena skrininga je najznačajnija mera prevencije cervikalnog carcinoma, ranim otkrivanjem i uspešnijim lečenjem, značajno se poboljšava kvalitet života žena, omogućava očuvanje fertiliteta, a višestruko smanjuju troškovi lečenja sa ekonomskog aspekta. [192]

SZO je 1985.godine nedostatak efikasnih skrining programa identifikovala kao ključan razlog za veću učestalost karcinoma grlića materice u zemljama u razvoju.[193] Skrining za karcinom grlića materice se obavlja po tipu organizovanog ili oportunog skrininga. Prednost organizovanih skrininga je što oni imaju potencijal za veće učešće ciljne populacije, što se realizuju u preporučenim vremenskim intervalima, kao i visok kvalitet programa. Iako su brojne studije konzistentno dokazale prednost organizovanog, u odnosu na oportuni skrining i uprkos preporukama Saveta Evrope, vlade osam članica EU(Austrija, Belgija, Francuska, Nemačka, Grčka, Luksemburg, Portugalija i Španija), još uvek ne primenjuju nacionalno organizovan skrining. Međutim, po studiji Sasiena i Castanony, u Velikoj Britaniji je došlo do povećanja učestalosti obolevanja od cervikalnog carcinoma kod žena starosti između 25 i 39 godina, za čak 17 % u 2009 godini, u odnosu na 2008.godinu. [194]

4.2.1 Organizacija skrininga karcinoma grlića materice

Rano otkrivanje raka može postojati kao oportuni ili organizovani skrining program. Oba tipa skrininga u značajnoj meri mogu smanjiti učestalost obolevanja od raka grlića materice.

Oportuni skrining ima brojne mane u poređenju sa organizovanim skrining programom. [195]

Ukupno smanjenje stope raka grlića nije tako veliko kao u organizovanom skriningu.

- Efektivnost skrininga varira od regiona do regiona,
- Veći obuhvat skriningom žena iz viših socioekonomskih grupa koje imaju bolji pristup zdravstvenom sistemu, pri čemu one imaju niži rizik od nastanka raka grlića materice,
- Neke žene se pregledaju češće nego što je potrebno,
- Nedovoljan obuhvat žena iz nižih socioekonomskih grupa, starijih dobnih grupa i žena iz teže dostupnih seoskih područja,

Iako oportuni skrining može smanjiti stopu raka grlića materice, on je manje delotvoran nego organizovani skrining i podstiče nejednakosti u ostvarivanju zdravstvene zaštite.

Organizovani skrining

Za javno zdravlje, najjasnija razlika organizovanog programa u odnosu na oportuni je ta što žene primaju poziv na kućnu adresu.

Drugi dodatni bitni elementi organizovanog skrininga su da ima:

Objavljenju politiku skrininga, sa utvrđenim dobnim rasponom, skrining intervalom i procedurama,

- Menadžment tim odgovoran za primenu programa,
- Adekvatan servis za praćenje i vodjenje žena sa pozitivnim PAPA testom,
- Obezbeđen program kontrole kvaliteta,
- Metode praćenja obolevanja od raka grlića materice u ciljanoj populaciji.

Svrha ovih elementata je da obezbede da se sve žene regularno pregledaju, da se žene sa pozitivnim skrining testom adekvatno prate, da program nudi najbolji mogući kvalitet usluge i da kvalitet usluge može bit kontrolisan. [195]

Organizovani skining program nudi najdelotvorniju i ujednačenu zaštitu od raka grlića materice. Primenom skrininga može se postići značajno smanjenje učestalosti raka grlića materice. [196]

Nedostaci skrininga su: lažno-pozitivni rezultati, lažno-negativni rezultati i niža uspešnost skrininga u dijagnostici adenokarcinoma. [197] Lažno-pozitivni rezultati mogu zahtevati dodatnu dijagnostiku i značajne troškove koji nisu neophodni, dok lažno-negativni rezultati dovode do povećanja stopa morbiditeta od cervikalnog karcinoma. [198, 199] Uspešnost skrininga u otkrivanju adenokarcinoma može biti niža u odnosu na skvamocelularni karcinom, obzirom da se adenokarcinomi teže otkrivaju postojećim skrining metodama u odnosu na skvamozne karcinome grlića materice. [200] Dobro organizovani skrining programi mogu da smanje smrtnost od raka grlića materice i u manje razvijenim zemljama. [201] U organizovanim programima pokrivenost je veća (do 80%), iako se slični rezultati takođe postižu i oportunističkim programom, čak i ako se oni ne mogu tako tačno dokumentovati. [188, 202 - 204] Bez obzira koji je sistem u primeni, preduslovi za zadovoljavajućim rezultatom su visok kvalitet u tehnici uzorkovanja, dobra priprema preparata i pouzdana procena.

4.2.1.1 Organizacija skrininga karcinoma grlića materice u svetu

Skrining programi se različito organizuju u razvijenim i nerazvijenim, kao i zemljama u razvoju, u kojima je incidencija cervikalnog karcinoma i najviša. Smanjenje smrtnosti od karcinoma grlića materice kroz programe skrininga ostvaruje se otkrivanjem karcinoma u ranoj fazi, kada je stopa 5-godišnjeg preživljavanja visoka, [205] kao i otkrivanjem i lečenjem preinvazivnih promena, što smanjuje ukupnu incidenciju invazivnog raka. [206] Tamo gde je skrining bio kvalitetan i sa visokim procentom pokrivenosti, došlo je do smanjenja učestalosti invazivnih formi karcinoma grlića materice za čak 90 %. [206]

U SAD, počev od 1973.godine, kada je počeo da se primenjuje masovni skrining cervikalnog karcinoma pomoću PAPA testa, došlo je do smanjenja incidencije i letaliteta za preko 40%. [207, 208]

U nekim zapadnim zemljama, sa dugogodišnjom tradicijom organizovanog skrininga, stope obolevanja od karcinoma grlića materice su smanjene za oko 65% u prethodne četiri decenije; u Finskoj je stopa incidencije smanjena sa 21,1 u 1966. godini na 7.3 u 2007. godini. [209] U visoko razvijenim zemljama, incidencija cervikalnog karcinoma je niska i pod slabim je uticajem prevalencije HPV, zahvaljujući skriningu. [210] Organizovani skrining programi se sprovode u 16 zemalja Evrope, a od zemalja bivših članica Jugoslavije, jedino se, počev od 2003. godine, skrining sprovodi u Sloveniji. [211] U periodu od 2000 do 2010 godine, i u SAD se beleži mali, ali značajan pad trenda u broju žena koje su uradile PAPA test u poslednje tri godine. [212, 213.] Sve su to izazovi da se nađu najbolja rešenja za skrining, koja će doprineti smanjenju kako incidencije, tako i letaliteta od cervikalnog karcinoma [188, 202 - 204, 214, 215]

4.2.1.2 Organizacija skrininga karcinoma grlića materice u Srbiji

Do 2013. godine u Srbiji, izuzimajući pilot projekte u pojedinim regionima, nije postojao organizovani skrining za karcinom grlića materice.[14, 216] Rano otkivanje raka grlića materice sprovodilo se u vidu oportunog skrininga, u okviru koga je, svakoj ženi koja se javi ginekologu iz bilo kog razloga (tegobe, kontrole, trudnoća, kontracepcija), mogao biti uzet Papnikolau bris, ili kada bi samoincijativno zakazala pregled kod ginekologa za PAPA test. U pojedinim regionima sa visokom incidencijom (Baničevski) sprovodili su se pilot projekti. [216,217] Jedan od problema primene oportunog skrininga je u visokoj pokrivenosti skriningom mlađe populacije žena, dok je niska pokrivenost skriningom za starije populacione grupe.[14] Po podacima nacionalnog istraživanja zdravlja, koje je uradjeno 2006. godine, 41.8% žena iz gradskih sredina je uradilo PAPA test, dok je to učinilo samo 25.6% žena iz ruralnih područja. [218] Ovaj podatak je alarmantan i u potpunosti odslikava stanje na terenu, obzirom da se u Srbiji u tom periodu sprovodio oportuni skrining, a da je Srbija po broju žena obolelih od karcinoma grlića materice bila na prvom mestu u Evropi

(standardizovana stopa incidencije 27.2 na 100 000 žena). Nedostatak znanja žena u Srbiji o reproduktivnom zdravlju, loši stavovi ginekologa i lične prepreke povezane sa negativnim iskustvom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uslovljavaju nizak prioritet preventivnih ginekoloških praksi, kako za žene, tako i za ginekologe. [219, 220] Problem visoke incidence i mortaliteta u Srbiji, može se delimično pripisati nedostatku svesti o zdravlju, ali i problemu u pristupu zdravstvenoj zaštiti, kao i nedostatku programa prevencije. [220] Mihajlović i saradnici nalaze da je uzrok nedostatak organizovanih skrining programa. [3]

Organizovanim preventivnim aktivnostima, odnosno skriningom obuhvaćen je mali deo ženske populacije (samo 2.0%), a prisutne su i izražene geografske razlike kao i varijacije po tipu naselja (5.2% u Istočnoj Srbiji, gde je i incidenca karcinoma grlića materice najveća). Aktivnosti na uvođenju organizovanog skrininga počele su 2006. godine. Vlada Republike Srbije je maja 2008. godine usvojila predlog Nacionalnog programa skrininga za rak grlića materice, čiji je cilj smanjenje morbiditeta i mortaliteta od raka grlića materice u Srbiji, a primena programa organizovanog skrininga otpočela je krajem 2012. godine. [221] Programom je predviđeno da se u periodu od 3 godine pozove 2.300,000 žena za PAPA bris. Program će se sprovoditi po organizovanom, decentralizovanom modelu, a kao glavne prednosti su mreža jedinica primarne zdravstvene zaštite na celoj teritoriji Srbije, koje uključuju više od 500 ginekologa. Međutim, poteškoće su vezane za sistem rada službe citologije i prelazak sa klasičnog PAPA sistema na Bethezda sistem citološke klasifikacije, kao i obezbeđenje sistema kontrole kvaliteta. [222]

4. 2.2 Barijere za sprovođenje skrining programa za karcinom grlića materice

Kao barijere za skrining, identifikovani su različiti socijalni, ekonomski i demografski dispariteti kod žena, koji uslovljavaju nizak nivo zdravstvene pismenosti, odnosno nerazvijenu svest o potrebi skrininga, što su povezali sa nižim nivoom obrazovanja, mestom boravka (ruralno stanovništvo) i niskim materijalnim statusom. [223 -225] Socio-demografski faktori su identifikovani kao ključni faktori koji utiču na

primenu preventivnih ginekoloških praksi (kontrolnih ginekoloških pregleda i PAPA testa u okviru oportunističkog skrininga). [226 228]

Glavni razlozi za neučestvovanje u nacionalnom skrining programu za žene iz Estonije bili su: nedavna poseta kod ginekologa, strah u vezi rezultata PAPA brisa, kao i dugo čekanje i neodgovarajući termin za skrining. [229] Po rezultatima Nacionalnog istraživanja zdravlja u Srbiji (2006), 7,9% žena iz seoskih područja nikad nije posetilo ginekologa, a u trogodišnjem intervalu samo je 25,6% žena iz ruralnih područja uradilo PAPA test. [218] Žene iz ruralnih područja Srbije ređe sprovode preventivne prakse za rak grlića materice i imaju povišen rizik za rak grlića materice u odnosu na žene urbanih područja, obzirom da su manje obrazovane, lošijeg socio-ekonomskog statusa, starije životne dobi. [230] Žene iz ruralnih područja u Poljskoj, manje učestvuju u skrining programu u odnosu na stanovnice grada. [231] Slična situacija je u ruralnim krajevima Grčke (na ostrvu Krit, 52.1%, žena nikada nije uradilo skrining za rak grlića materice). [232]. Novije studije su pokazale da u Velikoj Britaniji postoji pad u učešću rutinskog skrining programa ispod 80%, posebno među mlađim ženama, starosti od 25-29 godina. [233] Najvažniji istraživački prioritet u Centru za kontrolu i prevenciju obolenja u SAD, uključuje pronalaženje strategije za povećanje pokrivenosti skriningom žena koje nisu bile uključene u skrining. U periodu od 2000 do 2010 godine, u SAD se beleži mali, ali značajan pad trenda u broju žena koje su uradile PAPA test u poslednje tri godine. [212] I zemlje koje nemaju dugu tradiciju u organizovanju nacionalnih skrining programa, imaju poteškoće vezane za odaziv žena za skrining, te razmatraju kampanje u cilju povećanja učešća u skriningu. [234] U 15 zemalja EU u 2006.godini, društveno–ekonomski status žena je značajan faktor za oportunistički skrining programa za rak grlića materice, za razliku od programa zasnovanih na organizovanom skriningu. [235] Neki autori ističu značaj pronalaženja adekvatnih programa koji bi uključili i članove porodice žena koje imaju barijeru prema skriningu. [236] Medicinske sestre i babice treba da budu uključene u edukaciju žena o raku grlića materice i na taj način one mogu da promene stavove, znanja i da povećaju svest žena o neophodnosti preventivnih mera. [234, 237]

Barijere za samostalno uzimanje briseva za HPV (samoskrining) su vezane najčešće za obrazovni nivo žena; mnoge ispitanice su zabrinute da li će bris uzeti

pravilno i imaju veće poverenje u uzimanje brisa od strane lekara/babice. [238 -241] Rezultati studija iz zapadnih zemalja, koje sprovode programe organizovanog skrininga, pokazuju da obezbeđivanje kompleta za HPV samotestiranje, posebno za žene koje nisu učestvovala u skriningu i pored opomena, može da poboljša odaziv za skrining. [242 - 244] Neophodna su dalja istraživanja u cilju procene stavova žena o primeni samotestiranja kao metode skrininga, kao i u cilju procene isplativosti ovog vida skrininga u različitim delovima sveta.[244]

4.2.3 Ciljna populacija za skrining

Postoje različiti stavovi oko pitanja u kom životnom dobu treba otpočeti sa skrining programima za prevenciju karcinoma grlića materice, kao i u kom životnom dobu obustaviti skrining. Stavovi koje se žene isključuju iz skrininga su ujednačeni; izuzimaju se žene kojima je dijagnostikovano karcinom grlića materice, žene koje su lečene zbog promena na cerviksu CIN II i CIN III i žene kojima je urađena totalna histerektomija.[205]

Zemlje Evropske unije koje imaju organizovan nacionalni skrining program za rak grlića materice, rade ga počev od 20-e/30-e godina života do 60-e/65-e godina., u tro ili petogodišnjim intervalima. [245, 246] Američko udruženje za akušerstvo i ginekologiju i Evropsko udruženje za infektivne bolesti, u ginekologiji i akušerstvu, 2009.godine doneli su preporuke po kojima skrining treba otpočeti tri godine od početka seksualne aktivnosti, a najkasnije sa 21 godinom života. [246, 247] U SAD-u, profesionalne smernice preporučuju kombinovano testiranje za žene starosti ≥ 30 godina kao prihvatljivu opciju skrininga. Žene koje su negativne po oba modaliteta skrininga, ne zahtevaju ponovno testiranje za 3 godine, a kod žena sa abnormalnim rezultatima preporučuje se kolposkopija. [248].U Kanadi i SAD, skrining se preporučuje u mladosti, a posle 30-e godine, Papanikolau testovi se često kombinuju sa HPV testovima. [168, 249]. Za žene mlađe od 30 godina, ne preporučuje se skrining sa HPV testiranjem, samostalno ili u kombinaciji sa citologijom. [250]

Takođe, potrebno je naći optimalnu gornju starosnu granicu za prestanak skrininga kod starijih žena, obzirom da sa godinama opada pojava novih HPV infekcija, a

karcinogeneza obično traje desetak godina. Ranije preporuke su bile da se sa skriningom prestane kod žena starijih od 70 godina, koje su imale prethodno najmanje tri uredna PAPA nalaza, ili koje u poslednjih 10 godina nisu imale patološki nalaz [247] Novije preporuke su da se skrining obustavi kod žena starijih od 65 godina. [191, 246, 251] U Velikoj Britaniji, žene starosti 65 i više se izuzimaju iz poziva za skrining. Ako je žena imala najmanje jedan abnormalan rezultat PAPA testa u tri poslednja skrininga, potreban je nadzor ili praćenje. Žene starosti 65 i više godina koje nikada nisu uradile skrining, imaju pravo na jedan poziv. [252]

U Srbiji, nacionalnim programom „Prevenција raka grlića materice – program organizovanog skrininga” (2009. godine), predviđeno je da budu obuhvaćene sve žene uzrasta od 25 do 69 godina. Kako je većina zemalja u kojima se organizuje skrining, gornju starosnu granicu ograničava sa 65 godina i Ministarstvo zdravlja Srbije je korigovalo i skriningom je obuhvaćena populacija žena starosti od 25 do 65 godina. Iz skrininga se isključuju: žene kojima je urađena totalna histerektomija, žene obolele od neke maligne bolesti ili prethodno lečene od premalignih promena ili karcinoma grlića materice i žene koje nisu imale nikad seksualne odnose.

4. 2.4 Skrining interval za karcinom grlića materice

Multicentrična studija Peirsona i sar. je pokazala da su različiti i neujednačeni stavovi u pogledu optimalnog intervala za skrining. [253] Razlike u preporučenim intervalima zavise ne samo od tipa skrininga (oportuni/organizovani) ili od metode skrininga (citologija, HPV DNA test), već razlike postoje i pri primeni iste skrining metode. Skrining intervali su u rasponu od jedne do 10 godina, a zaštitni efekat skrininga se smanjuje sa dužinom intervala između skrininga. Najkraći skrining interval, skrining na period od godinu dana ima najveći zaštitni efekat, [254] kao i skrining interval od jedne do tri godine [255, 256] Interval od 3-5 godina pruža značajnu zaštitu, ali samo od razvoja invazivnog karcinoma. Ako se skrining realizuje u intervalima od 10 do 15 godina, pokazuje značajnu zaštitu u odnosu na zemlje gde se skrining uopšte ne realizuje. [253, 257]

U zemljama Evropske unije koje imaju organizovan nacionalni skrining program za rak grlića materice, skrining se realizuje u tro ili petogodišnjim intervalima. [41, 42] U nordijskim zemljama, kao i u Velikoj Britaniji, Holandiji i delovima Italije, organizovani citološki skrining se realizuje takođe u tro ili peto-godišnjim intervalima. [41, 258] Novija istraživanja pokazuju da sa HPV testiranjem, skrining intervali mogu bezbedno da se produže do 6 godina ili više. [259, 260]. U SAD-u, profesionalne smernice preporučuju kombinovano testiranje za žene starosti ≥ 30 godina; žene koje su negativne po oba modaliteta skrininga, ne zahtevaju ponovno testiranje za 3 godine, a kod žena sa abnormalnim rezultatima preporučuje se kolposkopija. [248].

Američko udruženje za akušerstvo i ginekologiju i Evropsko udruženje za infektivne bolesti u ginekologiji i akušerstvu 2009.godine je dalo preporuke po kojima je HPV DNA test uključen u skrining raka grlića materice, uz PAPA test. Date su preporuke u pogledu intervala za skrining; sa intervalom na 2 godine do 30-e godine života, a od 30-e godine, kombinacija LBC i HPV testiranja u intervalu na 3 godine. Uputstvo je doneto kako bi se sprečili brojni nepotrebni testovi kod žena koje nemaju rizik za rak grlića materice. [246, 251]

Budućnost kontrole raka grlića maternice možda će zavisiti od HPV vakcinacije; jedna za ne-vakcinisane, a druga za vakcinisane grupe žena. Nove strategije koriste HPV testiranje i HPV vakcinaciju, kod žena dobi od 25 godina, uz koje bi citološki skrining bio ređi od 3 godine ili kod nevakcinisanih žena, citološki skrining od 21 godine, sa intervalom na 1-3 godine. [211] Novi algoritmi za prevenciju raka grlića materice daju sledeće preporuke: vakcinacija devojčica sa 9-13 godina; otpočeti sa skriningom - jednim HPV testom između 35-39 godine i ponoviti skrining jednom u 10 ili 7 godina, u skladu sa resursima (ciklusi mogu biti 5,7, 10 g., ili jednom u životu). [183] Prihvatanje produženog intervala skrininga zahteva promene u stavovima i ponašanju kod žena, njihovih lekara, kao i zdravstvenog osiguranja. Zbog svog centralnog mesta u smernicama, dalja istraživanja je neophodno uraditi vezano za preporuke za upućivanje žena na kolposkopiju.[261]

4. 2.5 Metode skrininga karcinoma grlića materice

Uprkos neospornom i impresivnom uspehu koji je postignut u borbi protiv raka grlića materice, počev od 1960. godine, kada je počela primena Papanikolau testa, do danas, kada je stopa mortaliteta u industrijalizovanim zemljama u proteklih 40 godina smanjena za dve trećine do tri četvrtine, savršen skrining postupak još uvek nije postignut. Napori u prevenciji raka grlića materice kod žena širom sveta su fokusirani na skrining pomoću Papanikolaou (PAPA) testova i lečenja prekanceroznih lezija. Tamo gde je skrining bio kvalitetan i sa visokim procentom pokrivenosti, ovi napori su smanjili učestalost invazivnih formi raka grlića materice za čak 90 %. [206]

Više metoda i testova se mogu koristiti kao skrining metode za rak grlića materice:

- vizuelni pregled grlića materice golim okom, uz primenu 3% sirćetne kiseline (VIA)
- vizuelni pregled grlića materice golim okom, uz primenu Lugolovog rastvora (VILI),
- kolposkopija,
- konvencionalna citologija (PAPA test),
- citologija na tečnoj podlozi (LBC),
- HPV tipizacija.

PAPA test je jedini test koji se koristi u velikim populacijama i koji je pokazao značajno smanjenje stopa incidencije i mortaliteta od raka grlića materice. [253, 262] Skrining test trebalo bi da bude:jednostavan, efikasan, ekonomičan, prihvatljiv,bezbolan i da nije štetan.[263] Skrining ne može da spreči uzročnika, odnosno nastanak onkogene HPV infekcije, ali može da omogući prepoznavanje abnormalnih i prekanceroznih ćelija grlića materice. Ako se dokažu abnormalne ćelije, lezije se mogu pratiti i lečiti u premalignoj fazi. Rizik od nastanka raka grlića materice je viši kod žena koje ne učestvuju u redovnom skriningu. Cilj skrininga je da se primeni jednostavan, brz, tačan, bezbedan, prihvatljiv i jeftin skrining test.[264] Skrining test treba da karakteriše visoka osetljivost, specifičnost i pozitivna prediktivna vrednost. [263] U praksi, konvencionalna citologija se najčešće koristi kao skrining test, ali mnogi

zagovaraju HPV testiranje za trijažu i preporučuju kombinovanje PAPA citologije i HPV DNK testa [188, 249].

Imajući u vidu visoku učestalost spontane eliminacije HPV infekcije kod žena starosti preko 35 godina, nizak nivo specifičnosti predstavlja problem za primenu HPV DNK testiranja kod ove populacije žena. [265]. HPV testiranje ima veću osetljivost, ali nešto manju specifičnost, u poređenju sa PAPA citologijom. [266]. Međutim, još uvek postoje problemi kako ga najbolje koristiti u primarnom skriningu. U zemljama gde je citologija dobrog kvaliteta, najbolja mogućnost je da se koristi HPV testiranje kao jedini skrining modalitet, a citologija je rezervisana za trijažu HPV pozitivnih žena. [246, 267]

U zemljama u razvoju, prevencija raka grlića materice ima više izazova; u ovim zemljama, citologija nije održiva sa postojećom infrastrukturom, a vakcinacija je preskupa. [268]. U nerazvijenim zemljama vizuelni pregled grlića materice posle primene 3% sirćetne kiseline (VIA) je potencijalna alternativa citologiji kao skrining metodi, [269] a neki autori osim VIA, predlažu da se za skrining uključe i ginekološki pregled, molekularna detekcija HPV i biopsija sa histopatološkom dijagnostikom. [270]

Savremena istraživanja ukazuju da bi za rizične populacione grupe žena, uz klasičnu citodijagnostiku, kao skrining trebalo primeniti i metode koje su pouzdanije, a to su citologija na tečnoj podlozi (LBC) i HPV tipizacija, obzirom da imaju veću senzitivnost i brojne studije ih preporučuju kod pacijentkinja sa visokim rizikom za obolevanje od raka grlića materice. [271] HPV testiranje uz citologiju na tečnoj podlozi, kao alternativu konvencionalnoj citologiji, preporučuju kao skrining za žene mlađe od 35 godina. [266, 272]

4.2.5.1 Vizuelne metode skrininga

Od vizuelnih tehnika, najčešće su u primeni metode direktnog vizuelnog pregleda, tokom kojih se grlič materice posmatra ili golim okom ili aparatom male snage uvećanja, bez ili nakon primene rastvora 3% do 5% sirćetne kiseline ili Lugolovog rastvora. Vizuelni pregled grlića materice golim okom, uz primenu 3% sirćetne kiseline (VIA) [273] i/ili Lugolovog rastvora (VILI), predstavljaju jednostavne testove za rano otkrivanje premalignih i malignih promena na grliču materice. Ove metode su bile u primeni pre uvođenja citološkog skrininga u svetu, ali u nerazvijenim zemljama, sa

niskim tehnološkim razvojem (nedostatak kolposkopa, mikoskopa), kao i nedovoljnim brojem edukovanih ginekologa, ove metode su u široj upotrebi i sada. [273, 274] Prednosti vezulnih tehnika u poređenju sa citološkim je to što su vizuelne metode jeftinije, ne zahtevaju laboratorijsku infrastrukturu, rezultat se dobija odmah, što omogućava korišćenje protokola "ekrana i lečenja". Glavni nedostatak vizuelnih metoda je relativna nespecifičnost i niska osetljivost. [275] Za zemlje sa slabo razvijenim citološkim skrining programom, VIA je verovatno bolja strategija. Ona ima prednost što obezbeđuje trenutne rezultate, sa mogućom trijažom i lečenjem bez odlaganja, tokom iste posete. [276] U nerazvijenim zemljama, gde se ne može organizovati citološki skrining, vezuelni pregled grlića od strane ginekologa i dobro obučениh medicinskih sestara i babica je prihvatljiva alternativa za otkrivanje premalignih i malignih lezija grlića. [197]

Kolposkopija je vizuelna metoda pri kojoj se koristi kolposkop - specijalno konstruiranog pokretnog mikroskopa uz uvećanje od 6- 40 puta. Kolposkopiju je kao metodu ranog otkrivanja promena na grliću materije prvi primenio nemački ginekolog, Hans Hilsenmann 1924.godine. Rid je još 1985 godine konstruisao kolposkopski indeks, koji koristi četiri kolposkopska znaka (izgled ivica kolposkopske promene, boju, vaskularnu atipiju i bojenje Lugolom) i kolposkopski nalazi su klasifikovani kao:

1. normalan nalaz,
2. skvamozna metaplazija,
3. leukoplakija,
4. kondilomi,
5. CIN1
6. CIN2 - 3, i
7. invazivni karcinom. [277]

U cilju povećanja tačnosti kolposkopije kao metode za rano otkrivanje promena na grliću materice, neophodna je dobra edukacija kolposkopičara. Strander i saradnici su predložili indeks koji uključuje i veličinu lezije kao kriterijum za procenu stepena promena. [278] U cilju prevazilaženja složenosti klasičnog Ridovog indeksa u predviđanju promena tipa HSIL, modifikovan Ridov indeks uključuje lokaciju lezije unutar zone transformacije, umesto bojenja Lugolom. [279]

Primena kolposkopije u velikoj meri zavisi od edukacije, iskustva i veštine kolposkopičara, te nalazi o pouzdanosti primene ove metode u dijagnostici promena na grliću materice, značajno variraju u studijama iz različitih delova sveta. Nalazi iskusnih kolposkopičara su u istom nivou kao i oni pri citološkim i histopatološkim testovima, te je kolposkopija neophodan alat za detekciju premalignih promena grlića materice. [280]

Kolposkopija kao metod skrininga ima značajnu ulogu u manje razvijenim i zemljama u razvoju kao samostalna ili u kombinaciji sa nekom drugom metodom. Neki autori preporučuju primenu citologije uporedo sa kolposkopijom, obzirom da se eliminiše problem lažno negativnih nalaza, koji se javljaju kada se ove metode koriste izdvojeno, [281, 282] U zemljama u kojima se sprovodi oportuni skrining, kolposkopija se koristi kao bazična metoda za ranu dijagnostiku karcinoma grlića materice u toku ginekološkog pregleda. [281]

U Srbiji, za rano otkrivanje patoloških promena cerviksa, kolposkopija se u okviru oportunog skrininga koristila kao komplementarna metoda sa PAPA testom. [24] Zahvaljujući Nacionalnoj školi za kolposkopiju i patologiju vulve, vagine i cerviksa, koja se u Srbiji organizuje od 1996. godine, veliki broj ginekologa koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, prošao je edukaciju za izvođenje kolposkopije. [192] Kada se primene obe metode zajedno, postiže se visok nivo senzitivnosti i specifičnosti, što je uslovalo da se ove dve metode primenjuju u Srbiji u okviru oportunog skrininga cervikalnog karcinoma. Milenković i saradnici nalaze da je neophodno kolposkopiju i citologiju kombinovati sa ciljanom biopsijom, obzirom da se definitivna dijagnostika, a time i odluka o terapiji zasniva na HP nalazu. [283] Poslednjih godina, u primeni su savremenije kolposkopske metode, kao što su kolpomikroskopija i multispektralni imidžing sistem.

Multispektralni imidžing sistem (DySIS) predstavlja spektralno snimanje grlića materice i primenjuje se u cilju kvantitativne procene promena na grliću, posle primene sirćetne kiseline. Prvi klinička ispitivanja pokazuju da metod može da detektuje početnu leziju i da se razlike između displazije i maligniteta jasno manifestuju, [284] kao i da je poboljšana osetljivost i specifičnost u odnosu na klasičnu kolposkopiju. [285]

4.2.5.2 Papanikolau test (PAPA test)

Papanikolau test (PAPA test) je metoda koja ima za cilj rano otkrivanje premalignih i malignih promena na grliću materice. Ovu metodu je još 1953 počeo da primenjuje američki patolog grčkog porekla Georgios Papanikolau (Georgios Nicolas Papanicolaou (1883 - 1962), koja je po njemu dobila naziv »Papanilkolau test«. Američka medicinska udruženja su tek 1960 počela da preporučuju svojim lekarima primenu ovog testa na godišnjem nivou. [286] Izvođenje Papanikolau testa, kao sastavnog dela redovnog ginekološkog pregleda preporučuje se jednom godišnje svim seksualno aktivnim ženama, starijim od 18 godina.

Citološki skrining ima brojne nedostatke: nedostatak citologa i citotehničara, subjektivna komponenta u citološkoj dijagnostici, a u populaciji sa visokim nivoom skrininga učestalost lezija je veoma niska i aktivnost citologa je monotona. Stoga kompjuterski asistirani automatizovan PAPA skrining, smanjuje kadrovske troškove i ekonomski je najpovoljniji.

4.2.5.3 Citologija na tečnoj podlozi (LBC)

Tradicionalni razmaz sa grlića se danas radi na gotovo isti način od kada je ovu metodu uveo George Papanicolaou, 1953.godine. Citologija na tečnoj podlozi (Liquid based cytology) je noviji metod za pripremu brisa grlića materice. Osnovna razlika između LBC i tradicionalnog razmaza je ta što se cervikalne ćelije smeštaju direktno u posudicu sa tečnošću za konzerviranje, umesto što se razmažu po mikroskopskom staklu. Citologija na tečnoj podlozi ima nekoliko prednosti u odnosu na tradicionalni citološki bris koje omogućavaju veću pouzdanost: LBC procedura zahteva da se četkica kojom se uzima bris pošalje u laboratoriju u medijumu (tečnosti) za konzervaciju, tako da su sve ćelije dostupne za dalju pripremu preparata; pomaže da se otkloni krv i mukus koji mogu otežati pregled pločice, čime se smanjuje broj lažno negativnih nalaza; pomaže da se smanji broj neadekvatnih ili nezadovoljavajućih rezultata. Citologija ne mora uvek prepoznati abnormalne ćelije (lažno negativni rezultat), a neke ćelije mogu biti klasifikovane kao abnormalne kada to nisu (lažno pozitivan rezultat). Iako je konvencionalni Papanikolau test izuzetno pouzdan (do 80%), Nacionalni institut za zdravlje SAD je 1996.godine, na Konferenciji o raku grlića materice, doneo zaključak o

potrebi uvođenja novih metoda prikupljanja i čitanja preparata kako bi se smanjio broj lažno negativnih rezultata. [287] Zato je u SAD, a nešto kasnije i u još nekim zemljama sveta, uvedena primena nove metode uzorkovanja i interpretacije materijala sa grlića materice, koja se zasniva na „primeni pločice (slajda) sa tankoslojnim razmazom tečnosti“, koja može olakšati traženje abnormalnih (prekanceroznih) ćelija. [288, 289] Ćelije se uzimaju četkicom ili drugim instrumentom, koji se ispira u bočici sa tečnošću za konzerviranje (očuvanje) ćelija. Za primenu novih tehnologije, kao što su tankoslojna citologija ili automatizacija u zamenu ili kombinovano sa konvencionalnom citologijom, neophodno je uraditi brojna dodatna istraživanja, a do sada se ove metode nisu pokazale dovoljno superiorne da opravdaju visoke troškove primene. [290]

4.2.5.4 HPV tipizacija

Molekularne metode koje se koriste u detekciji HPV, zasnivaju se na molekularnoj biologiji koja se koristi u otkrivanju HPV gena. Pouzdanost HPV tipizacije najčešće se određuje upoređivanjem sa validnošću citologije. Značaj citologije u postoperativnom praćenju bolesnica posle konizacije mnogi autori opisuju i podržavaju kao jednu od najkorisnijih metoda u detekciji recidiva bolesti. Buxton i sar navode da bolesnice koje su imale postoperativno normalan citološki PAPA nalaz nisu imale recidiv, dok je kod 57% sa abnormalnim PAPA nalazom otkriven recidiv. [291] HPV tipizacija kod operativno lečenih bolesnica ima statistički značajno veću senzitivnost od citologije, a statistički zanemarljivo nižu specifičnost za detekciju recidiva. HPV tipizacija je značajna za trijažu bolesnica sa graničnim citološkim nalazom nakon operacije, kao što je ASCUS. [292] Razlike u pogledu senzitivnosti i specifičnosti mogu biti posledica različitih metoda detekcije (PCR – ELISA test, hybrid capture II test), što je naročito bitno za diferencijaciju L-SIL i H-SIL promena. Pital i sar su dokazali da postoji 7,2 puta veći rizik od dobijanja H-SIL promena kod bolesnica sa pozitivnim vrednostima HPV tipizacije. [293] Saxena i saradnici smatraju da primena HPV tipizacije treba da postane primarni skrining metod za žene starije od 30 godina, što se ogleda i u ekonomskoj isplativosti, zbog produženja skrining intervala kod HPV negativnih žena. [294]

Obzirom da je potvrđen značaj HPV testiranja u sekundarnoj prevenciji raka grlića materice, brojne studije ispituju korelaciju rezultata žena koje su radile samotestiranje,

odnosno koje su same uzimale vaginalni bris za HPV i rezultata cervikalnog brisa koji su prikupljeni od strane zdravstvenih profesionalaca. Rezultati ovih studija su podržali koncept uvođenja HPV samotestiranja, kao alternativnog načina skrininga raka grlića materice. [276, 295–298] Neinvazivno uzorkovanje HPV za identifikaciju osoba visokog rizika za subkliničke onkogene HPV infekcije ostaje veliki izazov i u razvijenim zemljama, a posebno u zemljama u razvoju, u cilju smanjenja incidencije cervikalnog karcinoma. Primarni skrining samo pomoću HPV tipizacije se ne preporučuje u oportunističkom skriningu zbog niske specifičnosti, ali visoke osjetljivosti, jer to dovodi do mnogih klinički nerelevantnih rezultata, koji doprinose stresu kod žena, ali i povećavaju troškove dodatne dijagnostike. [299] Neophodna su dalja istraživanja koja bi dala potpunije dokaze o primeni HPV tipizacije kao primarnog skrininga za žene starosti od 30 ili više godina. [300]

Progresivan prelazak na molekularni skrining pomoću HPV DNK testa, kao primarni skrining test je vrlo verovatan u bliskoj budućnosti, a citologija bi se koristila kao trijažni test. [301, 302] Buduća istraživanja mogla bi prihvatiti samo HPV testiranje za skrining, ako se dokaže da HPV test sa citologijom pokazuje samo malo snižavanje osjetljivosti u odnosu na primenu samo HPV. [208]

4.2.6 Efikasnost skrining metoda

U cilju pronalaženja najoptimalnijeg i najefikasnijeg skrininga, mnoge studije su ispitivale efikasnost skrining metoda pojedinačno ili u kombinaciji nekoliko metoda. Obzirom da karcinom grlića ima najvišu incidenciju i mortalitet u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, koje ne mogu da obezbede organizovani skrining, mnogi istraživači su ispitivali efekat pojedinačnih, kao i kombinaciju nekoliko metoda.

Syrjänen ističe potrebu da životna dob žene bude faktor od koga će zavisiti koji metod skrininga primeniti u prevenciji cervikalnog karcinoma; izbor optimalnog skrining test za mlađe i starije žene zavisi od toga da li je kriterijum najviša pozitivna prediktivna vrednost, u kom slučaju je izbor PAPA test ili pak, najbolji odnos između osjetljivosti i specifičnosti. [303]

Komparirani su rezultati osetljivosti i specifičnosti citologije, VIA I VILI metoda kao metoda skrininga cervikalnog carcinoma. Rezultati multicentrične studije, pokazali su da VILI ima znatno veću senzitivnost u odnosu na VIA za otkrivanje H SIL promena, a specifičnost je bila slična, te se VILI smatra preciznijim testom u programima skrininga u nerazvijenim zemljama. [304]

Kada su VIA I VILI radili edukovani lekari ili babice, senzitivnost ovih metoda je bila veća od senzitivnosti citologije. Senzitivnost za VIA je po različitim autorima od 41% do čak 79%. [305, 306] Prednosti ove metode su: metoda je jeftina, jednostavna za primenu, rezultat se saopštava odmah, a pri istom pregledu se može uraditi i tretman lezija. Kao prednost ove metode u odnosu na druge metode za rano otkrivanje promena na grliću materice, smatra se i ta, što je mogu sprovoditi i dobro edukovane babice. [307]

Specifičnost je najveća kod citologije (96 %), nešto niža kod kliničkog ispitivanja (85 %) i najniža kod samostalnog uzimanja brisa za HPV detekciju (82 %). [308] Stoga se u zemljama sa niskim resursima, preporučuje primena ekscizionih ili ablativnih tretmana kod žena koje su HPV pozitivne, ali uloga ovih metoda kao primarnog skrininga je veoma ograničena. [30, 214, 309]

Kombinovanjem tri testa (VILI, VIA i PAPA), postiže se izuzetno visoka osetljivost (100%), ali je niža specifičnost i veći je procenat lažno pozitivnih nalaza. [310, 311]

Kolposkopija, sa senzitivnošću od 57, 4% i specifičnošću od 99, 4% za detekciju CIN2 + lezija, skoro je identična kao konvencionalna citologija. [312] Kolposkopija ima visoku senzitivnost (čak 87-99%), ali zbog svoje niske specifičnosti (između 23 – 87%), kolposkopija ne može da se primenjuje kao skrining metod. [313 -315] Po rezultatima, Milenković i saradnika, senzitivnost kolposkopije je 87.5%, a specifičnost samo 24.14%, [283] za razliku od rezultata Pimple i saradnika, po kojima je specifičnost kolposkopije znatno viša (57.5-92.9 %), a opseg osetljivosti kolposkopije za detekciju histološki potvrđene cervikalne neoplazije (CIN1 + ili CIN2 +) je nešto niži (58.0-74.7 %).[312]

Soutter i saradnici su prikazali uporedne nalaze senzitivnosti i specifičnosti kolposkopije, citologije i DySIS-a, po kojima DySIS, u odnosu na ostale dve metode, ima najveću osetljivost (79%), a najmanju specifičnost (76%). [316] DySIS u kombinaciji sa kolposkopijom, ima veću osetljivost i efikasniji je i od same kolposkopije, [317] a Li W i sar. su pokazali da je senzitivnost i specifičnost ove metode od 94, odnosno 87% za lezije tipa CIN2 +. [318]

Senzitivnost konvencionalne citologije je oko 57% (različita je u zavisnosti od autora, i kreće se u opsegu od 11 do 99%), a specifičnost je oko 68% (opseg od 14 do 97 %). [290, 319, 320]. Po studiji Milenković i sar, senzitivnost konvencionalne citologije je 62.5%, a specifičnost 87.35%, što pokazuje da je citologija pouzdanija od kolposkopije (senzitivnost 87.5%, a specifičnost samo 25.14%). [283]

Nandini i sar. su procenjivali osetljivost i specifičnost konvencionalne i LBC u odnosu na histološki pregled kao zlatni standard i našli da je konvencionalna citologija pokazala višu osetljivost u dijagnostici LSIL i u dijagnostici zapaljenjskih promena na cerviksu. [321] LBC je jednaka ili još osjetljivija nego Papanikolau test (senzitivnost LBC od 61-93%, a specifičnost od 82-91%). [290, 322] Dva testa, konvencionalni i LBC primenjeni u kombinaciji, pokazuju višu i osetljivost i specifičnost, nego primenjeni pojedinačno (64,8% , 87,6%). [323] Studija Stabile i sar, je pokazala da je dijagnostička tačnost LBC bolja i od ciljane biopsije (osetljivost 66,7% i specifičnost od 100%).[322]

Studija Longatto-Filho-a i saradnika, pokazala je da HPV testovi koje uzimaju lekari imaju najveću osetljivost (80%), ali i visoku stopu nepotrebnog dodatnog upućivanja na kolposkopiju (15,1%). HPV testovi koje samostalno uzima pacijentkinja, imaju znatno nižu (57,1%) osetljivost.[324] Ovo potvrđuje značajnu ulogu HPV samotestiranja za zemlje koje imaju organizovani citološki skrining. [325, 326]

Lee i sar, su dokazali su skoro identičnu vrednost senzitivnosti HPV tipizacije i citologije. [327] Suprotno ovim studijama, Venturoli i sar., su dokazali višu i senzitivnost i specifičnost HPV tipizacije u odnosu na citologiju. [328] Kombinacija HPV testiranja i citologije daje i visoku osetljivost (93,5 %) i visoku specifičnost (89,0 %). [313, 329] Živadinović i saradnici smatraju da se upotrebom HPV tipizacije, značajno snižava procenat nepotrebnih biopsija grlića materice, obzirom da kolposkopija u odnosu na HPV tipizaciju ima nešto višu senzitivnost (94,7 : 90), ali

nižu specifičnost (79,27 : 86,6), [330] za razliku od Honga i saradnika, koji su našli da je, ako se primeni modifikovan Ridov kolposkopski indeks, osetljivost i specifičnost za otkrivanje HSIL visoka (91.3%, odnosno 92.9 %), što je pouzdanije od primene HPV testiranja. [279] Kada se kolposkopija i citologija primene zajedno, kao komplementarne metode ranog otkrivanja karcinoma grlića materice, postiže se visok nivo senzitivnosti i specifičnosti (98%). [192, 263] Kolposkopija i citologija su se do početka primene organizovanog skrininga, primenjivale u Srbiji u sklopu oportunog skrininga cervikalnog karcinoma. Dalja istraživanja su potrebna da bi se utvrdilo da li će citologija ostati kao metod primarnog skrininga ili će kolposkopija i HPV testiranje zameniti citologiju u praćenju žena sa negativnim nalazom biopsije. [313]

Citološki abnormalan nalaz zahteva individualni pristup u praćenju i daljem tretmanu koji zavisi kako od iskustva citologa i kolposkopičara, tako i od životnog doba bolesnice, njenog imunološkog i reproduktivnog statusa, anamnestičkih podataka, lokalnog nalaza, prisustva onkogenih HPV virusa i spremnosti bolesnice za saradnju. [330]

5. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Sve skrining metode primenjuju se i kao metode rane dijagnostike raka grlića materice. Obzirom na njihove brojne nedostatke, čak i kad se kombinuje više metoda, neophodno je, kod suspektnog nalaza na grliću materice (patološki PAPA test, patološki kolposkopski nalaz, onkogeni tip HPV virusa), neophodno je primeniti metode kojima se definitivno postavlja dijagnoza. U praksi se primenjuju biopsija grlića materice, endocervikalna kiretaža i ekscizija grlića i dobijeni HP nalaz predstavlja definitivnu potvrdu dijagnoze. Kako je određivanje stadijuma bolesti značajno u cilju planiranja terapije i određivanja najefikasnijeg vida lečenja, neophodna je dodatna dijagnostika (ultrazvučni pregled, kompjuterizovana tomografija abdomena, magnetna rezonanca male karlice).

5. 1 Biopsija grlića materice

Definitivna dijagnoza cervikalnog karcinoma postavlja se na osnovu patološkog HP nalaza dobijenog biopsijom, obzirom da konvencionalana citologija ima osetljivost od 53 -95%. [290, 320] Dijagnostika se dalje sprovodi ciljanim uzorkovanjem dela tkiva grlića materice posebnim kleštima za biopsiju, ili na savremeniji način, pomoću radio talasne omčice. Promene koje se ne mogu sagledati pomoću kolposkopa, a to su promene u cervikalnom kanalu, zahtevaju dodatnu dijagnostiku, uzimanje tkiva sa suspektog mesta, pod kontrolom kolposkopa (ciljana biopsija). Definitivna dijagnoza raka grlića materice postavlja se posle patohistološkog pregleda (PH) uzorka tkiva dobijenog biopsijom, endocervikalnom kiretažom ili konizacijom. Biopsiju grlića neophodno je uzimati pod kolposkopskom kontrolom, sa polja koja pokazuju najveći stepen abnormalnosti (ciljana biopsija), a kod velikih i kompleksnih lezija, treba uzeti nekoliko isečaka. Biopsija se može izostaviti, ukoliko su citološki i kolposkopski nalazi u korelaciji, a odgovaraju promenama teškog stepena. i preporuka je konizacija. [331] Studija Milenković i sar, preporučuje da se nakon abnormalne kolposkopske slike obavezno uradi PAPA test i po dobijanju tog rezultata, uradi biopsija, a konačni stav o terapiji se bazira na HP nalazu. [283]

5.2 Endocervikalna kiretaža (ECC)

Kiretaža cervikalnog kanala(endocervikalnakiretaža je neophodna kako bi se dijagnostikovale endocervikalne lezije koje se ne vide ni kolposkopski ili u slučajevima kada skvamocelularna granica nije dostupna, a citološki nalaz je abnormalan. Dobijeni endocervikalni materijal se šalje na HP analizu. Prisustvo ili odsustvo invazivne bolesti najčešće se ne može potvrditi jer je uzorak dobijen kiretmanom obično površan i bez strome. Zbog toga je u slučaju kolposkopskih promena teškog stepena koje ulaze u cervikalni kanal, pouzdanije uraditi dijagnostičku eksciziju.

5.3 Dijagnostička ekscizija

Dijagnostička ekscizija može se raditi različitim metodama. U zavisnosti od veličine promene, starosti pacijentkinje i želje za budućim rađanjem, određuje se i metoda, koja može biti ekscizija omčicom (Loop ekscizija), ekscizija laserom ili

klasična konizacija nožem. Nekada je indikovano uraditi i eksciziju i endocervikalnu kiretažu.

6. Indeksi rizika za karcinom grlića materice

Postoji potreba, posebno u zemljama u razvoju, gde je preventivna zdravstvena zaštita na nižem nivou organizovanja u odnosu na razvijene zemlje, da se konstruišu indeksi rizika za najučestalija maligna obolenja. Takođe, i visoko razvijene zemlje sa dugom tradicijom primene skrininga, suočavaju se sa problemom smanjenja odziva žena na skrining, posebno populacije mlađih žena. [84, 233, 332] Britanska studija je pokazala da je rizik od dijagnostikovanja invazivnog karcinoma kod žena starosti između 40 i 65 godina, bio četiri puta manji, ako su u prethodnih pet godina radile skrining. [333]

Razvijeni su i u široj primeni su indeksi za kardiovaskularna obolenja, razvijen je i Harvardski indeks rizika za maligna obolenja, ali ovaj indeks je validan samo za procenu rizika od karcinoma jajnika, karcinoma debelog creva i karcinoma pankreasa.[334] Prethodna istraživanja, koja su procenjivala faktore rizika za karcinom grlića materice, bazirala su se na određivanju pojedinačnih rizika, što se ne može konzistentno primeniti za opštu populaciju. [314] Takođe, postoje indeksi koji se odnose samo na primenu dijagnostičkih metoda. Još 1985 godine, Rid je konstruisao kolposkopski indeks (Ridov indeks), koji je kasnije, zbog svoje složenosti modifikovan u dijagnostikovanju H-SIL promena. Ovaj indeks ima brojne nedostatke koji se odnose na nisku specifičnost kolposkopije i stoga se ova metoda ne može primeniti kao metoda skrininga. [277, 278, 279, 335]

U studiji Castl-a i saradnika, ispitivan je model rizika, kao okvir za standardizovanu zaštitu koja maksimizira sigurnost pacijenta. Model je primenio prag rizika za tretman premalignih promena na grlicu materice (kao granični nivo je određen CIN2) i ponavljanje skrininga na godišnjem ili dvogodišnjem nivou.[336] Studija Fernandes a i saradnika je preporučila razvoj i primenu elektronskog protokola koji bi sadržao anamnestičke podatke, fizikalni pregled, laboratorijske testove, dijagnozu, HP

nalaz, primenjenu terapiju, kao i socio-demografske faktore, primenu kontraceptivnih sredstava, pušenje, ginekološku i akušersku istoriju. [337] Međutim, ovaj protokol je vrlo kompleksan, složen i verovatno bi njegova implementacija u kliničku praksu bila teško izvodljiva. Još složeniji model, Pitsburgov model, koji su konstruisali Austin M. i saradnici, na uzorku od 421371 ispitanica u period od 2005-2008.godine, uključuje 19 varijabli: rezultat LBC i HPV testiranja, podatak o HPV vakcinaciji, primenjene dijagnostičke i terapijske procedure, godine, rasa, prisutne infekcije, anamneza menstruacija, anamneza malignih obolenja i primena metoda kontracepcije. Ovaj model predstavlja novi alat za praćenje rizika bolesti grlića materice u post-vakacionoj eri, ali ne bi se mogao preporučiti za širu primenu. [338] Sve navedene studije se više odnose na primenu dijagnostičkih i terapijskih protokola zasnovanih na kliničkim dokazima u cilju što efikasnije dijagnostike i lečenja karcinoma grlića materice u ranoj, neinvazivnoj fazi. [339] I u Srbiji su još od 1997.godine, u primeni protokoli za dijagnostiku i lečenje promena na grliću materice, koji su se menjali i usavršavali, [24, 263, 340, 341] a poslednji je sadržan u Vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice, koji je sačinila stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse na čelu sa prof.dr Vesnom Kesić. [192] U okviru sprovođenja nacionalnog skrininga, primenjuju se dva protokola, protokol za skrining raka grlića materice i klinički put za skrining raka grlića materice. Osobe koje se ne uključuju u protokol skrininga su: žene sa totalnom histerektomijom, žene obolele od neke maligne bolesti ili prethodno lečene od premaligne bolesti ili karcinoma grlića materice i starije od 65 godina. [342, 343] U studiji Anhang-a i sar, ističe se neophodnost da žene dobiju personalizovani profil rizika za procenu verovatnoće obolevanja od infekcije HPV i karcinoma grlića materice. [239]. Potrebu za protokolom za prevenciju cervikalnog karcinoma, koji bi bio jednostavan za primenu, a efikasan, uvideli su Wilkinson i saradnici, koji su još 1992.godine, publikovali rezultate u kojima su prikazali skalu za procenu rizika od cervikalnog karcinoma u Velikoj Britaniji. Ovim indeksom je potvrđena uloga četiri faktora rizika za obolevanje od cervikalnog karcinoma: nivo obrazovanja, trenutni pušački status, dužina primene oralne kontracepcije i ukupni broj seksualnih partnera. [344-346] U studiji Patil-a i saradnika, na populaciji žena kojima je u Klinici za ginekologiju u Nagpuru (Indija) dijagnostikovao cervikalni karcinom, ispitivani su sledeći faktori rizika: dužina bračnog

života (> 25 godina), rana menarha (< 13 godina), bračni status (udovica, razvedena, slobodna), multiparitet (> 3), broj abortusa, upotreba duvana, pasivno pušenje, loša higijena polnih organa i nizak socioekonomski status, a identifikovano je pet faktora rizika koji su ušli u model, a to su: nepismenost, loša intimna higijena, dugo trajanje bračnog života, multiparitet i rana menarha. [142] U studiji Reitera i sar, na populaciji žena iz regiona Apalači, država Ohajo (SAD), prikazan je model merenja indeksa rizičnog seksualnog ponašanja za obolevanje od cervikalnog karcinoma. Ova studija je identifikovala prisustvo seksualno prenosivih bolesti (SPB) u ličnoj anamnezi, rano otpočinjanje sa seksualnom aktivnošću i broj seksualnih partnera, kao ključne faktore rizika. [347]

Kako svi skrining, kao i dijagnostički postupci u cilju ranog otkrivanja cervikalnog karcinoma, kao što su citologija, kolposkopija i histologija, imaju ograničenja u smislu osetljivosti i specifičnosti, to implicira potrebu za modelom koji bi bio jednostavan i praktičan za primenu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a čija implementacija bi doprinela smanjenju potencijalno nepotrebnih procedura prevencije, dijagnostike i lečenja, odnosno imala bi efekat i na smanjenje troškova zdravstvene zaštite. Da bi se identifikovale žene sa povećanim rizikom za obolevanje od cervikalnog karcinoma u zemlji sa visokom prevalencom, kao što je naša, bilo bi važno imati jedan kompozitni indeks, koji bi uključio više poznatih faktora rizika (uzimajući u obzir specifičnosti populacije žena u Srbiji) i koji bi prikazao kumulativni rizik za obolevanje.

7. CILJEVI RADA

7.1 Ciljevi ovog istraživanja su sledeći:

- Utvrđivanje faktora rizika za obolevanje od karcinoma grlića materice kod žena u Srbiji i ispitivanje njihove povezanosti sa abnormalnim PAPA testom;
- Konstruisanje indeksa rizičnog ponašanja za procenu obolevanja od karcinoma grlića materice;
- Validacija indeksa rizičnog ponašanja za procenu obolevanja od karcinoma grlića materice

7.2 Hipoteze

- Kreiranjem indeksa rizičnog ponašanja za procenu obolevanja od karcinoma grlića materice, moguće je identifikovati grupu žena sa povećanim rizikom za obolevanje od raka grlića materice.
- Rana seksualna aktivnost i veći broj seksualnih partnera su značajni faktori koji doprinose riziku obolevanja od karcinoma grlića materice.
- Osim ovih faktora rizika, koji su u mnogim dosadašnjim istraživanjima identifikovani kao značajni, za populaciju žena u Srbiji karakterišu i određene specifičnosti, kao što su: lošiji socio-ekonomski status, niže obrazovanje, nezaposlenost, abortusi i pušenje.

8. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

8.1 Dizajn studije

Istraživanje je sprovedeno u dva doma zdravlja u Srbiji, od kojih je jedan dom zdravlja "Vračar" u Beogradu, a drugi dom zdravlja u Kraljevu. Ispitivanje rizičnog ponašanja za obolevanje od karcinoma grlića materice, sprovedeno je po tipu anamnestičke studije (case control). Formirane su dve grupe ispitanica: ispitivanu grupu su činile pacijentkinje sa abnormalnim Papanikolau (PAPA) nalazom (IIIa,IIIb, IV i V grupa), a kontrolnu grupu pacijentkinje sa normalnim PAPA nalazom (I i II grupa).

Rezultati citološkog pregleda mogu se prikazati korišćenjem različitih terminologija, od kojih su najčešće u primeni klasifikacija po Papanikolau sistemu i Bethesda klasifikacija. Preporuka Evropskog vodiča za obezbeđenje kvaliteta u skriningu za rak grlića je da svi sistemi citološke terminologije budu prevedeni na Bethesda klasifikaciju, a da se terminologija intraepitelne neoplazije koristi za histološke izveštaje. [348]

8.2 Tumačenje nalaza PAPA testa

Citološka dijagnostika po Papanicolau (PA) se zasniva na proceni promena u pojedinim ćelijama ili grupi ćelija koje odstupaju od normalnih. Citološki nalaz po Papanikolauu deli se u 5 grupa, koje se označavaju rimskim brojevima od I do V grupe:

- PAPA I - uredan nalaz
- PAPA II - netipične zapaljenjske promene
- PAPA III - displazija: blaga, srednje teška ili teška
- PAPA IV - karcinom in situ
- PAPA V - sumnja na invazivni karcinom.

„Bethesda sistem“ klasifikacije

Pored potrebe za osavremenjivanjem tehnike izvođenja Papanikolau testa, postojala je potreba za novom klasifikacijom, koja bi predstavljala jedinstvenu citološko-

histološku klasifikaciju. 1988. godina je uveden „Bethesda sistem“ klasifikacije promena, koji je zahtevao da se laboratorijski utvrdi da u uzorku postoji dovoljno ćelija grlića materice, kako bi se rezultat vrednovao kao pozitivan. Sa manjim izmenama 2001. godine prihvaćen je Bethesda sistem klasifikacije u citologiji i histologiji na osnovu kategorizacije atipičnih skvamoznih ćelija (ASC). Bethesda sistem (TBS) za klasifikaciju Papanikolau testa, uveden je od strane Nacionalnog instituta za kancer SAD, kako bi omogućio pružanje detaljnijih informacija o rezultatima Papanikolau testa. [349]

Bethesda sistem za opisivanje rezultata Papanikolau sastoji se od tri glavna dela:

1. Kvalitet uzetog uzorka; pre citološkog pregleda vrši se početni pregled preparata i daje procena kvaliteta uzetog uzorka za analizu, koja može biti:
 - a) uzorak je zadovoljavajući za vrednovanje
 - b) uzorak nezadovoljavajući za vrednovanje- razlog: mali broj uzorkovanih ćelija.
2. Uopštena - preliminarna, kategorizacija rezultata; u uopštenoj klasifikaciji se navodi da li su prikupljene ćelije normalne ili abnormalne, a nađene ćelije ćelija se najčešće opisuju kao:
 - a) negativan nalaz, normalne ćelije bez intraepitelnih lezija ili raka (maligniteta)
 - b) abnormalnost epitelnih ćelija je prisutna.
 - c) ostali nalaz, (endometrijalne ćelije u nalazu, bakterijska infekcija)
3. Opisna dijagnoza (kada su prisutne abnormalnosti u Papanikolau testu) [350]

Bethesda (Bethesda) je osavremenio PAPA test i dao novu precizniju i detaljniju klasifikaciju. Najveća prednost opisne Bethesda klasifikacije u odnosu na raniju podelu PAPA nalaza u pet grupa je u proceni kvaliteta preparata, zatim u razlikovanju lakih od srednje teških i teških displazija, kao i mogućnost uočavanja promena povezanih sa HPV infekcijom.

U tabeli 1. dat je prikaz uporedne klasične citološke klasifikacije i Betezda klasifikacija. [351]

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

Tabela 1 Uporedni sistem citološke i Betezda klasifikacije

I pored uvođenja Betezda sistema klasifikacije u tumačenju citoloških preparat, imali smo na uvid zdravstvene kartone pacijentkinja u kojima je većina PAPA nalaza (preko 90%) evidentirana po grupama (PAPA I-V), a ne po Betezda klasifikaciji. Zbog uniformnosti prikazivanja, obrade i analize podataka, korišćena je klasična podela PAPA nalaza po grupama. Rak grlića materice razvija se kroz niz promena epitela u dugom vremenskom periodu (od jedne do deset godina). Pre uvođenja Betezda

klasifikacije, ove promene su se označavale kao cervikalne intraepitelijalne neoplazije (CIN), uvođenjem Bethesda klasifikacije, kao skvamozne intraepitelne lezije (SIL). U tabeli 2. dat je prikaz uporedne klasifikacije premalignih promena grlića materice (CIN I SIL promene). [351]

| Displazija / Ca in situ | CIN (Cervikalna intraepitelna neoplazija) | SIL (Skvamozna intraepitelna lezija) |
|--------------------------------|--|---|
| Displazija lakog stepena | CIN 1 | L-SIL (Low-grade SIL / SIL niskog stepena) |
| Displazija srednjeg stepena | CIN 2 | H-SIL (High-grade SIL / SIL visokog stepena) |

Tabela 2. Uporedni sistem klasifikacije premalignih promena grlića materice

Razumevanje karcinogeneze cervikalnog karcinoma bazirano na HPV orijentisanom modelu (HPV infekcija), dovelo je do bolje dijagnostike i otkrivanja obolenja u ranoj, preinvazivnoj fazi. [37] Najčešće cervikalna HPV infekcija ima karakteristike prolazne asimptomatske infekcije, a samo u oko 10 % slučajeva perzistira i dovodi do citoloških abnormalnosti cervikalnog skvamoznog epitela (SIL). [352] Proces onkogeneze ima relarelativno spor tok od početne intraepitelne neoplazme do invazivnog raka grlića materice (10-12 godina). [38, 353]. Međutim, opisani su i slučajevi sa progresivnim tokom; H-SIL promene mogu da se razviju za 2-3 godine od HPV infekcije, uslovljene visoko onkogenim tipovima HPV, ali i drugim kofaktorima, posebno imunološkim statusom. [354, 355] Kod premalignih promena na grliću materice najčešće nema nikakvih simptoma, te se dijagnostika ovih promena zasniva na metodama HPV tipizacije, citologije, kolposkopije i patohistološke analize materijala dobijenog biopsijom. [356, 357]

| Model prirodne istorija | Dysplasia | Histologija Nomenklatura CIN | Poslednja nomenklatura | Citologija PAPA klasifikacija | Bethezda sistem |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| | Negaivna | Negativan | | I | NILM |
| Infekcija | Skvamozna atipija | Skvamozna atipija | | II | ASC-US |
| | Niska displazija | CIN 1 | L SIL | III | L SIL |
| Prekanceroza | Srednja displazija | CIN 2 | | | |
| | Karcinoma in situ | CIN 3 | H SIL | IV | H SIL |
| Karcinom | Karcinom | Karcinom | | V | Karcinom |

Tabela 3 Uporedni sistem citološke i histološke klasifikacije [351]

8.3 Uzoračka populacija

Uzoračku populaciju čine 583 pacijentkinje, starosti od 18 do 69 godina, koje su dolazile u službu za zdravstvenu zaštitu žena doma zdravlja Kraljevo i doma zdravlja Vračar (Beograd), zbog kontrolnih pregleda ili postojećih tegoba. U periodu ispitivanja (01.01.2013-31.03.2013. godine), ukupan broj žena koje su posetile Službu za ZZ žena u domu zdravlja Kraljevo je 8559 i u anketiranju su učestovale pacijentkinje koje su bile registrovane kod svih šest izabranih ginekologa koji rade u domu zdravlja u Kraljevu. U domu zdravlja Vračar, u ispitivanom periodu bilo je 1678 pacijentkinja kod jednog izabranog ginekologa koji je prihvatio da pacijentkinje učestvuju u istraživanju I koji je omogućio uvid u medicinsku dokumentaciju svojih pacijentkinja. U domu zdravlja Kraljevo anketirano je ukupno 417 pacijentkinja, a u domu zdravlja Vračar, ukupno 166 pacijentkinja. Kriterijum za uključivanje u studiju je da su ispitanice starije od 18 godina i da imaju izabranog ginekologa u svom domu zdravlja najmanje u prethodne 3

godine. Kriterijumi za neuključivanje u studiju: da su ispitanice gravidne, da im je operativno odstranjena materica, kao i da je im je dijagnostikovani invazivni karcinom grlića materice. Uključivši ove kriterijume, 58 ispitanica je isključeno iz studije, a u studiju je uključeno ukupno 525 ispitanica (395 ispitanica iz doma zdravlja Kraljevo i 130 ispitanica iz doma zdravlja Vračar). Od tog broja, ispitivanu grupu čini 90 ispitanica sa abnormalnim nalazom PAPA testa, a kontrolnu grupu čini 435 ispitanica koje imaju normalan nalaz PAPA testa.

U svakom domu zdravlja od rukovodioca službe (direktora doma zdravlja) dobijena je pismena dozvola, a od načelnika službe je dobijena usmena saglasnost za realizaciju procesa anketiranja i pristupa medicinskoj dokumentaciji u kojoj su evidentirani rezultati PAPA testova i HP nalaza (biopsija), kao i interval za PAPA test.

Od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu (br. 29/1-15), dobijena je saglasnost za istraživanje, koje je realizovano u službi za zaštitu zdravlja žena u domu zdravlja u Kraljevu i u domu zdravlja Vračar (Beograd), u periodu od 01.01.2013.godine do 31.03.2013.godine.

Kao izvor podataka korišćen je posebno konstruisani upitnik kao i podaci iz medicinske dokumentacije (zdravstveni karton).

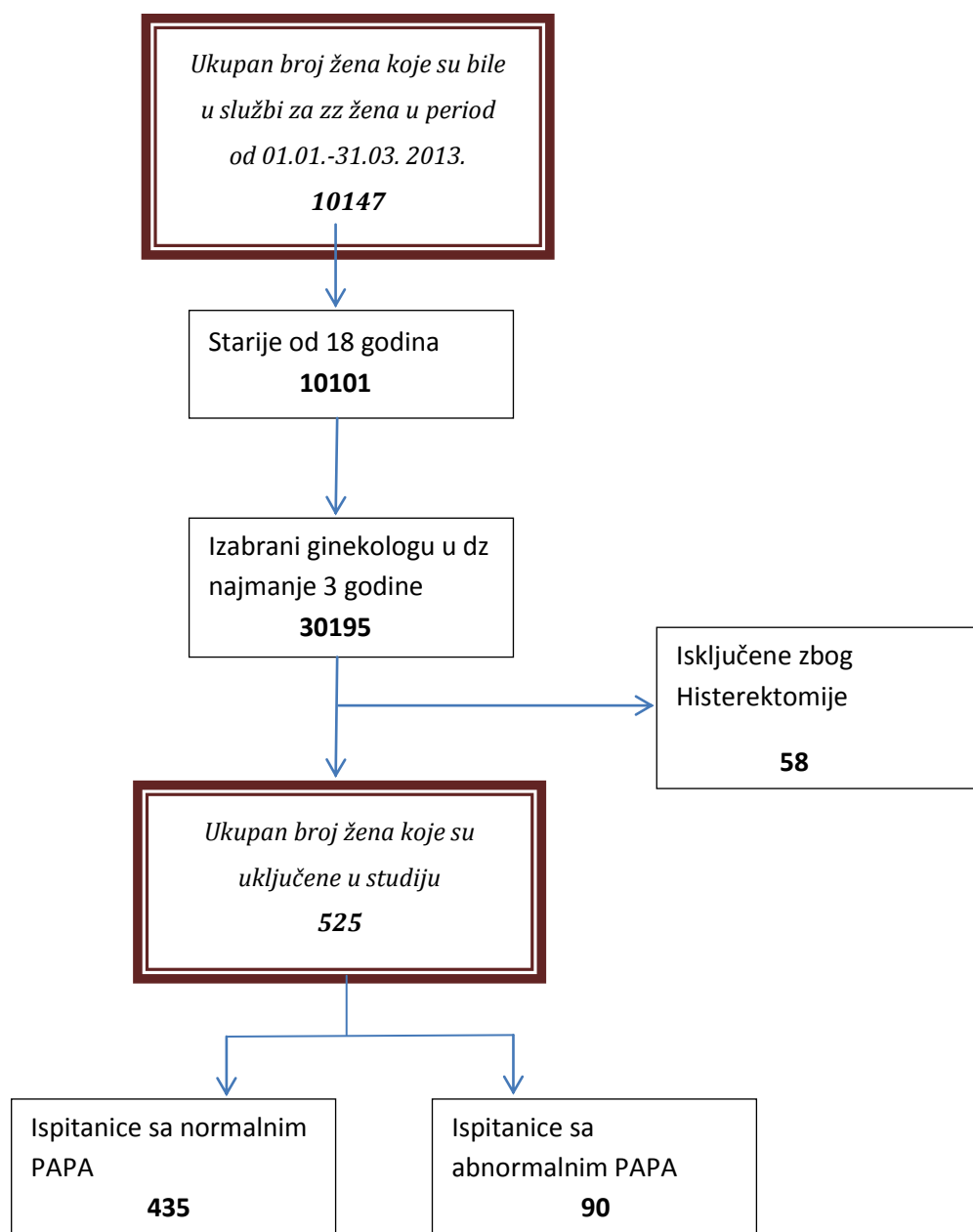
8.4 Instrument istraživanja

Kao instrument istraživanja primenjen je nestandardizovani upitnik, posebno konstruisan za ovo istraživanje. U Visokoj medicinskoj školi strukovnih studija u Čupriji, dana 09. 12. 2012 godine, urađeno je pretestiranje upitnika na uzorku od 50 studentkinja, starosti od 20 do 49 godina, studijskog odseka strukovna medicinska sestra i strukovna babica. Dobijeni su odgovori na sva pitanja; na pitanja koja su se odnosila na partnera, 80% ispitanica je dalo odgovor "ne znam". Obzirom da je ponašanje partnera značajano u identifikovanju faktora rizika, ova pitanja nisu izostavljena u upitniku. Usmena komunikacija posle obavljenog testiranja je ukazala da su pitanja u upitniku jasno formulisana i da su prilagođena svim obrazovnim profilima ispitanica.

U šemi 2 dat je prikaz podataka koji se odnose na uzoračku i ispitivanu populaciju.

Šema 2 Uzoračka i ispitivana populacija

Šema



Upitnik se sastoji od ukupno 39 pitanja. Većina pitanja (27) je bila zatvorenog tipa, a 12 pitanja su bila otvorenog tipa. Upitnik čine tri grupe varijabli: sociodemografske varijable, varijable koje se odnose na ponašanje povezano sa rizikom za nastanak karcinoma grlića materice i varijable koje se odnose na primenu dijagnostičkih i preventivnih metoda za rak grlića materice. Od sociodemografskih obeležja, ispitivani su: godine, tip naselja (selo/grad), verska pripadnost (pravoslavna, muslimanska, katolička), bračni status (slobodna, razvedena, udovica/udata), samoprocena materijalnog statusa (verlo loše, loše/dobro, odlično), zaposlenje (zaposlena, samozaposlena, domaćica, nezaposlena, pensioner, student), nivo obrazovanja (osnovno ili srednje/visoko) i broj porođaja (0, 1, 2, 3 i više od tri porođaja). Grupu varijabli vezanih za ponašanje, čine: prvi seksualni odnos (<18 / >=18), ukupan broj seksualnih partnera u toku života (>4/ >=4), dosledna primenu kondoma (da/ne), lična anamneza seksualno prenosivih bolesti (da/ne), dijagnoza SPB (hlamidija, herpes, polne bradavice), partner sa SPB (da/ne), broj abortusa (0, 1, 2, 3 i više od tri), godine prvog porođaja i abortusa (<18 / >=18), pušenje (više od 100 cigareta u toku života), primena metoda kontracepcije (pilule, kondom, prekinut odnos, metod plodnih dana, IUU), dužina primene plula (<5 / >=5 godina).

Deo upitnika koji se odnosi na primenu dijagnostičkih i preventivnih metoda za rak grlića materice, čine varijable koje se odnose na interval ginekoloških pregleda, interval PAPA testa i kolposkopije (jednom godišnje/ređe), PAPA rezultat (abnormalan/uredan), barijere za PAPA testiranje (strah od rezultata, nemam tegobe, odlazim redovno, drugo), kao i dominantan izvor informisanja o raku grlića materice (zdravstveni profesionalci, prijateljica, mediji, nisam informisana).

Podaci vezani za socio-demografske karakteristike i ponašanje pacijentkinja dobijeni su pomoću upitnika, a podaci koji se odnose na primenu dijagnostičkih i preventivnih mera, dobijeni su iz medicinske dokumentacije (zdravstveni karton pacijentkinje), kao i putem upitnika.

Iz medicinske dokumentacije su analizirani sledeći podaci: interval PAPA testa i PAPA rezultat (PAPA grupe-I-V).

POSTUPAK ANKETIRANJA

Pacijentkinje su u ordinaciji od svog izabranog ginekologa, po završenom pregledu, dobile usmeno obaveštenje o anketiranju, ciljevima anketiranja, razlozima zašto su izabrane i njihovim pravima da prihvate ili odbiju učešće u istraživanju. One koje su bile saglasne, od medicinske sestre- babice koja je u timu sa izabranim ginekologom, dobile su pismeno obaveštenje u formi informisanog pristanka i ako su potvrdile saglasnost, stavljale su svoj potpis na formular, sa rednim brojem i brojem zdravstvenog kartona i potom zamoljene da u čekaonici popune upitnik. Popunjen upitnik, pacijentkinja je predala medicinskoj sestri, koja bi upitnik prosledila izabranom ginekologu, koji je u upitnik upisao tražene podatke iz zdravstvenog kartona. Vreme koje je bilo neophodno za popunjavanje anketnog listića, iznosilo je između 10 i 15 minuta.

8.5 Statistička obrada podataka

Po sprovedenom anketiranju, od prikupljenih podataka je sačinjena baza podataka, a potom se pristupilo njihovom sređivanju, grupisanju i statističkoj obradi podataka. Od ukupno 525 ispitanica, metodom slučajnog uzorka 350 ispitanica je izabrano za deo studije koji se odnosi na konstruisanje indeksa rizičnog ponašanja, a 175 za deo koji se odnosi na validaciju indeksa.

Za statističku analizu podataka, korišćene su metode deskriptivne statistike i statističke metode modelovanja. Deskriptivnim statističkim metodama (relativni brojevi, mere srednje vrednosti i mere varijabiliteta) su analizirane distribucije faktora koji su povezani sa karcinomom grlića materice (sociodemografski, faktori koji se odnose na ponašanje vezano sa rizikom za nastanak karcinoma grlića materice i primenjene dijagnostičke i preventivne procedure za cervikalni karcinom). Distribucije učestalosti izabranih varijabli su prikazane u odnosu na PAPA test (abnormalan, normalan), a značajnost razlike je testirana pomoću hi kvadrat testa. Za minimalni nivo statističke značajnosti korišćen je $p < 0,05$, a $p < 0,01$ je uzeto kao statistički visoka značajnost. Analizirani faktori rizika, koji su pokazali značajnu povezanost sa rizikom od raka grlića materice, odnosno sa abnormalnim PAPA testom nakon univarijantne analize, dodatno su testirani putem multivarijantne logističke regresije, koja sadrži osam faktora

rizika kao nezavisne varijable i abnormalan PAPA test kao zavisnu varijablu, a povezanost je izražena preko unakrsnog odnosa šansi (Odds Ratio, OR) i 95% intervala poverenja (95% CI). Statistički metod modelovanja obuhvatio je navedene nezavisno promenljive varijable, kao i podatak o abnormalnom PAPA testu iz zdravstvenog kartona, kao zavisno promenljivu varijablu. Medicinska dokumentacija (rezultat PAPA testa), korišćena je u cilju procene saglasnosti sa samoprocenom odgovora ispitanica i u cilju provere validnosti odgovora na pitanja koja su se odnosila na primenu dijagnostičkih postupaka (biopsija, HP nalaz, interval PAPA testa). Deterministički model je konstruisan da ispita povezanost svakog faktora rizika sa abnormalnim PAPA testom, uz kontrolu svih ostalih faktora rizika. Varijable koje su pokazale visoku statističku značajnost, uključene su u finalni model logističke regresije, kao faktori rizika. Za faktore rizika koji su u finalnom modelu pokazali statističku značajnost, određeni su težinski koeficijenti. Težinski faktori su izračunati na osnovu koeficijenta regresije u finalnom modelu ($B \times 10$) težinskih koeficijenata. [142] Na osnovu koeficijenta regresije određen je težinski koeficijenti za svaki od nezavisnih faktora ako postoji rizik, a ako rizik ne postoji, koeficijent je 0. Težinski koeficijent je dodeljen faktorima rizika, a izračunat je za svaku ispitanicu. Dobijeni težinski koeficijenti su primenjeni za konstruisanje indeksa rizika za procenu obolevanja od karcinoma grlića materice. Za konstrukciju indeksa rizika za obolevanje od raka grlića materice, od ukupno 525 ispitanica, njih 350 je odabrano po tipu slučajnog uzorka i dobijeni podaci čine skup podataka indeksa rizika. Podaci dobijeni od preostalih 175 ispitanica su korišćeni za proveru podataka skupa.

Indeks rizika dobijen je zbirom ponderisanih faktora rizika, za svaku ispitanicu ponaosob.

Izračunate su osetljivost i specifičnost za svaki od statistički značajnih faktora i konstruisana je ROC kriva za identifikaciju optimalne granične vrednosti (cut-off point).

Validacija indeksa

Validacija indeksa je urađena na 175 ispitanica koje su slučajno odbrane korišćenjem univarijantne logističke regresije. Univarijantna logistička regresija vršena je tako što je nalaz PAPA testa uzet kao zavisna, a indeks rizika kao nezavisna varijabla.

Za validaciju indeksa primenjen je Hosmer–Lemeshow test.

Svi dobijeni rezultati su prikazani tabelarno ili grafički.

U statističkoj obradi podataka, analize su izvršene korišćenjem softvera SPSS paketa (verzija 16).

9. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 525 ispitanica, starosne dobi od 18 do 69 godina, prosečne starosti 40.13 (SD 10.7) godina.

9.1. Stopa datih odgovora ispitanica

Stope odgovora su u opsegu od 83% do 100%. Na pitanja koja se odnose na demografske i socio-ekonomske varijable (godine života, tip naselja, etničku pripadnost, bračni status, najviši nivo obrazovanja, bračni i radni status), sve ispitanice su dale odgovor. Najmanja stopa odgovora se odnosi na pitanja o metodama kontracepcije (oko 87%) i broja abortusa (83.43 %).

Tabela 1. Stopa datih odgovora ispitanica

| Varijable | Stopa odgovora |
|----------------------------|----------------|
| Demografske | |
| Godine | 100% |
| Dom zdravlja | 100% |
| Tip naselja | 100% |
| Bračni status | 100% |
| Verska pripadnost | |
| Socijalno-ekonomske | |
| Obrazovanje | 100% |
| Radni status | 100% |
| Materijalno stanje | 99.24 |
| Pušenje | |
| Pušenje ikad | 99.24 |
| Trenutni pušački status | 99.24 |
| Seksualno ponašanje | |
| Prvi seksualni odnos | 98.28 % |
| Broj partnera | 91.24 % |
| Sex.odnosi za novac | 99.2 % |
| Dosledna primena kondoma | 87.8 % |
| SPB | 99.05 % |
| Porodaji i abortusi | |
| Broj porodaja | 98.48 % |
| Broj ab. art | 83.43 % |
| Kontracepcija | |
| Pilule | 87.43% |

| | |
|---|---------|
| Kondom | 87.62% |
| Coitus interruptus | 87.62% |
| Plodni dani | 87.62% |
| IUU | 87.81% |
| Ponašanje seksualnog partnera | |
| Partner sa SPB | 99.05 % |
| Partner-homoseksualna veza | 98.48 % |
| Partner-narkotici i.v. | 98.67 % |
| Metode ranog otkrivanja raka grlića materice | |
| Ginekološki pregledi-interval | 99.43 % |
| Kolposkopija u poslednjih 12 meseci | 99.81% |
| PAPA interval | 99.62% |
| PAPA rezultat | 99.05 % |
| Uzeta biopsija | 98.10 % |
| Barijere za preventivne prakse | |
| PAPA test-razlog | 99.62 |
| Informisanje | 99.62 |

9.2 Socijalno demografske karakteristike ispitanica

U tabeli 2 prikazani su rezultati koji se odnose na učestalosti za demografske karakteristike ispitanica. Po starosnoj distribuciji, 17.1% ispitanica je između 18 i 29 godina, 33.5% je od 30 do 39 godina, 28.8 % ispitanica ima između 40 i 49 godina, 6.3% ispitanica je u starosnoj dobi od 60-69 godina. Dve trećine ispitanica je bilo sa teritorije opštine Kraljevo (75.2%), a 24.8% sa teritorije beogradske opštine Vračar.

Prema verskoj pripadnosti, 97.5 % ispitanica je pravoslavne veroispovesti, a ostale su se izjasnile da su muslimanske, odnosno katoličke vere. Od svih ispitanica, samo 19% ispitanica je sa sela, a 81% je iz gradskih i prigradskih naselja. U odnosu na bračni status, 76.2% ispitanica je u bračnoj ili vanbračnoj vezi, a ostale nemaju partnera.

Tabela 2. Distribucija ispitanica po demografskim karakteristikama

| Varijable | N (%) |
|---------------|------------|
| Godine | |
| 18-29 | 90 (17.1) |
| 30-39 | 176 (33.5) |
| 40-49 | 151 (28.8) |
| 50-59 | 75 (14.3) |
| 60-69 | 33 (6.3) |

| | |
|--------------------------|-------------|
| Ukupno | 525 (100.0) |
| Dom zdravlja | |
| Kraljevo | 395 (75.2) |
| Vračar | 130 (24.8) |
| ukupno | 525 (100.0) |
| Tip naselja | |
| selo | 100 (19.0) |
| grad/prigradsko naselje | 425 (81.0) |
| ukupno | 525 (100.0) |
| Bračni status | |
| udata | 370 (70.5) |
| neudata | 30 (5.7) |
| u vanbračnoj vezi | 64 (12.2) |
| razvedena | 41 (7.8) |
| udovica | 20 (3.8) |
| ukupno | 525 (100.0) |
| Verska pripadnost | |
| pravoslavna | 512 (97.5) |
| katolička | 4 (0.8) |
| muslimanska | 9 (1.7) |
| ukupno | 525 (100.0) |

U pogledu nivoa obrazovanja, 1.5% nema završenu osnovnu školu, 8.6% je sa završenom osnovnom školom, 57.7% je sa srednjom školom, 11.4% ima višu školu, a fakultetsko obrazovanje ima 20.8% ispitanica. Prema radnom statusu, 41.5% ispitanica ima zasnovan radni odnos, nezaposlenih je 32.0%, domaćica - 11.0%, penzionera je 9.3%, samozaposlenih 4.0% i studentkinja - 2.1%. U pogledu samoprocene materijalnog stanja, 57.1% ispitanica svoje materijalno stanje procenjuje kao zadovoljavajuće, 21.1% - kao nezadovoljavajuće, kao izuzetno je procenilo 16.6% ispitanica, a 4.4 % smatra da je njihovo materijalno stanje loše.

Tabela 3. Distribucija ispitanica po socijalno-ekonomskim karakteristikama

| Varijable | N (%) |
|---------------------------|-------------|
| Obrazovanje | |
| nepotpuna osnovna | 8 (1.5) |
| osnovna škola | 45 (8.6) |
| srednja škola | 303 (57.7) |
| viša/visoka | 60 (11.4) |
| fakultet | 109 (20.8) |
| ukupno | 525 (100.0) |
| Radni status | |
| zaposlena | 218 (41.5) |
| samozaposlena | 21 (4.0) |
| domaćica | 58 (11.2) |
| nezaposlena | 168 (32.0) |
| penzioner | 49 (9.3) |
| student | 11 (2.1) |
| ukupno | 525 (100.0) |
| Materijalno stanje | |
| loše | 23 (4.4) |
| nezadovoljavajuće | 111 (21.1) |
| zadovoljavajuće | 300 (57.1) |
| izuzetno | 87 (16.6) |
| ukupno | 525 (100.0) |

U pogledu konzumiranja cigareta, 53.9% ispitanica je pušilo (više od 100 cigareta u toku života), a 45.3% nikad nije konzumiralo cigarete. Sa pušenjem je prekinulo 63.8% ispitanica, a 35.4% su i dalje aktivni pušači.

Tabela br 4. Distribucija ispitanica po pušačkom statusu

| Varijable | N (%) |
|--------------------------------|------------|
| Pušenje ikad | |
| da | 283 (53.9) |
| ne | 238 (45.3) |
| ukupno | 521 (99.2) |
| Trenutni pušački status | |
| da | 186 (35.4) |
| ne | 335 (63.8) |
| ukupno | 521 (99.2) |

9.3. Seksualno ponašanje ispitanica

Po datim podacima ispitanica, 23.6% je seksualnu aktivnos započelo pre 18-e godine života, a 2/3 ispitanica (74.5%) sa 18 godina i više. Prosečne godine za otpočinjanje seksualne aktivnosti ispitanica su 19.23 ± 2.60 . Ispitanica koja je najranije stupila u seksualne odnose je imala 13 godina, a ispitanica koja je najkasnije postala seksualno aktivna je imala 32 godine.

Najveći broj seksualnih partnera po ispitanici je bio 19, a u proseku ispitanice su imale 2.68 ± 2.53 partnera. Manje od četiri seksualna partnera je imalo 71.8% ispitanica, a četiri i više partnera je imalo 19.2% ispitanica. Seksualne odnose za novac su imale tri ispitanice (0.6%), 98.5% nije, a jedna je odgovorila da ne zna (0.2%).

Kondom dosledno, pri svakom seksualnom odnosu koristi 7.8% ispitanica, a 80.0% ispitanica kondom ne primenjuje dosledno.

Da je imalo neku SPB, u svojoj anamnezi, navelo je 13.0% ispitanica, 82.9% ne, a 3.2% ne zna da li je nekad imalo SPB. Najviše ispitanica je imalo kondilome (7.6%), herpes 1,9%, a hlamidijalnu infekciju je navelo 1.3% ispitanica.

Tabela 5. Distribucija ispitanica po karakteristikama vezanim za seksualno ponašanje

| Varijable | N (%) |
|---------------------------------|------------|
| Prvi seksualni odnos | |
| <18 | 124 (23.6) |
| ≥ 18 | 391 (74.5) |
| ukupno | 515 (98.1) |
| Broj seksualnih partnera | 303 (57.7) |
| <4 | 377 (71.8) |
| ≥ 4 | 101 (19.2) |
| ukupno | 478 (91.0) |
| Sex.odnosi za novac | |
| da | 3 (0.6) |
| ne | 517 (98.5) |
| ne znam | 1(0.2) |
| ukupno | 521(99.2) |
| Dosledna primena kondoma | |
| da | 41 (7.8) |
| ne | 420(80.0) |

| | | |
|----------------|----------------|------------|
| | ukupno | 461 (87.8) |
| SPB | | |
| | da | 68 (13.0) |
| | ne | 435 (82.9) |
| | ne znam | 17 (3.2) |
| | ukupno | 520 (99.0) |
| SPB-tip | | |
| | hlamidija | 7 (1.3) |
| | herpes simplex | 10 (1.9) |
| | kondilomi | 40 (7.6) |
| | ukupno | 57 (10.9) |

U pogledu broja porođaja, 22.3% ispitanica nije imalo nijedan porođaj, 64.9% ispitanica je imalo jedan porođaj ili dva porođaja, tri porođaja je imalo 11.0% ispitanica, četiri porođaja samo četiri ispitanice (0.8%), a pet porođaja je imala samo jedna ispitanica (0.2%). Prvi porođaj sa 18 i manje od 18 godina je imalo 8.4% ispitanica, a 67.0% je prvi porođaj imalo sa 19 i više godina. Prosečno, prvi porođaj ispitanice su imale sa 23.45 ± 4.54 godine; najmladja ispitanica je prvi porođaj imala u 16-oj godini, a najstarija, u 44-oj godini života.

Po odgovorima ispitanica, abortus nije imalo 37.3% ispitanica, 18.9% je imalo jedan abortus, dva abortusa 10.1% ispitanica, tri abortusa 12.0% ispitanica, a više od tri abortusa je imalo 3.5% ispitanica. Prosek godina prvog abortusa je 25.39 ± 5.57 godina; najmladja ispitanica je prvi abortus imala sa 14 godina, a najstarija sa 43 godine.

Tabela br 6. Distribucija ispitanica po paritetu i abortusima

| Varijable | N (%) |
|--------------------------|------------|
| Broj porođaja | |
| nijedan | 117 (22.3) |
| jedan | 90 (17.1) |
| dva | 247 (47.0) |
| ≥ tri | 63 (12.0) |
| ukupno | 517 (98.5) |
| Prvi porođaj(god) | |
| 18 i manje | 44 (8.4) |
| više od 18 | 352 (67.0) |
| ukupno | 396 (75.4) |
| Broj ab. art | |
| nijedan | 196 (37.3) |
| jedan | 99 (18.9) |
| dva | 53 (10.1) |

| | | |
|--------------------------|------------|------------|
| | ≥tri | 90 (17.1) |
| | ukupno | 438 (83.4) |
| Prvi ab.art (god) | | |
| | 18 i manje | 17 (3.2) |
| | više od 18 | 216 (41.1) |
| | ukupno | 292 (55.6) |

U tabeli 7 prikazani su rezultati koji se odnose na primenu kontraceptivnih metoda.

Najčešće primenjen metod kontracepcije je coitus interruptus, njega stalno primenjuje 14.3% ispitanica, a povremeno 6.5%; kondom primenjuje stalno 9.7%, a povremeno 18.3% ispitanica; metod plodnih dana primenjuje stalno 3.8% ispitanica; IUU je aplikovan kod 3.2% ispitanica, a pilule primenjuje samo 1.5% ispitanica stalno, a 2.1% ih primenjuje povremeno, dok 35.6% ispitanica ne primenjuje nijedan metod kontracepcije.

Tabela 7. Distribucija ispitanica po primeni metoda kontracepcije

| Variable | N (%) |
|---------------------------|------------|
| Pilule | |
| da | 8 (1.5) |
| povremeno | 11 (2.1) |
| ne | 440 (83.8) |
| ukupno | 459 (87.4) |
| Kondom | |
| da | 51 (9.7) |
| povremeno | 96 (18.3) |
| ne | 313 (59.6) |
| ukupno | 460 (87.6) |
| Coitus interruptus | |
| da | 75 (14.3) |
| povremeno | 34 (6.5) |
| ne | 351 (66.9) |
| ukupno | 460 (87.6) |
| Plodni dani | |
| da | 20 (3.8) |
| povremeno | 13 (2.5) |
| ne | 427 (81.3) |
| ukupno | 460 (87.6) |
| IUU | |

| | | |
|----------------------|--------|------------|
| | da | 17 (3.2) |
| | ne | 444 (84.6) |
| | ukupno | 461 (87.8) |
| Nijedan metod | | |
| | da | 187 (35.6) |
| | ne | 1 (0.2) |
| | ukupno | 337 (64.2) |

Dužina primene pilula i interval od prestanka primene pilula prikazan je u tabeli 8. Od 14 ispitanica, samo 0.4% koristi pilule duže od pet godina, a od onih koje su ranije koristile, interval od prestanka primene kod 2.7% ispitanica je duži od deset godina.

Tabela 8. Distribucija ispitanica koje primenjuju pilule

| Varijable | N (%) |
|---|------------|
| Primena pilula (godina) | |
| <5 | 12 (2.3) |
| ≥5 | 2 (0.4) |
| Ukupno | 511 (97.3) |
| Interval od prestanka primene pilula | |
| <10 | 27 (5.1) |
| ≥10 | 14 (2.7) |
| Ukupno | 484 (92.2) |

U tabeli 9 prikazani su rezultati koji se odnose na rizično ponašanje seksualnih partnera ispitanica. Partnera sa SPB je imalo 3.0% ispitanica, 87.8% nije imalo partnera sa SPB, a odgovor „ne znam“ je dalo 7.8% ispitanica. Seksualnog partnera koji je imao homoseksualnu vezu, imale su samo četiri ispitanice (0.8%), a seksualnog partnera koji je koristio drogu intravenski, imale su 3 ispitanice (0.6%).

Tabela 9. Distribucija ispitanica po karakteristikama vezanim za rizično ponašanje partnera

| Varijable | N (%) |
|-----------------------------------|------------|
| Seksualni partner sa SPB | |
| da | 16 (3.0) |
| ne | 461 (87.8) |
| ukupno | 518 (98.7) |
| Partner-homoseksualna veza | |
| da | 4 (0.8) |

| | | |
|-------------------------------|---------|------------|
| | ne | 502 (95.6) |
| | ne znam | 11 (2.1) |
| | ukupno | 517 (98.5) |
| Partner-narkotici i.v. | | |
| | da | 3 (0.6) |
| | ne | 511 (97.3) |
| | ne znam | 4 (0.8) |
| | ukupno | 518 (98.7) |

9.4. Metode za rano otkrivanje karcinoma grlića materice

U tabeli 10 prikazane su karakteristike koje se odnose na primenu metoda za rano otkrivanje raka grlića materice, po odgovorima koje su dale ispitanice.

Ginekološke preglede jednom godišnje radi 407 (77.6%) ispitanica, jednom u dve godine kod ginekologa dolazi 13.0% ispitanica, a ređe od dve godine, 9.0% ispitanica. Kolposkopiju u toku 12 meseci koji su prethodili ispitivanju, uradile su 283 ispitanice (53.9%).

PAPA test jednom godišnje radi 68.2% ispitanica, 20.8% ispitanica radi u dvogodišnjim intervalima, ređe od dve godine 9.9% ispitanica, a nikada ranije PAPA test nisu uradile četiri ispitanice (0.8%).

Na pitanje o abnormalnom PAPA testu, 466 (88.8%) ispitanica je navelo da je PAPA test uvek bio uredan, a 54 (10.3%) ispitanica je odgovorilo da je imalo abnormalan PAPA test.

Tabela 10. Distribucija ispitanica po primenjenim metodama za rano otkrivanje raka grlića materice po odgovorima pacijentkinja

| Varijable | N (%) |
|--|------------|
| Ginekološki pregledi-interval | |
| jednom godišnje | 408 (77.7) |
| jednom u dve godine | 68 (13.0) |
| ređe | 47 (9.0) |
| Ukupno | 522 (99.4) |
| Kolposkopija u poslednjih 12 meseci | |
| da | 283 (53.9) |
| ne | 241 (45.9) |
| Ukupno | 524 (99.8) |
| PAPA interval | |

| | |
|-----------------------------|------------|
| jednom godišnje | 358 (68.2) |
| jednom u dve godine | 109 (20.8) |
| ređe | 52 (9.9) |
| nikad | 4 (0.8) |
| Ukupno | 523 (99.6) |
| PAPA rezultat uredan | |
| da | 466 (88.8) |
| ne | 54 (10.3) |
| Ukupno | 520 (99.0) |

U tabeli 11 prikazane su metode za rano otkrivanje cervikalnog karcinoma na osnovu uvida u zdravstvenu dokumentaciju ispitanica.

Po podacima iz zdravstvene dokumentacije, jednom godišnje PAPA test radi 61.1% ispitanica, jednom u dve godine - 27.8%, u intervalima dužim od dve godine - 10.1% ispitanica, a tri ispitanice (0.6%) nikada ranije nisu uradile PAPA test.

Uredan rezultat PAPA testa je imalo 435 (82.9%) ispitanica, a abnormalan PAPA test je bio kod 90 (17.1%) ispitanica.

Tabela 11. Distribucija ispitanica po primenjenim dijagnostičkim procedurama za cervikalni karcinom iz medicinske dokumentacije

| Varijable | N (%) |
|----------------------------------|-------------|
| PAPA rezultat | |
| normalan | 435 (82.9) |
| abnormalan | 90 (17.1) |
| Ukupno | 525 (100.0) |
| PAPA interval (ginekolog) | |
| jednom godišnje | 321 (61.1) |
| jednom u dve godine | 146 (27.8) |
| ređe | 53 (10.1) |
| nikad | 3 (0.6) |
| Ukupno | 523(99.6) |

U tabeli 12 su prikazane barijere za neodlazak na PAPA test.

Najviše ispitanica (64.6%) smatra da redovno radi PAPA test. Najčešće, kao razloge što nisu češće radile PAPA test navode to što nemaju tegobe (21.7%), 7.2% ispitanica ima druge razloge, a 6.1% ispitanica navodi strah od rezultata.

Kao druge razloge za neodlazak na redovno PAPA testiranje, 3.4% ispitanica razlogom smatra sopstvenu neodgovornost, 1.7% ispitanica neljubaznost osoblja, a 1.3% nelagodnost pri pregledu.

Tabela 12 Barijere za neodlazak na PAPA test

| Varijable | N (%) |
|---------------------------|------------|
| PAPA test-razlog | |
| strah od rezultata | 32 (6.1) |
| nemam tegobe | 114 (21.7) |
| odlazim redovno | 339 (64.6) |
| drugo | 38 (7.2) |
| ukupno | 523(99.6) |
| PAPA-drugi razlozi | |
| nelagodnost pri pregledu | 7 (1.3) |
| bolan pregled | 3 (0.6) |
| neljubaznost osoblja | 9 (1.7) |
| neodgovornost | 18 (3.4) |
| ukupno | 37 (7.0) |

U tabeli 13 dat je prikaz učestalosti za varijable koje se odnose na dominantni izvor informisanja ispitanica o cervikalnom karcinomu

Ispitanice se najčešće informišu putem medija (45.3%), od izabranog ginekologa i timske sestre informacije je dobilo 37.9% ispitanica; 8.0% ispitanica je informacije dobilo kako putem medija, tako i od ginekologa/sestre; 6.5% ispitanica nije informisano o cervikalnom karcinomu i njegovoj prevenciji, a samo 1.9% ispitanica je informacije o cervikalnom karcinomu dobilo od prijateljice.

Tabela 13. Distribucija ispitanica po dominantnom izvoru informisanja o cervikalnom karcinomu

| Varijable | N (%) |
|----------------------|------------|
| Informisanje | |
| ginekolog /sestra | 199 (37.9) |
| prijateljica | 10 (1.9) |
| mediji | 238 (45.3) |
| nisam informisana | 34 (6.5) |
| zdr. radnik i mediji | 42 (8.0) |
| Ukupno | 523 (99.6) |

9.5. Nalaz PAPA testa u odnosu na socio-demografske karakteristike ispitanica

Analiza je pokazala da postoje statistički značajne razlike u proporciji ispitanica sa abnormalnim nalazom PAPA testa između domova zdravlja ($p = 0.019$), pri čemu je % ispitanica sa abnormalnim PAPA nalazom značajno veći kod ispitanica koje pripadaju domu zdravlja Kraljevo (65.6%).

Kada se analizira u odnosu na bračni status, razlika je statistički značajna. Od ispitanica sa abnormalnim PAPA testom, najviše je udatih ($\frac{1}{2}$), razvedenih je $\frac{1}{4}$, u vanbračnoj vezi $\frac{1}{8}$, a najmanje je ispitanica iz kategorije neudatih i udovica (3.3%).

Tabela 14. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) u odnosu na demografske karakteristike ispitanica

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|-------------------------|----------------------|-----------|--------------|------------------|
| | Ne | Da | | |
| Dom zdravlja | | | | 0.019 |
| Kraljevo | 336 (77.2) | 59 (65.6) | 395 (75.2) | |
| Vračar | 99 (22.8) | 31 (34.4) | 130 (24.8) | |
| Godine | | | | 0.229 |
| 18-29 | 82 (18.9) | 8 (8.9) | 90 (17.1) | |
| 30-39 | 144 (33.1) | 32 (35.6) | 176 (33.5) | |
| 40-49 | 121 (27.8) | 30 (33.3) | 151 (28.8) | |
| 50-59 | 62 (14.3) | 13 (14.4) | 75 (14.3) | |
| 60-69 | 26 (6.0) | 7 (7.8) | 33 (6.3) | |
| Tip naselja | | | | 0.966 |
| selo | 83 (19.1) | 17 (18.9) | 100 (19.1) | |
| grad/prigradsko naselje | 352 (80.9) | 73 (81.1) | 425 (80.9) | |
| Bračni status | | | | <0.000 |
| udata | 319 (73.3) | 51 (56.7) | 370 (70.5) | |
| u vanbračnoj vezi | 49 (11.3) | 15 (16.7) | 64 (12.2) | |
| neudata | 27 (6.2) | 3 (3.3) | 30 (5.7) | |
| razvedena | 23 (5.3) | 18 (20.0) | 41 (7.8) | |

| | | | | |
|--------------------------|------------|-----------|------------|-------|
| udovica | 17 (3.9) | 3 (3.3) | 20 (3.8) | |
| Verska pripadnost | | | | 0.609 |
| pravoslavna | 424 (97.5) | 88 (97.8) | 512 (97.5) | |
| katolička | 4 (0.9) | 0 (0.0) | 4 (0.8) | |
| muslimanska | 7 (1.6) | 2 (2.2) | 9 (1.7) | |

Analizom nije utvrđena statistički značajna razlika koja se odnosi na socijalno - ekonomske karakteristike ispitanica (nivo obrazovanja, radni i materijalni status ispitanica).

Tabela 15. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) u odnosu na socijalno-ekonomske karakteristike ispitanica

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|---------------------------|----------------------|-----------|-------------|-------|
| | Ne | Da | | |
| Obrazovanje | | | | 0.372 |
| nepotpuna osnovna | 6 (1.4) | 2 (2.2) | 8 (1.5) | |
| osnovna škola | 37(8.5) | 8 (8.9) | 45 (8.6) | |
| srednja škola | 246 (56.6) | 57 (63.3) | 303 (57.7) | |
| viša/visoka | 55 (12.6) | 5 (5.6) | 60 (11.4) | |
| fakultet | 91 (20.9) | 18 (20.0) | 109 (20.8) | |
| Radni status | | | | 0.447 |
| zaposlena | 184 (42.3) | 34 (37.8) | 218 (41.5) | |
| samozaposlena | 14 (3.2) | 7 (7.8) | 21 (4.0) | |
| domaćica | 49 (11.3) | 9 (10.0) | 58 (11.0) | |
| nezaposlena | 140 (32.2) | 28 (31.1) | 168 (32.0) | |
| penzioner | 39 (9.0) | 10 (11.1) | 49 (9.3) | |
| student | 9 (2.1) | 2 (2.2) | 11 (2.1) | |
| Materijalno stanje | | | | 0.196 |
| loše | 18 (4.2) | 5 (5.6) | 23 (4.4) | |
| nezadovoljavajuće | 85 (19.7) | 26 (28.9) | 111 (21.3) | |
| zadovoljavajuće | 256 (59.4) | 44 (48.9) | 300 (57.6) | |
| izuzetno | 72 (16.7) | 15 (16.7) | 87(16.7) | |

Analiza je pokazala da postoje statistički značajne razlike u proporciji ispitanica imaju sa abnormalnim nalazom PAPA testa, koje su ikada pušile (80%), kao i onih koje su trenutno aktivni pušači (61.1%).

Tabela 16 Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) u odnosu na pušački status ispitanica

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|--------------------------------|----------------------|-----------|-------------|------------------|
| | Ne | Da | | |
| Pušenje ikad | | | | <0.000 |
| da | 211 (49.0) | 72 (80.0) | 283 (54.3) | |
| ne | 220 (51.0) | 18 (20.0) | 238 (45.7) | |
| Trenutni pušački status | | | | <0.000 |
| da | 131 (30.4) | 55 (61.1) | 186 (35.7) | |
| ne | 300 (69.6) | 35 (38.9) | 335 (64.3) | |

9.6 Nalaz PAPA testa u odnosu na seksualno ponašanje ispitanica

Postoji statistički značajna razlika u proporciji ispitanica sa abnormalnim PAPA testom u pogledu seksualnog ponašanja. Gotovo 2/3 ispitanica koje su seksualno aktivne pre svoje 18 godine, ima abnormalan nalaz PAPA testa.

Takođe, ispitanice koje su imale četiri i više seksualnih partnera i ispitanice koje su dale podatak da su imale neku SPB, češće imaju abnormalan PAPA test. Čak 97.4% ispitanica koje ne primenjuju dosledno kondom ima abnormalan PAPA test.

Tabela 17 Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) u odnosu na seksualno ponašanje ispitanica

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|---------------------------------|----------------------|------------|-------------|------------------|
| | Ne | Da | | |
| Prvi seksualni odnos | | | | <0.000 |
| <18 | 67 (15.7) | 57 (64.0) | 124 (24.1) | |
| ≥18 | 359 (84.3) | 32 (36.0) | 391 (75.9) | |
| Broj seksualnih partnera | | | | <0.000 |
| <4 | 334 (85.6) | 43 (48.9) | 377 (78.9) | |
| ≥4 | 56 (14.4) | 45 (51.1) | 101 (21.1) | |
| Sex.odnosi za novac | | | | 0.656 |
| da | 3 (0.7) | 0 (0.0) | 3 (0.6) | |
| ne | 427 (99.1) | 90 (100.0) | 517 (99.2) | |
| ne znam | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.2) | |
| Dosledna primena kondoma | | | | 0.031 |
| da | 39 (10.2) | 2 (2.6) | 41 (8.9) | |
| ne | 344 (89.8) | 76 (97.4) | 420 (91.1) | |
| SPB | | | | <0.000 |
| da | 34 (7.9) | 34 (38.2) | 68 (13.1) | |
| ne | 389 (90.3) | 46 (51.7) | 435 (83.7) | |
| ne znam | 8 (1.9) | 9 (10.1) | 17 (3.3) | |
| SPB-tip | | | | 0.319 |
| hlamidija | 6 (16.7) | 1(4.8) | 7 (12.3) | |
| herpes simplex | 7 (19.4) | 3 (14.3) | 10 (17.5) | |
| kondilomi | 23 (63.9) | 17 (81.0) | 40 (70.2) | |

Postoji statistički značajna razlika u proporciji ispitanica sa abnormalnim PAPA testom u pogledu pariteta i abortusa. 66.7% ispitanica sa dva i više porođaja ima abnormalan PAPA test, a čak 74.7% ispitanica je imalo najmanje jedan abortus. Takođe, više je ispitanica koje su prvi porođaj i prvi abortus imale sa 18 godina ili manje.

Tabela 18. Nalaz PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) u odnosu na paritet i abortuse

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|--------------------------|----------------------|-----------|-------------|------------------|
| | Ne | Da | | |
| Broj porođaja | | | | <0.000 |
| nijedan | 102 (23.9) | 15 (16.7) | 117 (22.6) | |
| jedan | 75 (17.6) | 15 (16.7) | 90 (17.4) | |
| dva | 210 (49.2) | 37 (41.1) | 247 (47.8) | |
| ≥ tri | 40 (9.4) | 23 (25.6) | 63 (12.2) | |
| Prvi porođaj(god) | | | | <0.000 |
| 18 i manje | 26 (8.1) | 18 (24.3) | 44 (11.1) | |
| više od 18 | 296 (91.9) | 56 (75.7) | 352 (88.9) | |
| Broj ab. art | | | | <0.000 |
| nijedan | 175 (49.3) | 21 (25.3) | 196 (44.7) | |
| jedan | 81 (22.8) | 18 (21.7) | 99 (22.6) | |
| dva | 39 (11.0) | 14 (16.9) | 53 (12.1) | |
| ≥tri | 60 (16.9) | 30 (36.1) | 90 (20.5) | |
| Prvi ab.art (god) | | | | 0.007 |
| 18 i manje | 8 (4.6) | 9 (15.3) | 17 (7.3) | |
| više od 18 | 166 (95.4) | 50 (84.7) | 216 (92.7) | |

Statistički je značajna razlika u proporciji ispitanica sa abnormalnim PAPA testom u pogledu primene metoda kontracepcije, samo kod ispitanica koje koriste kondom kao kontraceptivni metod. Samo 3.7% ispitanica koje primenjuju kondom, imaju abnormalan PAPA test.

Tabela 19. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) po primeni metoda kontracepcije

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|---------------------------|----------------------|------------|-------------|--------------|
| | Ne | Da | | |
| Pilule | | | | 0.695 |
| da | 7 (1.9) | 1 (1.2) | 8 (1.7) | |
| ne | 361 (95.5) | 79 (97.5) | 440 (95.9) | |
| povremeno | 10 (2.6) | 1 (1.2) | 11 (2.4) | |
| Kondom | | | | 0.028 |
| da | 48 (12.7) | 3 (3.7) | 51 (11.1) | |
| ne | 249 (65.7) | 64 (79.0) | 313 (68.0) | |
| povremeno | 82 (21.6) | 14 (17.3) | 96 (20.9) | |
| Coitus interruptus | | | | 0.169 |
| da | 62 (16.4) | 13 (16.0) | 75 (16.3) | |
| ne | 293 (77.3) | 58 (71.6) | 351 (76.3) | |
| povremeno | 24 (6.3) | 10 (12.3) | 34 (7.4) | |
| Plodni dani | | | | 0.307 |
| da | 19 (5.0) | 1 (1.2) | 20 (4.3) | |
| ne | 349 (92.1) | 78 (96.3) | 427 (92.8) | |
| povremeno | 11 (2.9) | 2 (2.5) | 13 (2.8) | |
| IUU | | | | 0.197 |
| da | 16 (4.2) | 1 (1.2) | 17 (3.7) | |
| ne | 364 (95.8) | 80 (98.8) | 444 (96.3) | |
| Nijedan metod | | | | 0.591 |
| da | 145 (99.3) | 42 (100.0) | 187 (99.5) | |
| ne | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.5) | |

Analiza je pokazala da postoje statistički značajna razlika u proporciji ispitanica sa abnormalnim PAPA testom u odnosu na period od prestanka korišćenja pilula. Više od 2/3 ispitanica koje su prestale sa primenom pilula u periodu kraćem od 10 godina, ima abnormalan PAPA test.

Tabela 20. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) za ispitanice koje primenjuju pilule

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|---|----------------------|-----------|-------------|--------------|
| | Ne | Da | | |
| Pilule (godina) | | | | 0.672 |
| <5 | 11 (84.6) | 1 (100.0) | 12 (85.7) | |
| ≥5 | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | |
| Interval od prestanka primene pilula | | | | 0.002 |
| <10 | 24 (80.0) | 3 (27.3) | 27 (65.9) | |
| ≥10 | 6 (20.0) | 8 (72.7) | 14 (34.1) | |

Tabela 21. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) po rizičnom ponašanju partnera

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|-----------------------------------|----------------------|-----------|-------------|------------------|
| | Ne | Da | | |
| Seksualni partner sa SPB | | | | <0.000 |
| da | 8 (1.9) | 8 (9.0) | 16 (3.1) | |
| ne | 395 (92.1) | 66 (74.2) | 461 (89.0) | |
| ne znam | 26 (6.1) | 15 (16.9) | 41 (7.9) | |
| Partner-homoseksualna veza | | | | 0.452 |
| da | 4 (0.9) | 0 (0.0) | 4 (0.8) | |
| ne | 415 (97.2) | 87 (96.7) | 502 (97.1) | |
| ne znam | 8 (1.9) | 3 (3.3) | 11 (2.1) | |
| Partner-narkotici i.v. | | | | 0.673 |
| da | 3 (0.7) | 0 (0.0) | 3 (0.6) | |
| ne | 422 (98.6) | 89 (98.9) | 511 (98.6) | |
| ne znam | 3 (0.7) | 1 (1.1) | 4 (0.8) | |

Kada se analizira ponašanje seksualnih partnera ispitanica sa abnormalnim PAPA testom, rezultati pokazuju da je statistički značajna razlika vezana za postojanje SPB kod partnera.

9.7 Nalaz PAPA testa u odnosu na metode za rano otkrivanje karcinoma grlića materice

Nema statistički značajne razlike u distribuciji ispitanica sa abnormalnim PAPA testom u pogledu intervala ginekoloških pregleda, kolposkopije, niti intervala za PAPA test, po podacima koje su dale ispitanice.

Tabela 22. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) za primenu metoda za rano otkrivanje raka grlića materice po podacima ispitanica

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|--|----------------------|-----------|-------------|-------|
| | Ne | Da | | |
| Ginekološki pregledi-interval | | | | 0.397 |
| jednom godišnje | 339 (78.3) | 68 (76.4) | 407 (78.0) | |
| jednom u dve godine | 53 (12.2) | 15 (16.9) | 68 (13.0) | |
| ređe | 41 (9.5) | 6 (6.7) | 47 (9.0) | |
| Kolposkopija u poslednjih 12 meseci | | | | 0.210 |
| da | 229 (52.8) | 54 (60.0) | 283(54.0) | |
| ne | 205 (47.2) | 36 (40.0) | 241(46.0) | |
| Papa interval (anamnestički) | | | | 0.266 |
| jednom godišnje | 302 (69.7) | 56 (62.2) | 358 (68.5) | |
| jednom u dve godine | 84 (19.4) | 25 (27.8) | 109 (20.8) | |
| ređe | 43 (9.9) | 9 (10.0) | 52 (9.9) | |
| nikad | 4 (0.9) | 4 (0.8) | 4 (0.8) | |

Kada se analiziraju podaci iz medicinske dokumentacije, u pogledu intervala odlazka na PAPA test, statistički je značajna razlika među ispitanica koje imaju abnormalan ili normalan nalaz PAPA testa; 58.9% ispitanica sa abnormalnim nalazom PAPA testa, testiranje radi u intervalu dužem od godinu dana.

Tabela 23. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) za primenu metoda za rano otkrivanje raka grlića materice po podacima ginekologa

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|----------------------------------|----------------------|-----------|-------------|------------------|
| | Ne | Da | | |
| Interval PAPA (ginekolog) | | | | <0.000 |
| jednom godišnje | 284 (65.6) | 37 (41.1) | 321 (61.4) | |
| jednom u dve godine | 110 (25.4) | 36 (40.0) | 146 (27.9) | |
| ređe | 36 (8.3) | 17 (18.9) | 53 (10.1) | |
| nikad | 3 (0.7) | 0 (0.0) | 3 (0.6) | |

Analiza je pokazala da je da je statistički značajna razlika vezana za razloge neodlaska na PAPA testiranja.

Tabela 24 Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) za barijere za neodlazak na PAPA testiranje

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|---------------------------|----------------------|-----------|-------------|--------------|
| | Ne | Da | | |
| PAPA test-razlog | | | | 0.010 |
| strah od rezultata | 21 (4.8) | 11 (12.2) | 32 (6.1) | |
| nemam tegobe | 102 (23.6) | 12 (13.3) | 114 (21.8) | |
| odlazim redovno | 281 (64.9) | 58 (64.4) | 339 (64.8) | |
| drugo | 29 (6.7) | 9 (10.0) | 38 (7.3) | |
| PAPA-drugi razlozi | | | | 0.602 |
| nelagodnost pri pregledu | 6 (21.4) | 1 (11.1) | 7 (18.9) | |
| bolan pregled | 3 (10.7) | 0 (0.0) | 3 (8.1) | |
| neljubaznost osoblja | 6 (21.4) | 3 (33.3) | 9 (24.3) | |
| neodgovornost | 13 (46.4) | 5 (55.6) | 18 (48.6) | |

Kada se analizira dominantan izvor informisanja ispitanica o cervikalnom karcinomu, u odnosu na abnormalan nalaz PAPA testa, razlika je statistički je značajna. Više od polovine ispitanica sa abnormalnim PAPA testom o cervikalnom karcinomu se informišu od zdravstvenih profesionalaca (ginekologa i sestara), a putem medija informacije dobija manje od 1/3 ispitanica.

Tabela br 25. Rezultat PAPA testa (iz medicinske dokumentacije) za dominantni izvor informisanja o cervikalnom karcinomu

| Varijable | PAPA abnormalan N(%) | | Ukupno N(%) | p |
|----------------------|----------------------|-----------|-------------|--------------|
| | Ne | Da | | |
| Informisanje | | | | 0.001 |
| ginekolog /sestra | 147 (33.9) | 52 (57.8) | 199 (38.0) | |
| prijateljica | 9 (2.1) | 1 (1.1) | 10 (1.9) | |
| mediji | 212 (49.0) | 26 (28.9) | 238 (45.5) | |
| nisam informisana | 29 (6.7) | 5 (5.6) | 34 (6.5) | |
| zdr. radnik i mediji | 36 (8.3) | 6 (6.7) | 42 (8.0) | |

9.8 Modeli univarijantne logističke regresije za abnormalan nalaz PAPA testa (iz medicinske dokumentacije)

Povezanost nezavisnih varijabli (socijalno-demografskih, varijabli koje se odnose na seksualno ponašanje i metoda za rano otkrivanje karcinoma grlića materice) i abnormalnog nalaza PAPA testa, kao zavisne varijable, analizirana je metodom Univarijantne logističke regresije.

Ispitanice iz DZ Vračar, imaju 1.78 puta veću verovatnoću za abnormalan PAPA test, u odnosu na ispitanice koje su koristile usluge doma zdravlja Kraljevo ($p= 0.020$).

Tabela 26. Univarijantna regresiona analiza za demografske varijable ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|---------------------|-----------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Dom zdravlja | | |
| Kraljevo | 1.00 | |
| Beograd (Vračar) | 1.78 (1.09-2.91) | 0.020 |

Analiza je pokazala da ispitanice koje su neudate, odnosno razvedene, imaju 1.90, odnosno 4.90 puta veću verovatnoću za abnormalan PAPA test, u odnosu na ispitanice koje su udate.

Tabela 27. Univarijantna regresiona analiza za socio-ekonomske varijable ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|-------------------|-------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Bračni status | | |
| udata | 1.00 | |
| u vanbračnoj vezi | 0.70 (0.20-2.37) | 0.562 |
| neudata | 1.91 (1.00-3.67) | 0.050 |
| razvedena | 4.90 (2.47-9.70) | 0.000 |
| udovica | 1.10 (0.31-3.90) | 0.878 |

Ispitanice koje nikada u životu nisu popušile više od 100 cigareta, imaju 0.24 puta manju verovatnoću za abnormalan nalaz PAPA testa, u odnosu na ispitanice koje su

pušile. Ispitanice koje su prestale sa konzumiranjem cigareta, imaju manju verovatnoću za abnormalan nalaz PAPA testa.

Tabela 28. Univarijantna regresiona analiza za pušački status ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|--------------------------------|-------------------------|------------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Pušenje (ikada) | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.24 (0.14-0.42) | <0.000 |
| Trenutni pušački status | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.28 (0.17-0.44) | <0.000 |

Ispitanice sa većim brojem porođaja (tri i više od tri porođaja), ($p < 0.000$) i većim brojem abortusa (dva i više od dva) imaju veću verovatnoću za abnormalan PAPA test, u odnosu na ispitanice sa manje od tri porođaja i manje od dva abortusa.

Ispitanice koje su imale prvi porođaj i prvim abortus pre 18-e godine života, imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan nalaz PAPA testa.

Tabela 29. Univarijantna regresiona analiza za porođaje i pobačaje ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|-------------------|-------------------------|------------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Broj porođaja | | |
| nijedan | 1.00 | |
| jedan | 1.36 (0.63-2.95) | 0.437 |
| dva | 1.20 (0.63-2.28) | 0.583 |
| tri i više | 3.91 (1.85-8.25) | <0.000 |
| Prvi porođaj(god) | | |
| 18 i manje | 1.00 | |
| više od 18 | 0.27 (0.14-0.53) | <0.000 |
| Broj ab. art | | |
| nijedan | 1.00 | |
| jedan | 1.85 (0.94-3.66) | 0.077 |
| dva | 2.99 (1.40-6.40) | 0.005 |
| tri i više | 4.17 (2.22-7.82) | <0.000 |
| Prvi ab.art (god) | | |
| 18 i manje | 1.00 | |
| više od 18 | 0.27 (0.10-0.73) | 0.010 |

Seksualno ponašanje ispitanica značajno je povezano sa abnormalnim nalazom PAPA testa.

Ispitanice koje su postale seksualno aktivne sa 18 ili više godina, imaju manju verovatnoću za abnormalan nalaz PAPA testa, u odnosu na one koje su seksualno aktivne pre 18-e godine života.

Ispitanice koje imaju četiri seksualna partnera, imaju 6.24 puta veću verovatnoću da će imati abnormalan nalaz PAPA testa, prema ispitanicama sa manje od četiri partnera.

Ispitanice koje kondom ne primenjuju dosledno, pri svakom seksualnom odnosu, imaju 4.31 puta veću verovatnoću za abnormalan PAPA nalaz, u odnosu na ispitanice koje kondom primenjuju dosledno.

Ispitanice koje su dale podatak da nisu imale SPB, imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test, u odnosu na ispitanice koje sui male neku SPB.

Tabela 30. Univarijantna regresiona analiza za seksualno ponašanje ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|---------------------------------|--------------------------|------------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Prvi seksualni odnos | | |
| <18 | 1.00 | |
| 18 i više | 0.10 (0.06-0.17) | <0.000 |
| Broj seksualnih partnera | | |
| <4 | 1.00 | |
| 4 i više | 6.24 (3.77-10.34) | <0.000 |
| Dosledna primena kondoma | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 4.31 (1.02-18.23) | 0.047 |
| SPB | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.12 (0.07-0.21) | 0.000 |
| ne znam | 1.12(0.39-3.26) | 0.828 |

U tabeli broj 31 dat je prikaz rezultata univarijantne logističke regresione analize za primenu kondoma u odnosu na abnormalan PAPA test.

Ispitanice koje ne primenjuju kondom ($p=0.021$), imaju 4.11 puta veću verovatnoću da će imati abnormalan nalaz PAPA testa, u odnosu na one koje kondom primenjuju.

Tabela 31. Univarijantna regresiona analiza za primenu kontracepcije kod ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|---------------|--------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Kondom | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 4.11 (1.24-13.63) | 0.021 |

Ispitanice koje su prestale sa primenom pilula pre više od 10 godina, imaju čak 10.67 puta veću verovatnoću za abnormalan PAPA test, u odnosu na ispitanice koje koje su prestale da primenjuju pilule u intervalu kraćem od 10 godina.

Tabela 32. Univarijantna regresiona analiza za ispitanice koje su prestale sa primenom pilula u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Prestanak primene pilula (god) | | |
| <10 | 1.00 | 0.004 |
| 10 i više | 10.67 (2.15-52.85) | |

Analiza je pokazala da ispitanice čiji seksualni partner nije imao SPB, imaju manju verovatnoću za abnormalan PAPA test u odnosu na ispitanice čiji je partner imao neku SPB.

Tabela 33. Univarijantna regresiona analiza za rizično ponašanje partnera ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Univarijantna analiza | |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Seksualni partner sa SPB | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.17 (0.06-0.46) | 0.001 |
| ne znam | 0.58 (0.18-1.85) | 0.356 |

Uvidom u medicinsku dokumentaciju, rezultati pokazuju da ispitanice koje PAPA test rade jednom u dve godine, u odnosu na ispitanice koje odlaze na PAPA testiranje jednom godišnje, imaju 2.54 puta veću verovatnoću da će imati abnormalan PAPA nalaz ($p=0.027$).

Tabela 34. Univarijantna regresiona analiza za primenu metoda ranog otkrivanja karcinoma grlića materice u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijables | Univarijantna analiza | |
|----------------------------------|-------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Interval PAPA (ginekolog) | | |
| jednom godišnje | 1.00 | |
| jednom u dve godine | 2.54 (1.11-5.82) | 0.027 |
| ređe | 2.15 (0.84-5.50) | 0.111 |
| nikad | 2.76 (0.91-8.34) | 0.072 |

U odnosu na ispitanice koje imaju strah od rezultat, ispitanice koje nemaju tegobe i koje odlaze redovno na PAPA testiranje, imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test.

Tabela 35. Univarijantna regresiona analiza za barijere za neodlazak na PAPA testiranje u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijables | Univarijantna analiza | |
|-------------------------|-------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| PAPA test-razlog | | |
| strah od rezultata | 1.00 | |
| nemam tegobe | 0.22 (0.09-0.58) | 0.002 |
| odlazim redovno | 0.39 (0.18-0.86) | 0.020 |
| drugo | 0.59 (0.21-1.68) | 0.326 |

Ispitanice koje se o cervikalnom karcinomu informišu putem medija, u odnosu na ispitanice koje se informišu od zdravstvenih profesionalaca (izabranog ginekologa i sestre), imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test ($p < 0.000$).

Tabela 36. Univarijantna regresiona analiza za dominantan izvor informisanja ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijables | Univarijantna analiza | |
|----------------------|-------------------------|------------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Informisanje | | |
| Ginekolog/sestra | 1.00 | |
| prijateljica | 0.31 (0.04-2.54) | 0.277 |
| mediji | 0.35 (0.21-0.58) | <0.000 |
| nisam informisana | 0.49 (0.18-1.32) | 0.159 |
| zdr. radnik i mediji | 0.47 (0.19-1.18) | 0.109 |

9.9 Modeli multivarijantne logističke regresije za abnormalan nalaz PAPA testa

(iz medicinske dokumentacije)

Ispitanice koje su neudate ili razvedene, imaju 2- 3.4 puta veću verovatnoću za abnormalan rezultat PAPA testa, u odnosu na ispitanice koje su udate. Ispitanice koje nikada nisu bile pušači, imaju manju verovatnoću za abnormalan PAPA nalaz, u odnosu na pušače.

Tabela 37. Multivarijantna regresiona analiza za socio-ekonomske varijable ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Multivarijantna analiza | |
|--------------------------------|-------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Bračni status | | |
| udata | 1.00 | |
| u vanbračnoj vezi | 0.74 (0.21-2.60) | 0.639 |
| neudata | 2.05 (1.04-4.04) | 0.039 |
| razvedena | 3.41 (1.67-6.95) | 0.001 |
| udovica | 1.02 (0.28-3.72) | 0.980 |
| Konzumiranje cigareta | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.38 (0.19-0.78) | 0.009 |
| Trenutni pušački status | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.56 (0.30-1.04) | 0.067 |

Primenom modela multivarijantne regresione analize pokazano je da ispitanice koje su imale prvi porođaj i prvi abortus sa 18 ili manje od 18 godina, u odnosu na ispitanice koje su prvi porođaj i abortus imale sa više od 18 godina, imaju veću verovatnoću za abnormalan nalaz PAPA testa.

Tabela 38. Multivarijantna regresiona analiza za porođaje i pobačaje ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (iz medicinske dokumentacije)

| Varijable | Multivarijantna analiza | |
|-------------------|-------------------------|--------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Broj porođaja | | |
| nijedan | 1.00 | |
| jedan | 1.36 (0.63-3.95) | 0.353 |
| dva | 0.94 (0.35-2.54) | 0.907 |
| tri i više | 1.65 (0.54-5.03) | 0.376 |
| Prvi porođaj(god) | | |
| 18 i manje | 1.00 | |
| više od 18 | 0.25 (0.10-0.61) | 0.002 |
| Broj ab. art | | |
| nijedan | 1.00 | |
| jedan | 1.85 (0.54-4.66) | 0.636 |
| dva | 1.44 (0.58-3.55) | 0.432 |
| tri i više | 1.41 (0.63-3.14) | 0.400 |
| Prvi ab.art (god) | | |
| 18 i manje | 1.00 | |
| više od 18 | 0.25 (0.08-0.80) | 0.020 |

Primenom modela multivarijantne regresione analize pokazano je da: ispitanice koje su prvi seksualni odnos imale sa 18 i više godina, u odnosu na ispitanice koje su seksualno aktivne pre 18-e godine, imaju manju verovatnoću za abnormalan PAPA test ($p < 0.000$); ispitanice sa četiri i više seksualnih partnera imaju 3.6 puta veću verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test u odnosu na ispitanice koje su imale manje od četiri partnera, ($p < 0.000$); ispitanice koje nisu imale SPB, u odnosu na ispitanice sa SPB u anamnezi, imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test ($p=0.001$).

Tabela 39. Multivarijantna regresiona analiza za seksualno ponašanje ispitanica u odnosu na abnormalan PAPA test (ginekolog)

| Varijable | Multivarijantna analiza | |
|---------------------------------|-------------------------|------------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95%CI) | P value |
| Prvi seksualni odnos | | |
| <18 | 1.00 | |
| 18 i više | 0.18 (0.09-0.34) | <0.000 |
| Broj seksualnih partnera | | |
| <4 | 1.00 | |
| 4 i više | 3.65 (1.80-7.40) | <0.000 |
| Partner sa SPB | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.70 (0.13-3.70) | 0.677 |
| ne znam | 2.52 (0.26-24.44) | 0.424 |
| Dosledna primena kondoma | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 2.52 (0.26-24.44) | 0.424 |
| SPB | | |
| da | 1.00 | |
| ne | 0.21 (0.09-0.49) | <0.000 |
| ne znam | 0.79 (0.13-4.70) | 0.793 |

U tabeli broj 40 dat je prikaz rezultata multivarijantne logističke regresione analize za karakteristike koje se odnose na neprimenu preventivnih praksi u odnosu na abnormalan PAPA test po izveštaju ginekologa.

Ispitanice koje rade PAPA testiranje jednom u dve godine ili ređe, imaju 4, odnosno 9 puta veću verovatnoću za abnormalan PAPA test, u odnosu na ispitanice koje PAPA test rade jednom godišnje. U pogledu barijera za testiranje, ispitanice koje nemaju tegobe, u odnosu na one koje imaju strah od rezultata PAPA testa, imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test ($p=0.016$). U odnosu na ispitanice koje se informišu od strane zdravstvenih profesionalaca (izabranog ginekologa i sestre), pacijentkinje koje se informišu putem medija ($p < 0.000$), imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test.

Tabela 40. Multivarijantna regresiona analiza za varijable koje se odnose na neprimenu preventivnih praksi u odnosu na abnormalan PAPA test (ginekolog)

| Varijables | Multivarijantna analiza | |
|----------------------------------|--------------------------|------------------|
| | PAPA abnormalan (gin) | |
| | OR (95% CI) | P value |
| Interval PAPA (ginekolog) | | |
| jednom godišnje | 1.00 | |
| jednom u dve godine | 4.57 (2.47-8.45) | <0.000 |
| ređe | 9.08 (3.65-22.57) | <0.000 |
| PAPA test-razlog | | |
| strah od rezultata | 1.00 | |
| nemam tegobe | 0.29 (0.10-0.80) | 0.016 |
| odlazim redovno | 1.22 (0.46-3.20) | 0.687 |
| drugo | 0.84 (0.27-1.62) | 0.768 |
| Informisanje | | |
| Ginekolog/sestra | 1.00 | |
| prijateljica | 0.42 (0.05-3.59) | 0.428 |
| mediji | 0.31 (0.17-0.54) | <0.000 |
| nisam informisana | 0.52 (0.18-1.51) | 0.229 |

9.10 Konstrukcija indeksa rizika

Za konstrukciju indeksa rizika za obolevanje od karcinoma grlića materice, od ukupno 525 ispitanica koje su učestvovala u istraživanju, njih 350 je izabrano po tipu slučajnog uzorka i dobijeni podaci čine skup podataka indeksa rizika. Podaci dobijeni od preostalih 175 ispitanica su korišćeni za proveru podataka skupa.

U tabeli 41 prikazane su socio-demografske karakteristike ispitanica u indeksu za kreirane i validirane podatke: godine, samoprocena materijalnog stanja (loše, nezadovoljavajuće, zadovoljavajuće i izuzetno), nivo obrazovanja (osnovna/srednja škola/visoka i fakultet) i partnerski status (neudata/razvedena/udovica i udata/u partnerskoj vezi).

Tabala 41 Socio-demografske karakteristike ispitanica u indeksu za kreirane i validirane podatke

| Varijable | Indeks kreiranih podataka | Validacija podataka |
|---|---------------------------|---------------------|
| Godine(SD) | 40.01 (10.80) | 41.64 (10.84) |
| Materijalno stanje (samoprocena) | | |
| loše | 53 (15.3%) | 26 (14.9%) |
| nezadovoljavajuće | 202 (58.4%) | 106 (60.9%) |
| zadovoljavajuće | 77 (22.3%) | 33 (19.0%) |
| izuzetno | 14 (4.0%) | 9 (5.2%) |
| Obrazovanje | | |
| osnovna škola | 41 (11.7%) | 17 (9.7%) |
| srednja škola | 203 (58.0%) | 97 (55.4%) |
| visoka/fakultet | 106 (30.3%) | 61 (34.9%) |
| Partnerski status | | |
| neudata/razvedena/udovica | 114 (32.6%) | 53 (30.3%) |
| udata/u partnerskoj vezi | 236 (67.4%) | 122 (69.7%) |

U tabeli 42 prikazane su učestalosti za seksualno ponašanje ispitanica u indeksu kreiranih i validiranih podataka: veći broj porođaja od tri, konzumiranje cigareta bilo kada, broj seksualnih partnera >4, seksualni partner sa SPB, seksualni partner korisnik narkotika, SPB u anamnezi, početak seksualne aktivnosti pre 18-e godine, prvi porođaj pre 18-e godine, dosledna primena kondoma i primena pilula duže od 5 godina.

Tabela 42 Učestalosti za seksualno ponašanje ispitanica u indeksu kreiranih i validiranih podataka

| Rizično ponašanje | Indeks kreiranih podataka | Validacija podataka |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Multiparitet | 44 (12.6%) | 15 (8.7%) |
| Pušenje | 190 (54.3%) | 88 (50.3%) |
| Broj seksualnih partnera >4 | 68 (19.4%) | 30 (17.1%) |
| Seksualni partner sa SPB | 11 (3.1%) | 7 (4.0%) |
| Sexual partner korisnik narkotika | 3 (0.86%) | 0 (0.0%) |
| SPB u anamnezi | 42 (12.0) | 23 (13.1) |
| Početak seksualne aktivnosti <18 | 89 (25.4%) | 39 (22.3%) |
| Prvi porođaj <18 | 29 (8.3%) | 18 (10.3%) |
| Dosledna primena kondoma | 284 (81.14%) | 147 (84.0%) |
| Primena pilula >5 godina | 10 (2.86%) | 1 (0.57%) |

U tabeli 43 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresije za abnormalan PAPA test u indeksu podataka za 350 ispitanica. Visoku statističku značajnost su pokazali sledeći faktori rizika: partnerski status (ispitanice koje su neudate, razvedene ili udovice) ($p < 0.000$); multiparitet (više od tri porođaja) ($p = 0.001$); pušenje ikada ($p = 0.001$); broj seksualnih partnera veći od 4($p < 0.000$); seksualni partner sa SPB ($p = 0.025$); SPB u anamnezi($p < 0.000$); početak seksualne aktivnosti pre 18-e godine ($p < 0.000$) i prvi porođaj pre 18-e godine ($p = 0.005$).

Tabela 43 Model Univariantne logističke regresije za abnormalan PAPA test u indeksu kreiranih podataka (n=350)

| Faktori rizika | b | Exp (B) | p |
|--|-------|---------|-------|
| Partnerski status (neudata/razvedena/udovica) | 1.029 | 2.798 | 0.000 |
| Multiparitet | 1147 | 3.149 | 0.001 |
| Pušenje | 0.988 | 2.687 | 0.001 |
| Broj seksualnih partnera >4 | 2.164 | 8.705 | 0.000 |
| Seksualni partner sa SPB | 1.396 | 4.037 | 0.025 |
| SPB u anamnezi | 1.969 | 7.163 | 0.000 |
| Početak seksualne aktivnosti <18 | 2.219 | 9.202 | 0.000 |
| Prvi porođaj <18 | 1.151 | 3.161 | 0.005 |

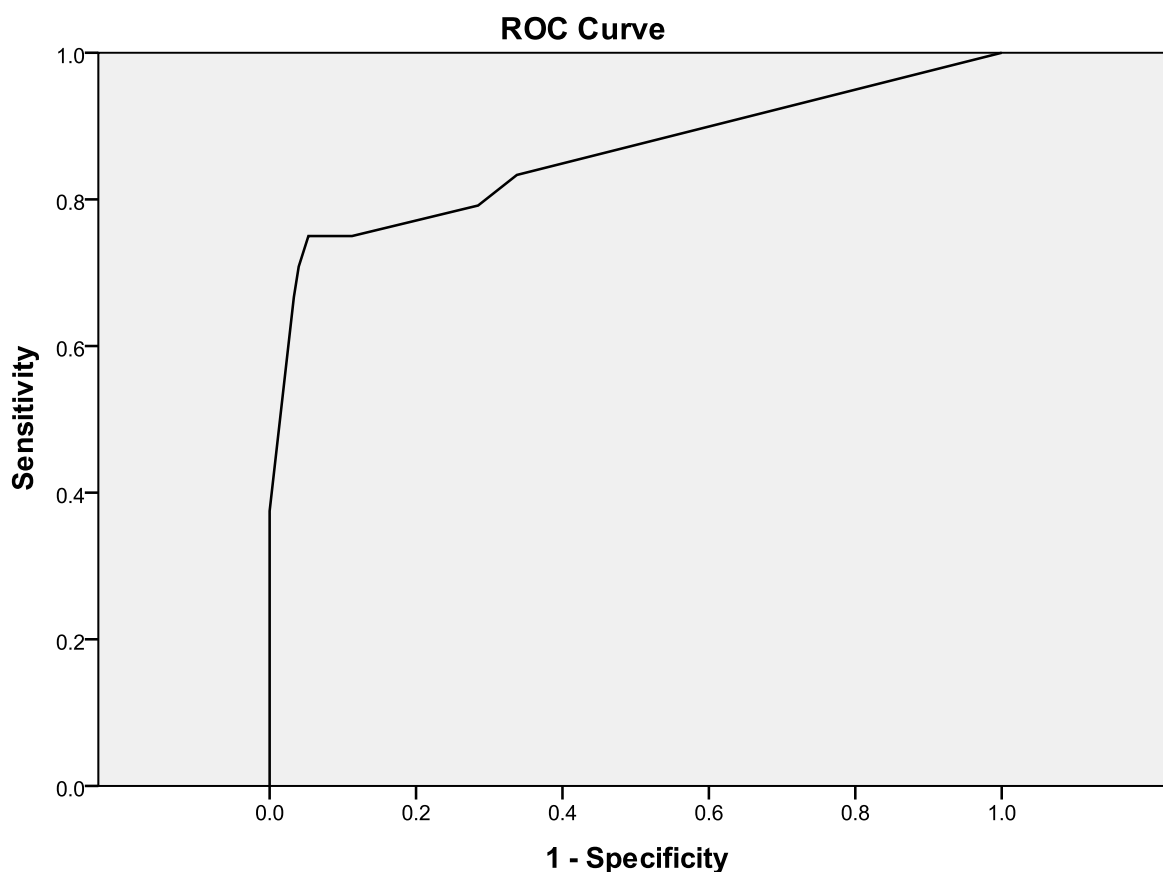
U tabeli 44 prikazani su rezultati multivarijantne logističke regresije za abnormalan PAPA test u indeksu kreiranih podataka za 350 ispitanica.

Modelom multivarijantne analize identifikovana su četiri faktora rizika kao nezavisne varijable u odnosu na abnormalan PAPA test, kao zavisna varijabla. Faktori rizika koji su pokazali visoku statističku značajnost (multiparitet, ukupan broj seksualnih partnera veći od 4, pozitivna anamneza SPB i rana seksualna aktivnost), uključeni su u finalni model logističke regresije. Za ove statistički značajne faktore, u finalnom modelu su određeni težinski koeficijenti. Na osnovu koeficijenta regresije, određen je težinski koeficijent za svaki od nezavisnih faktora; ako postoji rizik - 1, a ako rizik ne postoji - 0. Težinski koeficijent je dodeljen faktorima rizika, a izračunat je za svaku ispitanicu. Za svaki identifikovani faktor rizika (početak seksualne aktivnosti pre 18 godina, više od 4 seksualnih partnera, istorija SPB i multiparitet) dobijeni su težinski koeficijenti, koji iznose: 16 (za seksualnu aktivnost pre 18 godina), 15 (za broj seksualnih partnera više od 4), 14 (za pozitivnu anamnezu SPB) i 13 (za multiparitet).

Tabela 44 Model Multivarijantne logističke regresije za rizično seksualno ponašanje i težinski koeficijenti u indeksu kreiranih podataka

| Faktori rizika | b | p | Težinski koeficijent |
|---|----------|----------|-----------------------------|
| Partnerski status (neudata/razvedena/udovica) | 0.253 | 0.511 | |
| Multiparitet | 1.413 | 0.002 | |
| Pušenje | 0.043 | 0.910 | |
| Broj seksualnih partnera >4 | 1.445 | 0.000 | |
| Seksualni partner sa SPB | 0.439 | 0.609 | |
| SPB u anamnezi | 1.263 | 0.009 | |
| Početak seksualne aktivnosti <18 | 1.675 | 0.000 | |
| Prvi porođaj <18 | -0.279 | 0.757 | |
| Finalni model | | | |
| Multiparitet | 1.297 | 0.003 | 13 |
| Broj seksualnih partnera >4 | 1.522 | 0.000 | 15 |
| SPB u anamnezi | 1.398 | 0.001 | 14 |
| Početak seksualne aktivnosti <18 | 1.637 | 0.000 | 16 |

Za konstruisanje indeksa rizika za karcinom grlića materice primenjeni su težinski koeficijenti. Distribucijom indeksnih bodova u indeks rizika stvoren je set podataka u kome je većina ispitanica imala rezultat 0 (54.9%). Za indeks rizika 10.3 (SD = 13, 8), a u postupku validacije 9.1 (SD= 13,2). ROC kriva koja je konstruisana za indeks rizika, je sa površinom od 0,859 ispod krive.



Diagonal segments are produced by ties.

površina ispod krive
je 0.859

| |
|------|
| Area |
| .859 |

U tabeli 45 prikazani su rezultati koji se odnose na osetljivost i specifičnost indeksa u uzorku kreiranih podataka, za izabrane granične tačke. Maksimalni Koenov Kappa rezultat je bio u vrednosti za indeks ≥ 28.5 .

Ovi podaci su potvrđeni u indeksu za validaciju podataka, gde je ukupna pretpostavljena tačnost indeksa rizika izračunata pomoću Wilcoxon statistike: 0.926 (0.823-0.957 CI). Hosmer - Lemeshov test ne ukazuje na nedostatak u indeksu validacije podataka (n = 175, p = 0.130), odnosno uspešno potvrđuje kreirani indeks rizika.

Tabela 45 Senzitivitet i specifičnost indeksa u u uzorku kreiranih podataka

| P vrednost | Osetljivost | Specifičnost | Cohen's Kappa (SE) |
|------------|-------------|--------------|--------------------|
| ≥ 6.5 | 0.794 | 0.624 | 0.2627 (0.0436) |
| 13.5 | 0.730 | 0.697 | 0.2979 (0.0471) |
| 14.5 | 0.714 | 0.739 | 0.3348 (0.0488) |
| 15.5 | 0.683 | 0.812 | 0.4084 (0.0514) |
| 22.0 | 0.603 | 0.927 | 0.5435 (0.0534) |
| 28.5 | 0.603 | 0.934 | 0.6687 (0.0754) |
| 29.5 | 0.540 | 0.965 | 0.5722 (0.0523) |
| 30.5 | 0.508 | 0.976 | 0.568 (0.051) |

10. DISKUSIJA

10.1 Karakteristike ispitivane populacije

Ova studija je dizajnirana da se na populaciji žena iz Beograda i centralne Srbije (Kraljevo), identifikuju faktori rizika za karcinom grlića materice, konstruiše kompozitni indeks za procenu rizika obolevanja od karcinoma grlića materice i da se uradi validacija ovog indeksa. Istraživanje je urađeno po tipu anamneastičke studije (case-control), a abnormalan PAPA test je korišćen za procenu rizika od raka grlića materice. Brojni faktori značajno povećavaju rizik za rak grlića materice, ali osim studija koje su procenjivale individualne faktore rizika, samo nekoliko studija je istraživalo i izračunavalo kompozitni indeks rizika za karcinom grlića materice. [142, 345, 348, 358] Analizirani su poznati faktori rizika za obolevanje od raka grlića materice: socio-demografski faktori, faktori koji se odnose na ponašanje i faktori koji se odnose na korišćenje preventivnih mera zdravstvene zaštite.

Od demografskih podataka, analizirani su: godine života, tip naselja, verska pripadnost i bračni status.

U cilju ispitivanja uticaja godina života na obolevanje od karcinoma grlića materice, u studiju su uključene ispitanice, starosti od 18 do 69 godina. Prosečna starost ispitanica je 40.1 godinu; najviše ispitanica je u grupi od 30 do 39 godina. Godine života se nisu pokazale kao značajan faktor povezan sa abnormalnim nalazom PAPA testa u ovom istraživanju. Rak grlića materice je izuzetno redak kod žena mlađih od 20 godina, ali premaligne promene se mogu otkriti nekoliko godina pre klinički manifestnog oblika karcinoma. [4] Stope obolevanja od cervikalnog karcinoma su u porastu kod mlađih žena u više evropskih zemalja, uključujući Finsku, V. Britaniju, Dansku, kao i u Kini.[21, 359] Rak grlića materice je najučestaliji kod žena u Srbiji u dobi između 45 i 49 godina. [4] Abnormalni PAPA nalazi su najčešći u mlađim starosnim grupama, što se objašnjava rizičnim seksualnim ponašanjem mladih, u poređenju sa starijim populacionim grupama. [214, 360]

Od ukupnog broja ispitanica koje su učestvovala u ovom istraživanju, manje je ispitanice iz seoskih sredina, nego iz gradskih, što se može objasniti boljom i angažovanijom promocijom zdravlja i povećanjem svesti o značaju preventivnih

pregleda, kod žena iz gradskih sredina. Istraživanja su pokazala da žene iz ruralnih područja imaju veći broj faktora rizika za dobijanje raka grlića materice: niži nivo obrazovanja, [223] lošiji socio-ekonomski uslovi [134, 361] i nedovoljno razvijena svest o potrebi odlaska na redovne preventivne preglede.[362] Žene iz ruralnih područja Srbije su u povećanom riziku za rak grlića materice u odnosu na žene urbanih područja, obzirom da su manje obrazovane, lošijeg socio-ekonomskog statusa, starije životne dobi i ređe sprovode preventivne prakse za rak grlića materice. [230] U Srbiji, po podacima iz Nacionalnog istraživanja zdravlja (2006.g) 7,9% žena iz seoskih područja nikad nije posetilo ginekologa, a u poslednjem trogodišnjem intervalu samo je 25,6% žena iz ruralnih područja uradilo PAPA test. [218]

Prema verskoj pripadnosti, u ovom istraživanju su participirale pretežno ispitanice pravoslavne veroispovesti, a mali je broj pripadnica drugih veroispovesti. Neka istraživanja su potvrdila uticaj veroispovesti na povećan rizik za obolevanje od karcinoma grlića materice. [363 -366]

Rezultati univarijantne analize su pokazali da je bračno stanje značajno povezano sa abnormalnim PAPA testom. Žene koje su slobodne, razvedene ili udovice, u odnosu na one koje su u bračnoj ili partnerskoj vezi, češće su imale abnormalan nalaz PAPA testa. Nakon kontrolisanja drugih faktora ponašanja, bračno stanje više nije bilo značajno povezano sa abnormalnim PAPA testom. Objašnjenje za to je verovatno što bračni status visoko korelira sa nekim drugim faktorima ponašanja. Postoje brojni dokazi o pozitivnom efektu života u bračnoj ili partnerskoj zajednici na smanjenje rizika od karcinoma grlića materice. [252, 367, 368]

Značajna je uloga niskog socioekonomskog statusa za obolevanje od karcinoma grlića materice. [100, 105 -107] Socio-demografski faktori uz komorbiditet, imaju značajan uticaj na verovatnoću dijagnostikovanja cervikalnog karcinoma u kasnijoj fazi. [108]

Od socio-ekonomskih karakteristika, analizirani su: nivo obrazovanja, radni status i materijalni status (samoprocena), pušenje bilo kada u toku života (više od 100 cigareta) i trenutni pušački status. U ovoj studiji, samoprocena materijalnog statusa ispitanica nije statistički značajno povezana sa abnormalnim PAPA testom. Nivo obrazovanja, kao ni

radni status, nisu povezani sa abnormalnim nalazom PAPA testa, što se može tumačiti sistemom zdravstvene zaštite u Srbiji, koji ima dobru organizaciju primarne zdravstvene zaštite i što su sve žene, bez obzira na radni status u sistemu zdravstvenog osiguranja.

Od svih sociodemografskih determinanti, u zemljama sa niskim životnim standardom, obrazovanje je osnovni kofaktor za karcinom grlića materice. [52, 99, 100, 367] U nekim studijama je nivo obrazovanja faktor koji utiče na odluku žena da rade skrining, a niži nivo obrazovanja se vezuje za žene iz ruralnih područja. [230, 266]

Studija Gadduccija i sar, pokazala je da je pušenje najznačajniji ekološki faktor rizika za razvoj cervikalnog karcinoma. [116] Povećan rizik od raka grlića materice je u korelaciji sa intenzitetom i dužinom trajanja pušenja. [48, 109-114] U ovoj studiji abnormalan PAPA test je kod 80% ispitanica koje su konzumirale cigarete (više od 100 u toku života), a čak 61.1% ispitanica su pušači u momentu ispitivanja. Rezultati multivarijantne analize pokazuju da žene pušači imaju veći rizik za nalaz abnormalnog PAPA testa, a studije su pokazale da je u Srbiji procenat žena pušača značajan. [218, 369]

Od svih identifikovanih faktora rizika za cervikalni karcinom, najčešće su ispitivani faktori koji se odnose na ponašanje. Faktori koji se odnose na seksualno ponašanje, kao što su broj seksualnih partnera u toku života, seksualna aktivnost u ranom uzrastu i postojanje SPB u ličnoj anamnezi, povezani sa povećanim rizikom za karcinom grlića materice. U tom kontekstu u ovoj studiji, analizirani su faktori koji se odnose na seksualno ponašanje žena: početak seksualne aktivnosti, broj seksualnih partnera, dosledna primena kondoma, postojanje SPB u ličnoj anamnezi i seksualni odnosi za novac. Prvi seksualni odnos pre 18-e godine, ukupan broj seksualnih partnera četiri i više, su faktori koji značano koreliraju sa abnormalnim PAPA nalazom u ovoj studiji.

Uzrast u vreme otpočinjanja seksualne aktivnosti u istraživanjima je značajan faktor rizika za razvoj cervikalnog karcinoma. [28, 37, 45, 46] Studije pokazuju da je za osobe koje imaju prvi seksualni odnos pre 17-e ili 18-e. godine života, relativni rizik za cervikalni karcinom 2-3 puta veći, u poređenju sa onima koje seksualnu aktivnost počinju kasnije. [40] Ako je početak seksualne aktivnosti pre 16-e. godine života,

relativni rizik iznosi čak 16. [50, 370] U ovoj studiji, ispitanice koje su prvi seksualni odnos imale sa 18 i više godina, u odnosu na one koje su seksualno aktivne pre 18-e godine, imaju manju verovatnoću za abnormalan nalaz PAPA testa.

Povezanost broja seksualnih partnera i cervikalne neoplazije je značajna i po rezultatima istraživanja drugih autora. Žene koje su imale seksualni odnos sa tri do pet partnera imaju osam puta veći rizik da obole, u poređenju sa onima koje su u monogamnim odnosima. [51 -53] Postoje dokazi o povezanosti HPV infekcije kao glavnog etiološkog faktora za cervikalni karcinoma i broja seksualnih partnera, sa rizikom od razvoja cervikalnog karcinoma, na populaciji ispitanica u različitim delovima sveta. [48, 54, 55, 371, 372]

U studiji nemačkih, italijanskih i švedskih autora, veći broj seksualnih partnera (više od pet), u odnosu na ispitanice sa samo jednim partnerom, je visoko statistički značajan faktor rizika za HPV infekciju. [373- 375] U ovoj studiji, ispitanice sa četiri i više seksualnih partnera imaju 3.6 puta veću verovatnoću da će imati abnormalan PAPA test u odnosu na ispitanice koje su imale manje od četiri partnera.

Ispitanice koje nisu dale podatak da su lečene od neke SPB, u odnosu na ispitanice koje su dale takav podatak, imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan nalaz PAPA testa, u ovoj studiji. U Srbiji, od svih SPB , najučestalija je pojava kondiloma, čiji je uzročnik HPV, [23] kao i infekcija sa Hlamidijom trahomatis i herpes simpleks virusom. [376, 377] Stoga je u ovom istraživanju analizirano obolevanje od ovih SPB, ali mali broj ispitanica sa abnormalnim nalazom PAPA testa je dao podatak o SPB. To možemo objasniti time da su mnoge SPB asimptomatske ili daju nespecifične simptome, te se žene i ne javljaju kod ginekologa, niti se radi mikrobiološka dijagnostika.

Nije u potpunosti razjašnjena uloga SPB i infekcija koje se prenose seksualnim kontaktom u nastanku i razvoju cervikalnih neoplazija.[61, 89] Kao jedan od faktora rizika za nastanak karcinoma grlića materice, neke studije su ispitivale ulogu infekcije HIV-om i dokazale značaj interakcije HPV-a i HIV-a u nastanku karcinoma grlića materice, mada uz brojne druge kofaktore rizika.[79, 80, 81] Međutim, potvrđena je viša incidencija cervikalnog karcinoma kod pacijentkinja koje imaju neku SPB, odnosno koje su lečene na klinikama za polne bolesti. [167, 378, 379] Stoga su neki autori

inicirali potrebu za rutinskim PAPA skriningom tih pacijentkinja, obzirom da u većini državnih klinika, PAPA test nije deo rutinskog pregleda žena.[380, 381] Centar za prevenciju i kontrolu bolesti (SAD) je dao preporuke za skrining pacijentkinja sa hlamidijalnom infekcijom, [382] a Američko društvo za kolposkopiju i patologiju grlića materice i Američko društvo za kliničku patologiju, dali su dodatne preporuke za skrining ovih pacijentkinja. Promene se odnose na sledeće parametre: uzrast početka skrininga (≥ 21 godina), skrining interval (najmanje svake 3 godine) i prekid skrininga (sa 65 -70 godina). [383]

Značajnu ulogu za razvoj raka grlića materice kod žena ima rizično ponašanja seksualnog partnera. Žene koje imaju seksualnog partnera koji je intravenski korisnik droga, imaju rizik od razvoja cervikalnog karcinoma. [51, 347] Od podataka koji se odnose na rizično ponašanje partnera, analizirani su: partner sa SPB, partner koji je bio u homoseksualnoj vezi i seksualni partner koji je koristio drogu putem injekcije. U ovoj studiji, faktori koji se odnose na muškog partnera nisu uključeni u indeksu rizika, obzirom da nisu značajno povezani sa abnormalnim nalazom PAPA testa. Objašnjenje je verovatno u vezi sa veoma malim brojem ispitanica koje su dale odgovor da su imale seksualnog partnera sa istorijom SPB ili seksualnog partnera sa istorijom intravenske upotrebe droga. Ovako zanemariv procenat je verovatno što su ovi podaci potcenjeni, zbog nespremnosti ispitanica da ih otkriju ili činjenice da ispitanice nisu bile svesne rizika ponašanja svojih partnera.

Kako su faktori koji se odnose na planiranje porodice značajni faktori rizika za obolevanje od cervikalnog karcinoma, u ovoj studiji su analizirani: broj porođaja i broj abortusa, kao i godine prvog porođaja i prvog abortusa. Analizirana je primena metoda kontracepcije (pilule, kondom, prekinut odnos, metod neplodnih dana, intrauterina kontracepcija (IUU), kao i dužina primene pilula i interval od prestanka primene pilula). Uključivši faktore rizika vezane za ponašanje: ukupan broj seksualnih partnera, SPB u anamnezi, seksualni partner sa istorijom SPB, rani početak seksualne aktivnosti i godine prvog porođaja, značajno su povezani sa abnormalnim PAPA testom, što je u skladu sa nalazima brojnih studija. [26-29, 58]

Multivarijantnom analizom je potvrđena visoka povezanost visokog pariteta (tri i više od tri porođaja) sa abnormalnim nalazom PAPA testa. Postoji značajna povezanost broja porođaja i karcinoma grlića materice, kao i uloga same trudnoće, bez obzira da li

se završavaju abortusom, spontanom pobačajem ili kao ekstrauterina trudnoća. Značajna uloga multipariteta u cervikalnoj genezi potvrđena je i u studijama drugih istraživača. [134, 135, 142] Objašnjenje za ulogu većeg broja trudnoća i porođaja su hormonski uticaj (estrogena aktivnost) i uloga imunog faktora u toku trudnoće [109] Žene sa visokim rizikom za dobijanje karcinoma grlića materice su žene sa visokim paritetom, kao i žene koje su prvi porođaj imale u adolescenciji. [33, 134 -137] U populaciji žena u Indiji, broj porođaja tri i više je faktor rizika za razvoj patoloških promena na grliću materice, kao u ovoj studiji, ali ima studija u kojima već dva porođaja predstavljaju faktor rizika za cervikalni karcinom. [138, 358]

U ovoj studiji, žene sa visokim rizikom za abnormalan nalaz PAPA testa su žene koje su prvi abortus imale u doba adolescencije. Broj abortusa, a posebno životna dob žena pri prvom abortusu, povezani su sa povećanim rizikom za karcinom grlića materice. [50, 55, 113, 135, 136] U Srbiji nema pouzdanih podataka o broju namernih prekida trudnoće, pa tako ni o broju prekida trudnoće kod adolescentkinja. Po rezultatima Nacionalnog istraživanja zdravlja (2006), [218] procenat ispitanica koje su imale abortus, nije visok (samo 15.8% ispitanica starosti od 25 do 49 godina je imalo abortus, kao i 3.9% ispitanica starosti od 15 do 24 godine), a nema značajne razlike u broju abortusa kod žena iz ruralnih i urbanih oblasti Srbije. [384].

Wang i saradnici ističu efekte više faktora kao prediktora za razvoj premalignih promena, a to su četiri ili više vaginalnih porođaja i dva ili više namernih abortusa. [385]

Od svih kontraceptivnih metoda koje su ispitanice primenjivale, samo je upotreba kondoma korelirala sa smanjenim rizikom od abnormalnog nalaza PAPA testa, ali multivarijantnom analizom ovaj efekat nije potvrđen, pa ni za one ispitanice koje su kondom primenjivale stalno. Na pitanja da li dosledno, pri svakom seksualnom odnosu koriste kondom, ispitanice su dale nešto drugačiji odgovor, u odnosu na pitanje o primeni kondoma kao kontraceptivnog metoda. Primena savremenih metoda kontracepcije je osnovni vid zaštite reproduktivnog zdravlja žena u razvijenim zemljama. [386] Studija Pazola i sar. je dala preporuku da se kondom primenjuje uz druge vidove kontracepcije, kao dvostruka zaštita, kako od neželjene trudnoće, tako i

SPB i karcinoma grlića materice. [388] Od metoda kontracepcije, kao faktori rizika za cervikalni karcinom, najviše je analizirana primena oralne kontracepcije, a kao protektivni faktor, dosledna primena kondoma. Rezultati Nacionalnog istraživanja zdravlja (2006.g), pokazuju da 58% žena reproduktivne dobi u Srbiji, koje imaju stalnog partnera, koristi neki od metoda kontracepcije, a da 36,9% žena koristi nepouzdanu metodu kontracepcije. [218] Po rezultatima Istraživanja višestrukih pokazatelja stanja i položaja dece i žena u Srbiji, MICS3 [388] prevalencija kontracepcije u Srbiji je 41,0% (od 27% u centralnoj Srbiji do 54% u istočnoj Srbiji); 23% žena najčešće koristi tradicionalne metode kontracepcije. Najpopularnije kontraceptivne metode su coitus interruptus i metod neplodnih dana, sa 14%, odnosno 8%, kao i kondom sa 8%. [388] Po preliminarnim rezultatima Istraživanja višestrukih pokazatelja zdravlja i stanja žena i dece u Srbiji, MICS 4, 61% žena generativne dobi primenjuje neki metod kontracepcije, a pouzdane metode primenjuje 22% žena. [389] Stavovi o efektima primene kondoma na prevalencu HPV, pa time i na razvoj cervikalnog karcinoma, su različiti. Neke studije su pokazale da primena kondoma, nije efikasna u sprečavanju HPV, pa time ni karcinoma grlića materice [48, 145, 150] Objašnjenje je da su muški kondomi manje efikasni u zaštiti od polno prenosivih infekcija koje se prenose kontaktom sa kože -na- kožu, kao što je HPV. Ispitanice u Srbiji, koje kao metod kontracepcije primenjuju kondom, mlađe su životne dobi, obrazovanije, boljeg materijalnog statusa i nemaju dece. [384] Ispitanice koje primenjuju kondom, u odnosu na one koje ga ne primenjuju, češće rade ginekološke kontrole, ali ne i PAPA test, [390] dok u studijama Ekara i Spazinskog, žene koje povremeno koriste kondom, značajno češće rade citološki skrining. [231, 361] Merhant i saradnici su takođe potvrdili češće PAPA testiranje kod korisnica kondoma iz razloga što imaju više znanja o malignim obolenjima i njihovoj prevenciji. [391]

U ovoj studiji, pilule kao metod kontracepcije, primenjuje samo 1.5% ispitanica stalno, a 2.1% ispitanica pilule primenjuje povremeno. Od tog broja, samo jedna ispitanica je imala abnormalan nalaz PAPA testa. U Srbiji mali broj žena koristi pilule, a nema preciznih podataka koliki procenat žena pilule koriste u cilju kontracepcije, a koliko u terapijske svrhe. [23, 218, 384] Pilule se u nerazvijenim i zemljama u razvoju koriste znatno manje u odnosu na druge zemlje sveta, jer većina žena strahuje od neželjenih efekata po zdravlje. [384, 393] U ovoj studiji primena pilula se nije pokazala

kao značajna za abnormalan nalaz PAPA testa, što možemo tumačiti malim brojem ispitanica koje primenjuju pilule kao metod kontracepcije. Moreno i sar su pokazali da ispitanice koje nikad nisu koristile OK, kao i one koje su koristile OK manje od 5 godina, nemaju povećan rizik od raka grlića materice, [157] a rizik od raka grlića materice je u pozitivnoj korelaciji sa dužinom primene OK. [25, 32- 34, 109, 154, 155, 156, 394] Rizik od invazivnog karcinoma prestaje 10 i više godina nakon prestanka primene OK. [25, 32, 109, 394] Sva ova saznanja o rizicima primene OK, upućuju na značaj preventivnih praksi u vezi raka grlića materice kod korisnica OK. [33, 116, 395] Korisnicama OK potrebno je savetovati da zbog povećanog rizika u kraćim vremenskim intervalima obavljaju skrining za cervikalni karcinom. [391, 395] U ovoj studiji, žene sa aplikovanim intrauterinim uloškom (IUU) čine samo 3.2% ispitanica, a samo jedna je imala abnormalan nalaz PAPA testa. Različiti su podaci o ulozi koju IUU ima na razvoj cervikalnog karcinoma, od toga da primena IUU nema uticaja [139], preko studija koje nalaze da je rizik od razvoja cervikalnog karcinoma kod korisnica IUU povećan, uzrokujući modifikaciju HPV karcinogeneze [396], do autora koji nalaze da je rizik za rak grlića materice smanjen [37]. Protektivno dejstvo se objašnjava češćim kontrolama i preventivnim pregledima koje korisnice IUU praktikuju.

Od faktora koji se odnose na korišćenje mera ranog otkrivanja karcinoma grlića materice, analizirani su: interval ginekoloških pregleda, interval obavljanja analiza PAPA testova, kolposkopije, barijere za PAPA testiranje i dominantan izvor informisanja o raku grlića materice. Osim ovih podataka, analizirani su i rezultati PAPA testa. Uvidom u zdravstvenu dokumentaciju ispitanica, podaci koje su dale ispitanice o rezultatu PAPA testa, kao i podaci o intervalu odlaska na testiranje, razlikuju se od podataka u zdravstvenom kartonu ispitanica. Uvidom u medicinsku dokumentaciju, 90 ispitanica je bilo sa abnormalnim nalazom PAPA testa, što se značajno razlikuje od podataka koje su dale ispitanice; samo 54 ispitanice su dale podatak o abnormalnom nalazu PAPA testa.

Kako se podaci koji su dale ispitanice razlikuju od podataka dobijenih uvidom u zdravstveni karton pacijentkinja, konstrisanje indeksa rizika se zasnivalo samo na podacima koji su dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju. Primenom modela multivarijantne analize za abnormalan nalaz PAPA testa, utvrđeno je da: ispitanice koje

PAPA testiranje rade u intervalu dužem od godinu dana (jednom u dve godine ili ređe), imaju 4 do 9 puta veći rizik za abnormalan nalaz PAPA testa; ispitanice koje kao razlog za neodlazak na PAPA testiranje navode da nemaju tegobe, u odnosu na ispitanice koje imaju strah od rezultata PAPA testa, imaju manju verovatnoću da će imati abnormalan nalaz PAPA testa.

U visoko razvijenim zemljama, više od polovine žena sa dijagnozom raka grlića materice, nikada pre no što im je dijagnostikovano karcinom, nisu uradile PAPA test ili su ga radile u dužim intervalima no što je preporučeno. [397] Većina preporuka za skrining interval za cervikalni karcinom je da se skriningom obuhvati populacija od 20 do 70 godina. [205, 251] Po preporukama Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse i primenu programa organizovanog skrininga za rak grlića materice, gornja starosna granica za skrining limitirana je sa 65 godina života. [192] a po rezultatima Finalnog istraživanja zdravlja stanovništva Srbije (2006.god), najmanje žena starosne dobi preko 65 godina posećuje ginekologa. [218] Poslednjih godina dolazi do značajnog pada u pokrivenosti skriningom, kako u zemljama sa dugom tradicijom skrininga, [148, 233] tako i zemljama sa kraćim periodom primene skrininga. [234, 398] Po studiji Tamalet C i sar, u Francuskoj oko 40 % žena starosti od 25-65 godina ne učestvuju u redovnom skriningu. [332]

U ovoj studiji, analizirane su barijere za neodlazak i najčešće je strah od rezultata PAPA testa, povezan sa abnormalnim nalazom PAPA testa. Za premaligne promene na grliću materice verifikovane PH nalazom materijala dobijenog ciljanom biopsijom, strah kao razlog neodlaska na PAPA testiranje, značajan je faktor rizika. [399]

Socio -demografski faktori su značajno povezani sa praksama za prevenciju raka grlića materice kod žena u Srbiji. Mlađe žene, žene sa višim stepenom obrazovanja i žene višeg socio-ekonomskog statusa češće primenjuju preventivne ginekološke prakse, za razliku od starijih, manje obrazovanih i siromašnijih. [218] Starost žena je povezana sa njihovom odlukom da odlaze na redovne kontrolne preglede kod ginekologa. U nekim studijama, mlađe žene (20-35 godina) to čine češće od starijih, [218, 228, 400, 401] dok po drugim autorima, starije populacione grupe žena (preko 30, odnosno 35 godina) češće se odazivaju na skrining (oportuni ili organizovani). [103, 402, 403]

Značajan je uticaj nivoa znanja o prevenciji cervikalnog karcinoma na odluku za odazivanje na skrining. [131, 223, 234, 391, 404, 405] U pogledu preventivnih

ginekoloških praksi, ispitanice srednje dobi u Srbiji, u odnosu na mlađe, ređe odlaze na preventivne preglede, a PAPA test najčešće rade na period duži od tri godine. [406]

Izvor informisanja se pokazao kao faktor koji ima visoku statističku značajnost; ispitanice koje su kao dominantan izvor informisanja navele medije, u odnosu na ispitanice koje se informišu od zdravstvenih profesionalaca (ginekologa i sestara-babica), imaju manju verovatnoću za abnormalan nalaz PAPA testa. Rezultati ove studije pokazuju da će žene koje se dominantno informišu putem medija, češće obavljati preventivne preglede i imaju manju verovatnoću za abnormalan nalaz PAPA testa. Značajna je uloga medija u informisanju žena o cervikalnom karcinomu (uzrocima, dijagnostici, prevenciji), kao i u afirmisanju programa skrininga.[407-410] Po rezultatima Donatija i sar. i Gichangi i sar. pacijentkinje, pak, najčešće informacije o cervikalnom karcinomu dobijaju od zdravstvenih profesionalaca. [412, 413] Neophodno je angažovanje medija i ostalih relevantnih institucija u cilju povećanja svesti žena o prevenciji cervikalnog karcinoma.[14, 413, 414] U tom kontekstu, značajna je uloga koju medicinske sestre i babice imaju u prevenciji cervikalnog karcinoma. [415 -417] Barijere za primenu PAPA testiranja postoje čak i među obrazovanim ženama. Promocija zdravlja i edukacija o raku grlića materice su neophodne mere da se utiče na promenu svesti žena o prevenciji, kao i na promenu njihovog ponašanja. [418]

Po rezultatima nekih studija, nivo znanja ispitanica o cervikalnom karcinomu, uzrocima i merama prevencije cervikalnog karcinoma, nije zadovoljavajući. [419, 420, 421] Studije koje su ispitivale nivo znanja medicinskih sestara i studenata zdravstvene nege o faktorima rizika za cervikalni karcinom, pokazale su da ni zdravstveni profesionalci nemaju zadovoljavajući nivo znanja. [102, 421- 423]

U studijama koje su ispitivale koliko zdravstveni profesionalci primenjuju preventivne prakse za cervikalni karcinom, pokazano je da je odaziv na skrining nezadovoljavajući. [102, 424, 425]

Ovom studijom je konstruisan kompozitini indeks koji čine četiri faktora rizika za abnormalan nalaz PAPA testa: početak seksualne aktivnosti pre 18. godine života, tri ili više od tri porođaja, ukupan broj seksualnih partnera četiri ili više od četiri i podatak o

pozitivnoj anamnezi za SPB. Kada je urađena validacija ovog indeksa, pokazalo se da kombinacija ranog otpočinjanja seksualne aktivnosti sa bilo kojim od preostala tri faktora rizika, ili veći broj seksualnih partnera u kombinaciji sa SPB u anamnezi, svrstava ženu u viši rizik za abnormalan PAPA test, odnosno za obolevanje od cervikalnog karcinoma. Uzimajući u obzir ova četiri faktora, bilo je moguće predvideti abnormalan PAPA test u validiranom uzorku sa ukupnom tačnošću od 0.926. Vrednost indeksa od 28.5 ili više, je tačka koja ukazuje na značajno veći rizik za abnormalan PAPA test.

Rezultati dobijeni u ovoj studiji, upoređivani su sa nekoliko studija, koje su određivale indeks rizika za cervikalni karcinom. [142, 345, 347, 358] Autori koji su ispitivali indeks rizika za obolevanje od cervikalnog karcinoma, izdvojili su, zavisno od specifičnosti ispitivane populacije, ali i u zavisnosti od dizajna studije i ciljne populacije, različite faktore koji čine indeks rizika. U ovoj studiji uzorak čini 525 ispitanica koje su dolazile na pregled kod svog izabranog ginekologa i njih 90 je imalo abnormalan nalaz PAPA testa. Wilkinson i sar. su svoje rezultate dobili na uzorku 102 ispitanice koje su dolazile kod lekara opšte prakse u Univerzitetnoj klinici u Cardifu (V. Britanija). [345] Reiter i sar. su analizirali faktore rizika na uzorku sa 571 ispitanicom, koje su dolazile u službu primarne zdravstvene zaštite u klinici Ohajo (SAD). [347] Ispitanice u studiji Patila i sar. su pacijentkinje koje su lečene u Klinici za ginekologiju (Nagpur), Indija i čine ih ukupno 230 pacijentkinja sa dijagnozom karcinoma grlića materice (HP verifikacija). [142] Indarti i sar, su analizirali podatke od 74 pacijentkinje klinike za onkologiju u Džakarti (Indonezija), kojima su dijagnostikovane premaligne promene na grliću, na osnovu HP nalaza. [358] Ova studija, kao i studije Patyla i Indartija, su rađene po tipu anamnestičke studije (slučaj-kontrola), a studije Wilkinsona i Reitera su rađene po tipu studija preseka.

Ovom studijom su identifikovana četiri faktora rizika (rana seksualna aktivnost, broj seksualnih partnera, prisustvo SPB i broj porođaja) koja čine model indeksa rizika, a praktična primena ovog modela je jednostavna, obzirom da prisustvo samo dva faktora, izdvaja pacijentkinju u rizičnu grupu za abnormalan nalaz PAPA testa, odnosno za rizik od cervikalnog karcinoma.

Studija Wilkinsona je u model izdvojila osim broja seksualnih partnera i obrazovanje, dužinu primene OK i pušački staž. [345] U studiji Reitera, model čine tri

faktora: rana seksualna aktivnost, veći broj seksualnih partnera i anamnestički podatak o SPB. [347] Studija Patila je na uzorku žena kojima je dijagnostikovao karcinom grlića materice, konstruisala model sa pet faktora rizika (obrazovanje, intimna higijena, trajanje bračnog života, multiparitet i rana menarha). [142] U studiji Indartya i sar. za razvoj prekanceroznih lezija grlića materice, model rizika čine: godine života (žene mlađe od 41 godine), broj seksualnih partnera (dva i više seksualnih partnera), obrazovanje (više od 13 godina formalnog obrazovanja) i primena OK. [358]

Nisu nadjeni podaci u literaturi o primeni indeksa rizika za cervikalni karcinom, osim u studiji Quinna i saradnika (1999.), koji se pozivaju na indeks koji je razvio Wilkinson sa sar. (1992.). [167, 344] Zahvaljujući dobroj organizaciji skrininga, u koji su bili uključeni lekari opšte prakse, pokrivenost skriningom u Engleskoj je bila oko 85%, što je uslovalo pad u učestalosti invazivnog karcinoma u svim regionima Engleske i u svim starosnim grupama od 30 do 74 godine. Međutim, autori smatraju da bi izdvajanje rizične grupe žena, predstavljalo društveno neprihvatljivu stigmatizaciju ovih kategorija žena.[167] Kako Srbija ima visoku incidenciju cervikalnog karcinoma (27.2 po podacima za 2008 i 24.1 na 100 000 žena po podacima za 2010), [426] a da sa druge strane imamo dobro edukovan kadar, ovi podaci ukazuju na izostanak iz skrininga upravo populacije žena sa rizikom za cervikalni karcinom, a sa druge strane postoji opterećenje zdravstvene službe istim pacijentkinjama. [216, 218, 219, 427]

Što se tiče uzorka ispitanica, kao i u studiji Rajtera, iz istraživanja su eliminisane ispitanice koje su imale histerektomiju i ispitanice sa dijagnostikovanim cervikalnim karcinomom, dok je studija Patila i saradnika kao ispitivanu populaciju, imala upravo pacijentkinje sa dijagnostikovanim karcinomom grlića materice.

Nivo obrazovanja u ovoj studiji nije statistički povezan sa rizikom od cervikalnog karcinoma, odnosno sa abnormalnim nalazom PAPA testa i nije u modelu indeksa. Studije Wilkinsona i Patila su potvrdile uticaj nižeg nivoa obrazovanja (nepismenost), kao faktora rizika za cervikalni karcinom, dok nasuprot, u studiji Indartija, obrazovanje žene imaju veći rizika da se kod njih razviju prekancerozne promene na grliću. Studija Patil-a i saradnika je identifikovala nepismenost kao značajan faktor rizika za razvoj karcinoma grlića materice. [142, 345, 347, 358]

Uticaj pušenja kao faktora rizika nije statistički značajan za abnormalan nalaz PAPA testa i ovaj faktor nije ušao u model indeksa, kao ni u studijama Reitera i Patila. Po studiji Wilkinsona pušenje predstavlja značajan, ne samo pojedinačni faktor rizika, već čini i faktor finalnog modela rizika za cervikalni karcinom. [345]

U pogledu seksualnog ponašanja, u ovoj studiji tri faktora su pokazala visoku značajnost za abnormalan PAPA nalaz i uključeni su u model rizika: rani početak seksualne aktivnosti, veći broj seksualnih partnera i podatak o pozitivnoj anamnezi za SPB. Ukupan broj seksualnih partnera (četiri i više od četiri), identifikovan je kao statistički značajan za cervikalni karcinom, odnosno pokazao je visoku statističku značajnost za abnormalan nalaz PAPA testa i čini model indeksa rizika, kao i u studijama Wilkinsona i Reitera, a u studiji Indartija, već dva ili više seksualnih partnera predstavljaju rizik za razvoj prekanceroznih lezija. [142, 344, 347, 358] Kao i u studiji Reitera i sar, anamnestički podatak o SPB je statistički značajan faktor rizika za abnormalan PAPA test i ušao je u model rizika za cervikalni karcinom. Prisustvo bilo koje od tri SPB (hlamidija, herpes, polne bradavice) je smatrano da ispitanica ima SPB, a u studiji Reitera, osim ove tri, ispitivano je prisustvo infekcije gonoreje, sifilisa, trihomonijaze i HIV-a. [347]

Za razliku od ove studije kao i studije Rajtera, [347] Patil i saradnici su identifikovali dužinu bračnog staža kao faktor rizika, [142] dok po Wilkinsonu, doba započinjanja seksualne aktivnosti nije faktor rizika za razvoj cervikalnog karcinoma. [345, 346.] Umesto dužine bračnog staža, za populaciju žena u razvijenijim zemljama, kao i u Srbiji, koja se kulturološki značajno razlikuje od populacije žena u Indiji, gde se seksualna aktivnost ne vezuje za stupanje u brak, rana seksualna aktivnost je faktor rizika za cervikalni karcinom. Što se tiče intimne higijene i rane menarhe, ti faktori nisu uključeni kao istraživačka pitanja u ovoj studiji, za razliku od studije Patila, u kojoj su ovi faktori identifikovani kao faktori rizika.[142] Značaj intimne higijene su apostrofirale neke studije, a u ovoj studiji se smatralo da bi postojala sumnja u validnost odgovora na to izuzetno lično pitanje. Studije koje su obuhvatale populaciju žena u Maliju, Indiji, Kini, ukazale su na značajnu ulogu neadekvatne intimne higijene, kao faktora rizika za cervikalni karcinom. [57, 427- 430] kao i studije na populaciji žena u nekim evropskim zemljama (Rumunija i Danska). [420, 431]

Multiparitet, odnosno veći broj porođaja (tri i više), statistički je značajan faktor rizika i pokazao je statističku značajnost za abnormalan nalaz PAPA testa i ušao je u model rizika u ovoj studiji, kao i u studiji Patyla i sar, koji su multiparitet identifikovali kao rizik za cervikalni karcinom. Žene sa visokim rizikom za dobijanje karcinoma grlića materice su žene sa visokim paritetom. [33, 134 - 137] U ostale tri studije koje su konstruisale indeks rizika, multiparitet se nije pokazao kao značajan faktor. [142, 345, 347, 358].

U ovoj studiji analizirana je povezanost primene metoda kontracepcije sa abnormalnim PAPA testom, ali nijedan kontraceptivni metod nije pokazao statističku značajnost i nije u modelu rizika. Primena OK, za razliku od studija Ritera i Patila, pokazala se kao značajan faktor rizika za cervikalni karcinom u studijama Wilkinsona i Indartija. U studija Indartija, primena OK nije značajan faktor rizika za prekancerozne promene tipa L SIL (CIN1 i CIN2), ali jeste za promene tipa CIN3. [346, 358].

Za razliku od ostalih studija koje su određivale indeks rizika za cervikalni karcinom [142, 345, 347], u ovom istraživanju, kao i u istraživanju Indartija, [358] uključeni su i faktori koji se odnose na primenu metoda ranog otkrivanja cervikalnog karcinoma, obzirom da ne(primena) preventivnih praksi, odnosno nesprovođenje skrininga predstavlja značajan faktor zbog koga se dijagnoza postavlja u uznapređevaloj fazi bolesti. Indarti i saradnici su od metoda ranog otkrivanja cervikalnog karcinoma analizirali nalaze HPV tipizacije. [358] Neodazivanje za skrining, odnosno skrining interval duži od pet godina predstavlja značajan rizik i kao posledicu ima dijagnostikovanje cervikalnog karcinoma u invazivnom stadijumu. [52, 134, 148] Mali broj studija ispituje značaj redovnih ginekoloških pregleda u preventivne svrhe, obzirom da se u velikom broju zemalja sprovode organizovani programi skrininga. [223, 432, 433]

Ispitivani su i drugi razlozi ne(primene) preventivnih praksi koji imaju implikacije na odluku o korišćenju zdravstvenih preventivnih resursa. Veliki broj studija se bavio ispitivanjem razlike u odazivu na skrining između žena ruralnih i urbanih područja i pokazao da se na skrining češće odazivaju žene iz gradskih sredina. [230, 232, 361, 362] U urbanim područjima Srbije žene su obrazovanije i boljeg materijalnog statusa, što uslovljava razlike u primeni preventivnih ginekoloških praksi, a ne samo mesto

boravka.[230] Ispitivani su i faktori koji se odnose na lične barijere za skrining (strah od rezultata, bol pri pregledu), ali nisu pokazali statističku značajnost i nisu u modelu rizika. Brojne studije su pokazale da je komunikacija sa zdravstvenim profesionalcima značajan faktor koji utiče na odluku žena za skrining. [220, 232, 434-6]

U ovoj studiji analizirani su podaci o vidu informisanja ispitanica o cervikalnom karcinomu koji je za njih dominantan. Rezultati studije pokazuju da su ispitanice ove informacije najčešće dobijale putem medija, a manje od zdravstvenih profesionalaca (ginekologa i babica, odnosno medicinskih sestara). Za razliku od drugih studija, nije ispitivan nivo znanja ispitanica o uzrocima i prevenciji cervikalnog karcinoma. Dokazan je značajan uticaj nivoa znanja ispitanica na njihovu odluku o odazivu za skrining. [131, 223, 234, 391, 404, 405]

10.2 Prednosti i ograničenja studije

10.2.1 Prednosti studije

Prednost identifikovanog indeksa je u tome što je jednostavan, sastoji se samo od četiri elementa, može se primeniti da se identifikuju žene sa visokim rizikom za abnormalan nalaz PAPA testa, što je potrebno potvrditi u budućim istraživanjima. To može biti posebno važno u zemljama u razvoju u kojima se značajan procenat žena koje nisu obuhvaćene skriningom raka grlića materice, naročito u ruralnim područjima. Korišćenje indeksa za procenu potencijalnog rizika za rak grlića materice, može da posluži za identifikaciju pojedinaca, kao i grupa sa povećanim rizikom, a fokus obrazovnih napora je da stimuliše žene sa povećanim rizikom, da menjaju ponašanje i da redovno rade test Papanikolau test.

Prednost ove studije se ogleda i u validnosti podataka, obzirom da je osim upitnika korišćena i medicinska dokumentacija za proveru validnosti datih podataka. Za pitanja koja su se odnosila na: primenu PAPA testa, rezultat PAPA testa, interval za ginekološki pregled, PAPA i kolposkopiju, bio je omogućen uvid u medicinsku dokumentaciju (zdravstveni karton pacijentkinja). Upoređujući odgovore za ova pitanja koje su dale ispitanice, sa nalazom u zdravstvenom kartonu, našli smo značajna neslaganja. Za PAPA nalaz, koji predstavlja zavisnu varijablu u ovom istraživanju, 54 (10.3%) ispitanica je dalo podatak o abnormalnom PAPA testu, a po nalazu izabranog

ginekologa, 90 (17.1%) ispitanica je sa abnormalnim nalazom PAPA testa. Mnoge studije koje su se bavile istraživanjima vezanim za prevenciju cervikalnog karcinoma, kao ograničenja su navodile upravo taj podatak, da su istraživanja bazirna samo na osnovu samoizveštaja ispitanica, a bez uvida u medicinsku dokumentaciju. [131, 436, 437]

Wilkinson i saradnici su za procenu validnosti samoizveštaja radili pre test i post test i našli visok nivo podudarnosti, ali brojne studije smatraju da su validni podaci samo podaci dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju. Pizarro J. i saradnici su utvrdili da žene kod kojih je urađen samo ginekoloski pregled, često prijavljuju i PAPA test, što je potvrđeno upoređujući medicinske kartone pacijentkinja sa njihovim izveštajem, [438] a Nelson i saradnici navode kao osnovno ograničenje svoje studije upravo to što je zasnovana na podacima iz samoizveštaja ispitanica. [131]

Prednost ove studije je i to što je stopa odgovora ispitanica bila visoka, u opsegu od 90-100%. Samo za pitanja koja su se odnosila na primenu metoda kontracepcije i broj abortusa, stopa datih odgovora je bila ispod 90%. Uvidom u zdravstveni karton pacijentkinja, moglo se zaključiti da ispitanice koje su starije od 55 godina, najčešće nisu davale odgovore na pitanja o kontracepciji, iako je za svaki metod bilo ponuđeno tri odgovora (da, povremeno, ne). Upoređujući podatke u drugim studijama, stopa datih odgovora za pitanja vezana za reproduktivno ponašanje nije bila visoka, posebno za pitanja iz domena seksualnog ponašanja: primena metoda kontracepcije (oko 72%) i broj seksualnih partnera (samo 2.4%). [218, 228]

Prednost ove studije je i u tome što je ispitivana populacija žena iz različitih geografskih oblasti zemlje (Beograd i Centralna Srbija), što uslovljava i ekonomske, kulturološke, socio-demografske razlike, kao i razlike u udaljenosti kuće/stana od pripadajućeg doma zdravlja. Seoska područja koja gravitiraju domu zdravlja Kraljevo su udaljenija od matičnog doma zdravlja u odnosu na ona koja gravitiraju domu zdravlja Vračar. Osim ovih objektivno uslovljenih razlika, postoje i neke subjektivne razlike, koje se odnose na socijalni status ispitanica u ovim sredinama. Među pacijentkinjama koje su dolazile u Dom zdravlja Kraljevo, više je nezaposlenih, te su mogle izdvojiti dodatno vreme posle završenog pregleda za popunjavanje upitnika. U toku sprovođenja istraživanja, manji broj pacijentkinja koje su dolazile kod izabranog ginekologa u domu

zdravlja Kraljevo, je posle usmenog objašnjenja o uslovima anketiranja od strane svog izabranog ginekologa, odbio da učestvuje u istraživanju, u odnosu na pacijentkinje koje su dolazile u dom zdravlja Vračar.

10.2.2 Ograničenja studije

Kao glavno ograničenje studije smatra se što su u studiji korišćeni podaci dobijeni iz prigodnog uzorka, a ne na reprezentativnom uzorku ispitanica. U ovu studiju su uključene ispitanice koje su kao pacijentkinje samoinicijativno dolazile na pregled kod svog izabranog ginekologa. Obzirom na postavljene ciljeve i navedene prednosti studije, dobijene rezultate je potrebno validirati na većem uzorku ispitanica.

Rezultati ove studije su dobijeni na osnovu patološkog rezultata PAPA testa (kao u studijama Reitera i Wilkinsona), a ne na osnovu HP nalaza. [142, 344, 347, 358, 399] Kada se kolposkopija i citologija primene zajedno, kao komplementarne metode ranog otkrivanja karcinoma grlića materice, postiže se visok nivo senzitivnosti i specifičnosti (98%). [192, 263] To je uslovalo da su ove dve metode primenjivane u Srbiji u okviru oportunog skrininga cervikalnog karcinoma, odnosno isti protokol je primenjen i kod ispitanica u ovoj studiji (kolposkopija i PAPA test).

Podaci koji se odnose na seksualno ponašanje ispitanica su prikupljeni pomoću upitnika, tako da validnost odgovora nije mogla biti potvrđena. Neke ispitanice su mogle značajno potceniti rizik svog seksualnog ponašanja, ali i ostale studije, sa kojima su komparirani podaci ove studije i u kojima je kreiran indeks rizika za karcinom grlića materice, seksualno ponašanje svojih ispitanica su procenjivale pomoću upitnika.

Kao jedno od ograničenja ove studije može biti i to što ispitanice sa sela činile samo 19 % od ukupnog broja ispitanica starosne dobi od 18 do 69 godina, što ne odražava strukturu stanovnika Srbije. [439] U studiji koja je ispitivala razlike u primeni preventivnih praksi za karcinom grlića materice kod ispitanica iz urbanih i ruralnih područja, iz gradskih sredina je bilo 55,5%, iz seoskih 44.5% ispitanica. [230]

10.3 Značaj studije

Primena indeksa za procenu potencijalnog rizika za rak grlića materice može da omogući identifikaciju pojedinaca, kao i grupa stanovništva sa povećanim rizikom u

cilju povećanja svesti za promenu ponašanja i primenu preventivnih praksi (PAPA skrining). To može biti posebno važno u zemljama u razvoju, gde značajan procenat žena nije pokriven skriningom za rak grlića materice, naročito u ruralnim sredinama. [32, 347] Primena ovog indeksa, bila bi od pomoći lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (ginekolozima i lekarima porodične medicine) da identifikuju žene sa povećanim rizikom za obolevanje od karcinoma grlića materice, što može biti značajno, kako u budućim istraživanjima, obrazovnim programima, tako i preporukama za dodatni HPV skrining. Rezultate ovog istraživanja trebalo bi primeniti za testiranje predloženog indeksa na populaciji žena sa i bez abnormalnog PAPA testa, kako bi se mogli implementirati u skrining programe za prevenciju cervikalnog karcinoma.

Pored primene ovog testa kao alata za istraživanje uticaja faktora rizika za razvoj karcinoma grlića materice, ovaj indeks bi imao i potencijalne implikacije na klinički i javno-zdravstveni sektor, što bi, kroz proveru u praksi trebalo dokazati.

11. ZAKLJUČAK

Cervikalni karcinom predstavlja veliki javno-zdravstveni problem, kako u Srbiji tako i u svetu zbog visoke incidencije kao i visoke stope mortaliteta, a u budućnosti se očekuje i povećanje stopa morbiditeta.

Ova studija je identifikovala četiri faktora rizika (ranu seksualnu aktivnost, broj seksualnih partnera, prisustvo SPB i broj porođaja) u model indeksa rizika za karcinom grlića materice. Praktična primena ovog indeksa je jednostavna, obzirom da prisustvo samo dva, od identifikovana četiri faktora, izdvaja ženu u rizičnu grupu.

Primena ovog indeksa, bila bi od pomoći lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (ginekolozima i lekarima porodične medicine) da identifikuju žene sa povećanim rizikom za obolevanje od karcinoma grlića materice, što može biti značajno, kako u budućim istraživanjima, obrazovnim programima, tako i preporukama za dodatni skrining.

Rezultate ovog istraživanja značajno bi bilo primeniti za testiranje predloženih indeksa rizika za procenu obolevanja od cervikalnog karcinoma, na populaciji žena sa i bez abnormalnog PAPA testa. Dobijene rezultate je potrebno kontrolisati na većem uzorku ispitanica iz ostalih regiona zemlje, kako bi se rezultati studije implementirali u skrining programe za prevenciju cervikalnog karcinoma.

Pored primene ovog testa kao alata za istraživanje uticaja faktora rizika za razvoj karcinoma grlića materice, njegova implementacija bi doprinela smanjenju potencijalno nepotrebnih procedura prevencije, dijagnostike i lečenja, odnosno imala bi efekat i na smanjenje troškova zdravstvene zaštite, što bi kroz proveru u praksi, trebalo dokazati.

Ovi rezultati upućuju na to, da bi izabrani porodični lekari i babice u polivalentnoj patronažnoj službi domova zdravlja, participirali u selektovanju rizične populacije žena i upućivanju na češće kontrole kod izabranog ginekologa, odnosno skrining, kao i potrebu aktivnog uključivanja medicinskih sestra/babica u programe skrininga.

Primena ovog indeksa može biti značajna i u zdravstveno-obrazovnim programima, kao preporuka za skrining i za buduća istraživanja.

11. 1 Buduća istraživanja

Da bi se dokazala validnost indeksa za procenu rizika za abnormalan PAPA test, dodatne longitudinalne studije dale bi relevantnije rezultate. Po modelu studije Indartija i sar, trebalo bi uraditi istraživanje multiplih faktora rizika za cervikalni karcinom, na osnovu rezultata HP nalaza dobijenih ciljanom biopsijom. [358] Studija u kojoj su komparirani faktori rizika za cervikalni karcinom u zavisnosti od primenjene dijagnostičke metode (PAPA test ili biopsija), pokazala je da su za obe metode zajednički faktori rizika: rana seksualna aktivnost, SPB u anamnezi i neodlazak na PAPA testiranje, odnosno strah od rezultata PAPA testa. [399]

Obzirom da uspeh skrining programa za karcinom grlića materice zavisi od visokog učešća ciljne populacije žena, bilo bi značajno, osim aktivnosti na povećanju svesti žena za brigu o sopstvenom reproduktivnom zdravlju, uključiti i personalizovan pristup, odnosno izdvojiti rizičnu populaciju žena. Na osnovu ovog indeksa, sačiniti upitnik koji bi sadržao samo četiri pitanja: koliko imate porođaja; kada ste prvi put stupili u seksualne odnose; koliko ste do sada imali seksualnih partnera i da li ste imali neku polnu bolest. Primenom ovog jednostavnog testa, sa samo dva pozitivna odgovora, izdvojila bi se ciljna populacija za skrining. Bez posebnog angažovanja dodatnih kadrova, patronažna služba pri poseti novorođenčetu, trudnici ili obolelom članu porodice od neke hronične nezarazne bolesti, mogla bi ovaj upitnik administrirati ženama starosti od 18 do 69 godina i popunjeni upitnik proslediti službi u domu zdravlja, koja je nadležna za upućivanje poziva za skrining karcinoma grlića materice. Sa populacijom žena koje imaju visok rizik za obolevanje od cervikalnog karcinoma, treba individualno raditi na promociji skrininga, analizirati barijere za skrining i kroz saradnju sa ginekolozima i bobicama tražiti rešenja.

Cervikalni karcinom u Srbiji, kao i svetu, zbog visoke incidencije i mortaliteta, predstavlja veliki javno-zdravstveni problem, te brojne studije kako iz razvijenih zemalja, tako iz zemalja u razvoju, ukazuju na značaj aktivnog uključivanja medicinskih sestra/babica u programme skrininga.[187, 415- 417, 440, 441] Kesić i saradnici takođe navode neophodnost angažovanja svih relevantnih institucija u aktivnostima na

smanjenju incidencije karcinoma grlića materice u Srbiji. [14] U tom kontekstu, trebalo bi uraditi istraživanje o poverenju žena u stručnost medicinskih sestara/babica i njihovu aktivniju ulogu u programima skrininga (uzimanje PAPA brisa).

12. LITERATURA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1374-403.
2. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version. *Ann Oncol*. 2003; 14(7):973-1005.
3. Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Zivković S, Postma MJ. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999-2009. *BMC Cancer*. 2013;13:18.
4. 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 15/01/2014.
5. National cancer control programmes. Policies and managerial guidelines - WHO 2002 <http://www.who.int/cancer/publications/nccp2002/en/index.html>
6. Vrdoljak E, Wojtukiewicz MZ, Pienkowski T, Bodoky G, Berzinec P, Finek J, Todorović V, Borojević N, Croitoru A; South Eastern European Research Oncology Group. Cancer epidemiology in Central, South and Eastern European countries. *Croat Med J*. 2011; 52(4):478-87.
7. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378: 1461–84.
8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012(62):10-29.
9. Denny L. Cervical cancer prevention: new opportunities for primary and secondary prevention in the 21st century. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 119(1):S80-4.
10. Park S, Bae J, Nam BH, Yoo KY. Aetiology of cancer in Asia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9(3):371-80.

11. Uredba o nacionalnom programu "Srbija protiv raka" "Sl. glasnik RS", br. 20/2009
12. Uredba o nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice Sl. glasnik RS", br. 73/2013 i 83/2013
13. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012; 30(5):F12-23.
14. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1423-33.
15. Zhang MJ, Katanoda K. Comparison of time trends in uterus cancer and cervix uteri cancer mortality (1990-2006) in the world, from the WHO Mortality Database. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(1):98-9.
16. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2002, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
17. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2010, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
18. Incidencija i mortalitet u centralnoj Srbiji, 2009. Registar za rak Srbije, Institut za zaštitu zdravlja Srbije dr Milan Jovanović- Batut, Centar za kontrolu i prevenciju nezaraznih oboljenja, Beograd, 2011.
19. Incidencija i mortalitet u centralnoj Srbiji, 2010. Registar za rak Srbije, Beograd, 2012.
20. Registar za maligne neoplazme Vojvodine. Sremska Kamenica: Zavod za epidemiologiju. Institut za onkologiju Vojvodine (nepublikovani podaci), 2012.
21. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:677–86.

22. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer* 2004; 109:418–24.
23. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases Report. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/SRB.pdf>
24. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(5):342–350.
25. Urban M, Banks E, Egger S, Canfell K, O'Connell D, Beral V, Sitas F. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Med*. 2012; 9(3):e1001182.
26. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244–65.
27. Stone KM, Zaidi A, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Reynolds G, Larsen S, Nahmias AJ, Lee FK, Schachter J, Guinan ME. Sexual behavior, sexually transmitted diseases, and risk of cervical cancer. *Epidemiology*. 1995; 6(4):409-14.
28. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1060–9.
29. Reich O. [Is early first intercourse a risk factor for cervical cancer?]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2005; 45(4):251-6
30. Sherris J, Wittet S, Kleine A, Sellors J, Luciani S, Sankaranarayanan R, Barone MA. Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2009; 35(3):147-54.
31. Corral F, Cueva P, Yépez J, Montes E. Limited education as a risk factor in cervical cancer. *Bull Pan Am Health Organ*. 1996; 30(4):322-9.

32. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;5: 1159-67.
33. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000; (31):20-8.
34. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British Journal of Cancer*. 2000; 82(7):1332–38.
35. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(1):1-17.
36. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007; 370: 890–907.
37. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé 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(5):303-15.
38. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(5):425-34.
39. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121(12):4593-9.
40. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Cervical cancer screening. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005 .p.38.
41. Liao SF, Lee WC, Chen HC, Chuang LC, Pan MH, Chen CJ. Baseline human papillomavirus infection, high vaginal parity, and their interaction on cervical cancer risks after a follow-up of more than 10 years. *Cancer Causes Control*. 2012; 23(5):703-8.

42. Yu L, Chang K, Han J, Deng S, Chen M. Association between Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and susceptibility to cervical cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(2):e55835.
43. Wu CY, Yang M, Lin M, Li LP, Wen XZ. MTHFR C677T polymorphism was an ethnicity-dependent risk factor for cervical cancer development: evidence based on a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288(3):595-605.
44. Eduardo L. Franco, Eliane Duarte-Franco, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001; vol. 164 no. 7.
45. Schiffman M, Hildesheim A. Cervical cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006, p. 1044–67.
46. Stanimirović B, Antić N, Kuljić-Kapulica N, Vasiljević M, Marković A, Stanimirović V. Effect of certain aspects of female sexual behavior on the development of cervical intraepithelial neoplasia. *Srp Arh Celok Lek* 2000; 128(11–12): 374–8.
47. Louie K, Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer*. 2009; 100(7): 1191–1197.
48. Joy T, Sathian B, Bhattarai C, Chacko J. Awareness of cervix cancer risk factors in educated youth: a cross-sectional, questionnaire based survey in India, Nepal, and Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(7):1707-12.
49. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM, AL TS Group. 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; 14:1165-70.
50. Deacon JM, Evans CD, Yule R, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83:1565-72.

51. Cole J, Logan TK, Shannon L. Risky sexual behavior among women with protective orders against violent male partners. *AIDS Behav.* 2007; 11:103–112.
52. del Amo J, González C, Belda J, Fernández E, Martínez R, Gómez I et al. Prevalence and risk factors of high-risk human papillomavirus in female sex workers in Spain: differences by geographical origin. *J Womens Health (Larchmt).* 2009; 18(12):2057-64.
53. Posner TN, Boyle FM, Purdie DM, Dunne MP, Najman JM. Prevalence and risk factors for lifetime exposure to Pap smear abnormalities in the Australian community. *Sex Health.* 2006;3(4):275-9.
54. Rong S, Chen W, Wu L, Zhang X, Shen G, Liu Y, et al. [Analysis of risk factors for cervical cancer in Xiangyuan County, Shanxi Province]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2002; 36(1):41-3.
55. Chan PK, Chang AR, Cheung JL, Chan DP, Xu LY, Tang NL, Cheng AF. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types. *J Infect Dis.* 2002; 185(1):28-35.
56. Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009; 2(1):48-64.
57. Bayo S, Bosch F.X, Sanjose S, et al. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali. *Int J Epidemiol.* 2002; 31(1):202–209.
58. Hsieh CY, You SL, Kao CL, Chen CJ. Reproductive and infectious risk factors for invasive cervical cancer in Taiwan. *Anticancer Res.* 1999; 19(5):4495–4500.
59. Arnheim Dahlström L, Andersson K, Luostarinen T, Thoresen S, Ögmundsdóttir H, Tryggvadóttir L, et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(12):2541-50.
60. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikäheimo I, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2001; 285(1):47–51.
61. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004;111:431–9.

62. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, et al. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*. 2006; 112(3):650–655.
63. Markowska J, Fischer N, Markowski M, Nalewaj J. The role of Chlamydia trachomatis infection in the development of cervical neoplasia and carcinoma. *Med Wieku Rozwoj*. 2005; 9(1):83–86.
64. Vats V, Agrawal T, Salhan S, Mittal A. Characterization of apoptotic activities during chlamydia trachomatis infection in primary cervical epithelial cells. *Immunol Invest*. 2010; 39(7):674-87.
65. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116:110–15.
66. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 2005; 162:668 –75.
67. Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, Dillner J, Garland SM, Ferris DG, et al. Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect*. 2011; 87(5):372-6.
68. Silva J, Cerqueira F, Ribeiro J, Sousa H, Osório T, Medeiros R. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print]
69. Zereu M, Zettler CG, Cambuzzi E, Zelmanowicz A. Herpes simplex virus type 2 and Chlamydia trachomatis in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2007; 105(1):172-5.
70. Boyle DCM, Smith JR. Infection and cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9:177–186.
71. Discacciati MG, Simoes JA, Lopes ES, Silva SM, Montemor EBL, Rabelo-Santos SH, Westin MCA. Is bacterial vaginosis associated with squamous intraepithelial lesion of the uterine cervix? *Diagn. Cytopathol* 2006; 34:323-325.
72. Bethane T, Halliday GM, Cooke B, Bametson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol* 2002; 146: 810–815.

73. Marrazzo JM, Wiesenfeld HC, Murray PJ, Busse B, Meyn L, Krohn M, Hillier SL. Risk Factors for Cervicitis among Women with Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis* 2006; 193(5): 617-624.
74. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, Vanden Broeck D. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e45201.
75. Nam KH, Kim YT, Kim SR, Kim SW, Kim JW, Lee MK, Nam EJ, Jung YW. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(1):39-43.
76. Peters N, Van Leeuwen AM, Pieters WJ, Hollema H, Quint WG, Burger MP. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia: a survey on women with dyskaryotic smears. *Sex Transm Dis*. 1995;22:296–302.
77. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, Nicosia R, Chiarini F, Antonelli G, Degener AM. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis*. 2009;9:16.
78. Boyle DC, Barton SE, Uthayakumar S, Hay PE, Pollock JW, Steer PJ, et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:159–163.
79. De Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV-1 positive women and men. *Virus Res*. 2002; 89(2):201–11.
80. Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(12):1148–57.
81. Gichangi P, De Vuyst H, Estambale B, Rogo K, Bwayo J, Temmerman M. HIV and cervical cancer in Kenya. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2002; 76, 55–63.
82. Garcia-Pineros AJ, Hildesheim A, Herrero R, et al. Persistent human papillomavirus infection is associated with a generalized decrease in immune responsiveness in older women. *Cancer Res*. 2006; 66(22):11070.

83. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S. HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006; 20(18):2337–44.
84. Stuardo V, Agustí C, Godinez JM, Montoliu A, Torné A, Tarrats A, et al. Human papillomavirus infection in HIV-1 infected women in Catalonia (Spain): implications for prevention of cervical cancer. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47755.
85. Berrébi A, Badiou W, Duclusaud A. Frequency, persistence and recurrence of HPV lesions of the uterine cervix in HIV-1-seropositive women. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008; 36 (5):521–4.
86. Frisch M, Biggar R.J. and Goedert J.J. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J. Natl Cancer Inst*. 2000; 92:1500–1510.
87. Gallagher, B., Wang, Z., Schymura, M.J., Kahn, A. & Fordyce, E.J. Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am. J. Epidemiol*. 2001; 154: 544–556.
88. Delva W, Wuillaume F, Vansteelandt S, Claeys P, Verstraelen H, Broeck DV, Temmerman M. HIV testing and sexually transmitted infection care among sexually active youth in the Balkans. *AIDS Patient Care STDS*. 2008; 22(10):817-21.
89. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(21):1604–1613.
90. Misra JS, Srivastava S, Singh U, Srivastava AN. Risk-factors and strategies for control of carcinoma cervix in India: hospital based cytological screening experience of 35 years. *Indian J Cancer*. 2009; 46(2):155-9.
91. Farivar TN, Johari P, Shafei S, Najafipour R. Lack of association between herpes simplex virus type 2 infection and cervical cancer--Taq Man realtime PCR assay findings. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(1):339-42.
92. Arnheim Dahlström L, Andersson K, Luostarinen T, Thoresen S, Ögmundsdóttir H, Tryggvadóttir L, et al. Prospective seroepidemiologic study

- of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20 (12):2541-50.
93. Giannoudis A, Herrington S. Human papillomavirus variants and squamous neoplasia of the cervix. *J. Pathol.* 2000; 193:295-302.
 94. Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, et al. The p53Arg72Ile polymorphism human papillomavirus and invasive squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:225-7.
 95. Engelmark MT, Ivansson EC, Magnusson JJ, et al. Identification Of Susceptibility Loci for Cervical Carcinoma by Genome Scan of Affected Sib-pairs. *Hum Mol Genet.* 2006;15(22):3351-60.
 96. Lopez R, Garrido E, Pina P, et al. HOXB homeobox gene expression in cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16:329.
 97. Matei M, Olteanu S, Ciolpan C, Azoicăi D. Cross-sectional epidemiological research on genital and breast cancers in the North-East region of Romania]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2008;112(3):775-85.
 98. Banik U, Bhattacharjee P, Ahamad SU, Rahman Z. Pattern of epithelial cell abnormality in Pap smear: A clinicopathological and demographic correlation. *Cytojournal.* 2011; 8:8.
 99. Thulaseedharan JV, Malila N, Hakama M, Esmay PO, Cheriyan M, Swaminathan R, et al. Socio demographic and reproductive risk factors for cervical cancer - a large prospective cohort study from rural India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(6):2991-5.
 100. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer.* 2009; 101:865-70.
 101. Raychaudhuri S, Mandal S. Socio-demographic and behavioural risk factors for cervical cancer and knowledge, attitude and practice in rural and urban areas of North Bengal, India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(4):1093-6.
 102. Suwała M, Gerstenkorn A, Wesołowska R. [Knowledge about tobacco smoking as a cervical cancer risk factor among economically active nurses from Lodz region]. *Przegl Lek.* 2012; 69(10):965-8.

103. Hyacinth HI, Adekeye OA, Ibeh JN, Osoba T. Cervical cancer and pap smear awareness and utilization of pap smear test among Federal civil servants in North Central Nigeria. *PLoS One*. 2012; 7(10):e46583.
104. Gu C, Chan CW, Twinn S, Choi KC. The influence of knowledge and perception of the risk of cervical cancer on screening behavior in mainland Chinese women. *Psychooncology*. 2012; 21(12):1299-308.
105. Cheng EM, Atkinson PM, Shahani AK. Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socio-economic conditions in England. *Int J Health Geogr*. 2011; 10:51.
106. Jensen KE, Hannibal CG, Nielsen A, Jensen A, Nøhr B, Munk C, Kjaer SK. Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital organs in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer*. 2008; 44(14):2003-17.
107. Stanimirović B, Kovačević Z. Patologija cerviksa, vagine vulve i kolposkopija; Ministarstvo za zdravlje Republike Srbije; 1996.str.23-30.
108. Robinson KM, Christensen KB, Ottesen B, Krasnik A. Socio-demographic factors, comorbidity and diagnostic delay among women diagnosed with cervical, endometrial or ovarian cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011; 20(5):653-61.
109. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 118:1481-95.
110. Santoso JT, Crigger M, English E, Wan J, Likes W. Smoking cessation counseling in women with genital intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(3):716-9.
111. Yetimalar H, Kasap B, Cukurova K, Yildiz A, Keklik A, Soyulu F. Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285(3):805-10.
112. Zhen S, Hu CM, Bian LH. Glutathione S-transferase polymorphism interactions with smoking status and HPV infection in cervical cancer risk: an evidence-based meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(12):e83497.

113. Milošević-Djordjević O, Stošić I, Grujičić D, Banković D, Arsenijević S. Cervical precancerous lesions--chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes in relation to lesion stage, age and smoking habits. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90(10):1082-7.
114. MacLaughlan SD, Lachance JA, Gjelsvik A. Correlation between smoking status and cervical cancer screening: a cross-sectional study. *J Low Genit Tract Dis.* 2011; 15(2):114-9.
115. Zivaljevic B, Vlajinac H, Adanja B, Zivaljevic V, Kocev N. Smoking as risk factor for cervical cancer. *Neoplasma.* 2001; 48(4):254-6.
116. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(8):597-604.
117. Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, Herrero R, Meijer CJ, Shah K, et al. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(7):1379-90.
118. Mostowska A, Myka M, Lianeri M, Roszak A, Jagodziński PP. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin Biochem.* 2011; 44(8-9):596-600.
119. Piyathilake CJ. Update on micronutrients and cervical dysplasia. *Ethn Dis.* 2007; 17(2):S2-14-7.
120. Piyathilake CJ, Badiga S, Paul P, Vijayaraghavan K, Vedantham H, Sudula M, et al. Indian women with higher serum concentrations of folate and vitamin B12 are significantly less likely to be infected with carcinogenic or high-risk (HR) types of human papillomaviruses (HPVs). *Int J Womens Health.* 2010; 2:7-12.
121. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schrage S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2011; 24(1):75-85.
122. Aydın F, Tuncer Z.S, Kuzey G.M, Başaran M. Atypical squamous cells cannot be identified with the importance Servikovaginal of cytology (ASCUS) and the

- importance of atypical glandular cells cannot be determined (A-GUS) evaluation of patients with a diagnosis. Turkey Gynecology-Obstetrics Clinic. 2002; 12(2):148–154.
123. Baay MFD, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sexual Health*. 2004; 1:145–149.
124. Giuliano, A.R. Gapstur, S. Can cervical dysplasia and cancer be prevented with nutrients? *Nutr. Rev.* 1998; 56, 9–16.
125. Castle, P.E. Giuliano, A.R. Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients—assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 2003; 29–34.
126. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1531–43.
127. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–78.
128. Lacey JV Jr, Swanson CA, Brinton LA, Altekruze SF, Barnes WA, Gravitt PE, et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003; 98:814–21.
129. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2009; 17: 375–81.
130. Lane G. Obesity and gynaecological cancer. *Menopause Int*. 2008; 14(1):33-7.
131. Nelson W, Moser R, Gaffey A, Waldron W. Adherence to Cervical Cancer Screening Guidelines for U.S. Women Aged 25–64: Data from the 2005 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(11): 1759–1768.
132. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–78.

133. Aldrich T, Hackley B. The impact of obesity on gynecologic cancer screening: an integrative literature review. *J Midwifery Womens Health*. 2010; 55(4):344-56.
134. Uysal A, Birsal A. Knowledge about cervical cancer risk factors and v pap testing behaviour among Turkish women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10:345-50.
135. Paçarada M, Lulaj S, Kongjeli G, Kongjeli N, Qavdarbasha H. Factors associated with pathologic colposcopic and cytologic changes in 500 clinically asymptomatic women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010; 108(1):7-11.
136. Chankapa YD, Pal R, Tsering D. Correlates of cervical cancer screening among underserved women. *Indian J Cancer*. 2011; 48(1):40-6.
137. Paçarada M, Lulaj S, Kongjeli G, Kongjeli N, Qavdarbasha H, Obërtinca B. Colposcopic changes based on number of sexual partners, births, and contraceptives use. *Med Arh*. 2009; 63(3):137-40.
138. Yasmin S, Mukherjee A. A cyto-epidemiological study on married women in reproductive age group (15-49 years) regarding reproductive tract infection in a rural community of West Bengal. *Indian J Public Health*. 2012; 56(3):204-9.
139. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, Frederiksen K, Iftner T, Kjaer SK. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *Br J Cancer*. 2013; 108(1):234-9.
140. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1093–101.
141. Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer*. 2005; 117(6):1007-12.
142. Patil V, Wahab SN, Zodpey S, Vasudeo ND. Development and validation of risk scoring system for prediction of cancer cervix. *Indian J Public Health*. 2006; 50(1):38-42.
143. Juneja A, Sehgal A, Mitra AB, Pandey A. A survey on risk factors associated with cervical cancer. *Indian J Cancer*. 2003; 40(1): 15–22.

144. Ngaon LT, Yoshimura T. Parity and illiteracy as risk factors of cervical cancers in Viet Nam. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2001; 2:203–206.
145. Cothran MM, White JP. Adolescent behavior and sexually transmitted diseases: the dilemma of human papillomavirus. *Health Care Women Int*. 2002; 23:306-19.
146. Evans AE, Sanderson M, Griffin SF, Reininger B, Vincent ML, Parra-Medina D, Valois RF, Taylor D. An exploration of the relationship between youth assets and engagement in risky sexual behaviors. *J Adolesc Health*. 2004;35(5):424.e21-30.
147. Kuznetsov L, Reitmaier-Weber CM, Ruzicka T, Kuznetsov AV. Awareness of human papillomavirus infection, genitoanal warts and cancer in a dermatological outpatient clinic setting. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93(2):218-22.
148. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61:258-61.
149. Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen*. 2014; 21(1):38-50.
150. Kigbu JH, Nyango DD. A critical look on condoms. *Niger J Med*. 2009; 18(4):354-9.
151. Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):265-70.
152. Stuardo V, Agustí C, Godinez JM, Montoliu A, Torné A, Tarrats A, et al. Human papillomavirus infection in HIV-1 infected women in Catalonia (Spain): implications for prevention of cervical cancer. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47755.
153. Veljković M, Veljković S [The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users]. *Med Pregl*. 2010; 63(9-10):657-61.

154. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999; 318(7176):96-100.
155. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *British Journal of Cancer*. 2006; 95, 385–389.
156. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
157. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Cancer. Lancet*. 2002; 359 (9312):1085-92.
158. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S5-S22.
159. Efird JT, Toland AE, Lea CS, Phillips CJ. The combined influence of oral contraceptives and human papillomavirus virus on cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Med Insights Oncol*. 2011; 5:55-75.
160. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Kim E, Tadesse A et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer*. 2011;128(12):2962-70.
161. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:2148-2153.
162. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(28-29):495-505.
163. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 2007; 91:74–84.

164. Vallikad E. Cervical cancer: the Indian perspective. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95 (1):S215-33.
165. Claeys P, De Vuyst H, Gonzalez C, Garcia A, Bello RE, Temmerman M. Performance of the acetic acid test when used in field conditions as a screening test for cervical cancer. *Trop Med Int Health.* 2003; 8(8):704-9.
166. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89(2):S4-S12.
167. Quinn M, Cooper N, Rachet B, Mitry E, Woods LM, Coleman MP. Survival from cancer of the uterine cervix in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer.* 2008b; 99:S59–S62.
168. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26(10):K29–41.
169. Clement KM, Mansour D. Invasive cancer of the cervix: does the UK National Health Service screening programme fail due to patients' non-attendance? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013; 34(1):28-30.
170. Tomljenovic L, Spinoza JP, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? *Curr Pharm Des.* 2013; 19(8):1466-87.
171. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002; 347:1645–51.]
172. Vergote I, van Der Zee A, Kesic V, Sert B, Robova H, Rob L, et al. ESGO statement on cervical cancer vaccination. *Int J Gynecol Cancer;* 2007;17: 1-3.
173. Harper DM, Vierthaler SL. Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011; 2011:457204.
174. Mullins R, Coomber K, Broun K, Wakefield M. Promoting cervical screening after introduction of the human papillomavirus vaccine: the effect of repeated mass media campaigns. *J Med Screen.* 2013 Mar 20. [Epub ahead of print]

175. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhaturunewa ED, de Vrij EL, Nijman HW. et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:75.
176. Vassilakos P, Untiet S, Petignat P. [Cervical cancer prevention in Switzerland: the challenges of the vaccine era]. *Rev Med Suisse.* 2012; 8(359):2015-6, 2018-20.
177. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. Cervical cancer screening: from the Papanicolaou smear to the vaccine era. *J Clin Oncol.* 2003; 21(10):224-30.
178. Bakogianni GD, Nikolakopoulos KM, Nikolakopoulou NM. HPV vaccine acceptance among female Greek students. *Int J Adolesc Med Health* 2010; 22(2):271-3.
179. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine.* 2012; 30 (5):F139-48.
180. Klosky JL, Foster RH, Hodges J, Peasant C, Gamble H, McDermott MJ, Rao P. Human papillomavirus vaccination and the primary prevention of cancer: implications for survivors of childhood cancer. *Stud Health Technol Inform.* 2012; 172:33-42.
181. Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol.* 2008; 109(2):S40-7.
182. Vokó Z, Nagyjánosi L, Kaló Z. Cost-effectiveness of adding vaccination with the AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine to cervical cancer screening in Hungary. *BMC Public Health.* 2012; 12:924.
183. Franceschi S, Denny L, Irwin KL, Jeronimo J, Lopalco PL, Monsonego J, Peto J, Ronco G, Sasieni P, Wheeler CM. Eurogin 2010 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer.* 2011; 128(12):2765-74.
184. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(6):483-9.

185. Syrjänen KJ. Prophylactic HPV vaccines: the Finnish perspective. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9(1):45-57.
186. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(1):7-28.
187. Teitelman AM, Stringer M, Averbuch T, Witkoski A. Human papillomavirus, current vaccines, and cervical cancer prevention. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2009; 38(1):69-80.
188. Monsonogo J. [Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives]. *Presse Med*. 2007; 36(1 Pt 2):92-111.
189. Marty R, Roze S, Bresse X, Largeron N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer*. 2013; 13(1):10.
190. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84 (15):118-131. (<http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>, accessed 10 December 2009)
191. HPV vakcinacija kao dodatna mera zaštite protiv raka grlića materice. SLD – Sekcija za citologiju i citodijagnostiku. 2009.]
192. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2012. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2012/Novembar/VodicZaDijagnostikovanjeILecenjeRakaGrlicaMaterice.pdf>
193. World Health Organization. Control of cancer of the cervix uteri: review article based on a report of a WHO meeting, November 1985, Geneva. *Bull World Health Organ* 1986; 64: 607-618.
194. Sasieni P, Castanon A. Dramatic increase in cervical cancer registrations in young women in 2009 in England unlikely to be due to the new policy not to screen women aged 20-24. *J Med Screen*. 2012; 19(3):127-32.
195. Vlajinac H, Jerebinski M. *Epidemiologija*. Medicinski fakultet. Beograd. 2006.

196. Nacionalni program za prevenciju raka grlića materice- program organizovanog skrininga. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2009.
<http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni%20Program%20Za%20Prevenciju%20Raka%20Grlica%20Materice.pdf>
197. Darwish AM, Abdulla SA, Zahran KM, Abdel-Fattah NA. Reliability of unaided naked-eye examination as a screening test for cervical lesions in a developing country setup. *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17(2):182-6.
198. Gupta S, Sodhani P. Why is high grade squamous intraepithelial neoplasia under-diagnosed on cytology in a quarter of cases? Analysis of smear characteristics in discrepant cases. *Indian J Cancer.* 2004; 41(3):104-8.
199. Carns B, Fadare O. Papanicolaou test in the detection of high-grade cervical lesions: a re-evaluation based on cytohistologic non-correlation rates in 356 concurrently obtained samples. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008; 1(3):285-90.
200. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000; 78(2):97-105.
201. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S. et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(19):1469-83.
202. Salloum RG, Jensen GA, Biddle AK. The "Welcome to Medicare" visit: a missed opportunity for cancer screening among women? *J Womens Health (Larchmt).* 2013; 22(1):19-25.
203. Langmár Z, Németh M, Kornya L. [Cervical cancer screening in Hungary--epidemiologic, historical and methodologic aspects]. *Orv Hetil.* 2011; 152(51):2063-66.
204. Borràs JM, Guillen M, Sánchez V, Juncà S, Vicente R. Educational level, voluntary private health insurance and opportunistic cancer screening among women in Catalonia (Spain). *Eur J Cancer Prev.* 1999; 8(5):427-34.

205. U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality; 2003.
206. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, et al. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997; 8:755-63.
207. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1997. Accessed at http://www.seer.cancer.gov/csr/1973_1994/ on 28 April 2011.
208. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, et al. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May. (Evidence Syntheses, No. 86s.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546>
209. International Agency for Cancer Research (IARC). *CANCERmondial*; available from: <http://www-dep.iarc.fr/>. Accessed on March 22, 2009.
210. Rossi PG, Ronco G. The Present and Future of Cervical Cancer Screening Programmes in Europe. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(8):1490-7.
211. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2714-21.
212. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer screening-United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61(3):41-5.
213. Centers for Disease Control and Prevention. Behavioral Risk Factor Surveillance System. Available at: <http://www.cdc.gov/brfss/>. [Last accessed; March 4, 2004.
214. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer* 2008; 123:153-60.
215. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1579-88.

216. Markovic M, Kesic V, Topic L, Matejic B. Barriers to cervical cancer screening: A qualitative study with women in Serbia. *Journal of B.U.ON.* 2009; 14(1):93-96.
217. Perovic S. Prevention of cervical cancer with screening programme in Branicevo District and cost-effectiveness analysis adjusted to the territory of the Republic of Serbia. *J BUON.* 2009; 14(1):93-6.
218. Nacionalno Istraživanje zdravlja stanovnika za stanovništvo Republike Srbije 2006 (bez podataka za Kosovo i metohiju). Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2006. p. 446-462.
219. Kesić V, Jovičević Bekić A, Vujnović M. Cervical cancer screening in Serbia. *Coll Antropol*, 2007; (2):31-6.
220. Matejić B, Kesić V, Marković M, Topić L. Communications about cervical cancer between women and gynecologists in Serbia. *Int J Public Health.* 2008; 53(5):245-51.
221. Ministry of Health Serbia. Project "Support to the implementation of the National Program", "Serbia against cancer" 2010. Available from: <http://www.screeningsrbia.rs/sites/default/files/.2011.pdf>
222. Kesić V. Skrining za rak grlića materice u Srbiji. *Zbornik radova 56. Ginekološko - akušerske nedelje SLD*; 2012: p. 387-96.
223. Sabates R, Feinstein L. The role of education in the uptake of preventative health care: the case of cervical screening in Britain. *Soc Sci Med.* 2006; 62(12):2998-3010.
224. Correa Mda S, Silveira DS, Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Thumé E, Tomasi E [Pap test coverage and adequacy in the South and Northeast of Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2012; 28(12):2257-66.
225. Studts CR, Tarasenko YN, Schoenberg NE. Barriers to Cervical Cancer Screening Among Middle-Aged and Older Rural Appalachian Women. *J Community Health. J Community Health.* 2013; 38(3):500-12.
226. Hewitt, M. Devesa SS, Breen N. Cervical cancer screening among U.S. women: Analyses of the 2000 National Health Interview Survey 2004. *Prev Med.* 2004; 39(2):270-8.

227. Matejic B, Vukovic D, Pekmezovic T, Kesic V, Markovic M. Determinants of preventive health behavior in relation to cervical cancer screening among the female population of Belgrade. *Health Educ Res.* 2011; 26(2):201-11.
228. Antić Lj, Djikanovic B, Vukovic D, Matejic B. Factors associated with preventive practices for cervical cancer in women in Serbia: Data from the National Population Health Survey in Serbia 2006. *HealthMED.*2012; 6(4):1265-1278.
229. Kivistik A, Lang K, Baili P, Anttila A, Veerus P. Women's knowledge about cervical cancer risk factors, screening, and reasons for non-participation in cervical cancer screening programme in Estonia. *BMC Womens Health.* 2011; 11:43.
230. Antić LJ, Đikanović B, Vuković D, Kaluđerović V. Do women in rural areas of Serbia rarely apply preventive measures against cervical cancer? *Vojnosanitetski Pregled.* 2014; 71(3):277-84.
231. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Januszek-Michalecka L, Karowicz-Bilińska A. [Women's social conditions and their participation in Cervical Cancer Population Screening Program in Poland]. *Ginekol Pol.* 2009; 80(11):833-8.
232. Vivilaki V, Romanidou A, Theodorakis PN, Lionis C. Are health education meetings effective in recruiting women in cervical screening programmes? An innovative and inexpensive intervention from the island of Crete. *Rural Remote Health.* 2005; 5(2):376.
233. Lancuck L, Patnick J, Vessey M. A cohort effect in cervical screening coverage? *J Med Screen.* 2008; 15(1):27–29.
234. Spaczyński M, Karowicz-Bilinska A, Rokita W, Molińska-Glura M, Januszek-Michalecka L, Seroczyński P, et al. [Attendance rate in the Polish Cervical Cancer Screening Program in the years 2007-2009]. *Ginekol Pol.* 2010; 81(9):655-63.
235. Walsh B, Silles M, O'Neill C. The importance of socio-economic variables in cancer screening participation: a comparison between population-based and opportunistic screening in the EU-15. *Health Policy.* 2011; 101(3):269-76.

236. Thorburn S, Kue J, Keon KL, Zukoski A. "We don't talk about it" and other interpersonal influences on Hmong women's breast and cervical cancer screening decisions. *Health Educ Res.* 2012 Dec 4. [Epub ahead of print]
237. Bebis H, Reis N, Yavan T, Bayrak D, Unal A, Bodur S. Effect of health education about cervical cancer and papanicolaou testing on the behavior, knowledge, and beliefs of Turkish women. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(8):1407-12.
238. Tisci S, Shen YH, Fife D, et al. Patient acceptance of self-sampling for human papillomavirus in rural China. *J Low Genit Tract Dis.* 2003; 7(2):107–116.
239. Anhang R, Nelson JA, Telerant R, Chiasson MA, Wright TC Jr. Acceptability of self-collection of specimens for HPV DNA testing in an urban population. *J Womens Health (Larchmt).* 2005; 14(8):721–728.
240. Forrest S, McCaffery K, Waller J, et al. Attitudes to self-sampling for HPV among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in Manchester, UK. *J Med Screen.* 2004; 11(2):85–88.
241. Howard M, Lytwyn A, Lohfeld L, Redwood-Campbell L, Fowler N, Karwalajtys T. Barriers to acceptance of self-sampling for human papillomavirus across ethnolinguistic groups of women. *Can J Public Health.* 2009; 100(5):365–369.
242. Gok M, Heideman DAM, van Kemenade FJ, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ.* 2010; 340:c1040.
243. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Self-sample HPV-tests as an intervention for non-attendees of cervical cancer screening in Finland: a randomised study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(9):1960–1969.
244. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening—a randomised controlled trial. *Br J Cancer.* 2011; 104(6):915–920.

245. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, Andrae B. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2671-8.
246. Anttila A, Ronco G. 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.
247. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. 3rd ed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003.
248. Wright Jr TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103:304–9.
249. Franco EL, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2008; 26(1):A16–23.
250. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012; 156(12):880-91.
251. American Cancer Society. Detailed Guide: Cervical Cancer. Can Cervical Cancer Be Prevented? Retrieved June 5, 2010. Hade EM, Ferketich AF, Lehman AM et al (2009) Background and design of the Community Awareness Resources and Education (CARE) project: reducing cervical cancer in Appalachia. Working paper.
252. Labeit A, Peinemann F, Kedir A. Cervical cancer screening service utilisation in UK. *Sci Rep*. 2013; 3:2362.
253. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013; 2:35.
254. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer*. 1996; 2: 1001–1005.
255. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger

- women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer*. 2004; 2:1784-1786.
256. Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*. 2002; 9(2):86-91.
257. Hoffman M, Cooper D, Carrara H, Rosenberg L, Kelly J, Stander I, Williamson AL, Denny L, du Toit G, Shapiro S. Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol*. 2003; 2:573-577.
258. Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N; Turin Cervical Screening Working Group. Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br J Cancer*. 2005; 93(3):376-8.
259. Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology—results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008; 122:2294-300.
260. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337:a1754.
261. Saslow D, Solomon D, Lawson H, Killackey M, Kulasingam S, Cain J et al. , American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(3):147-172.
262. Rásky É, Regitnig P, Schenouda M, Burkert N, Freidl W. Quality of screening with conventional Pap smear in Austria - a longitudinal evaluation. *BMC Public Health*. 2013; 13:998.
263. Đurđević S, Kesić V. Ginekološka onkologija. Maligni tumori grlića materice.: Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije-Medicinski fakultet-SCAN Studio. Novi Sad. 2009; 114-115.

264. Qiao YL. [Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas]. *Chin J Cancer*. 2010; 29(1):1-3.
265. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:492–501.
266. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7(7):547-55.
267. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006; 24(3):S3/90-7.
268. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26(10):K29–41.
269. Basu PS, Sankaranarayanan R, Mandal R et al. Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13(5):626-32.
270. Rodriguez-Reyes ER, Cerda-Flores RM, Quiñones-Pérez JM, Cortés-Gutiérrez EI. Validation of three screening tests used for early detection of cervical cancer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008; 46(3):267-72.
271. Ronco G, Giorgi Rossi P. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. *BMC Womens Health*. 2008; (17):8:23.
272. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*. 2011; 12(9):880-90.
273. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual

- inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89(2):S30-7.
274. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006; 24 (3):S3/71-7.
275. Wright TC Jr. Chapter 10: Cervical cancer screening using visualization techniques. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (1):366-71.
276. Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, Lin MJ, Hu SY, Zhang X, et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA Test as a cervical cancer primary screening method. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(3):178-88.
277. Reid R, Scuzzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153(6):611-8.
278. Strander B, Ellström-Andersson A, Franzén S, Milsom I, Rådberg T. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(10):1013-7.
279. Hong DG, Seong WJ, Kim SY, Lee YS, Cho YL. Prediction of high-grade squamous intraepithelial lesions using the modified Reid index. *Int J Clin Oncol.* 2010; 15(1):65-9.
280. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Helmerhorst. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: An overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(2):97-106.
281. Tapisiz OL, Ertan K, Tyner J, Borahay M, Freeman DH, Kilic GS. Cytology at the time of cervical colposcopy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013; 34(1):36-8.
282. Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI, Dunn J, Hiller L, Jordan JA. Observer variability among colposcopists from the West Midlands region. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(12):1380-4.
283. Milenković V, Sparić R, Dotlić J, Tulić L, Mirković L, Milenković S, Atanacković J. Reliability and relationship of colposcopic, cytological and histopathological findings in the diagnostic process. *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69(10):869-73.

284. Balas CJ, Themelis GC, Prokopakis EP, Orfanudaki I, Koumantakis E, Helidonis ES. In vivo detection and staging of epithelial dysplasias and malignancies based on the quantitative assessment of acetic acid-tissue interaction kinetics. *J Photochem Photobiol B*. 1999; 53(1-3):153-7.
285. Balas C. A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001; 48(1):96-104.
286. O'Dowd MJ, Philipp EE. *The History of Obstetrics & Gynaecology*. London: Parthenon Publishing Group; 1994: 547.
287. One new method of collecting and analyzing samples is called. Cancer Information Service. <http://cancer.gov>.
288. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. „Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial“. *BMJ* .2007; 335(7609):28.
289. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, et al. „Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening“. *BMJ* .2003; 326(7392):733.
290. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004; 8(20): iii, 1-78.
291. Buxton EJ, Luesley DM, Wade-Evans T, Jordan JA. Residual disease after cone biopsy: completeness of excision and follow-up cytology as predictive factors. *Obstet Gynecol*. 1987; 70(4):529–32.
292. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thälau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, et al. Clinical practice guidelines in Germany, 1994 to 2004. From guideline methodology towards guideline implementation. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2005; 99(1):7–13.
293. Pisal N, Sindos M, Chow C, Singer A. Triage by HPV-DNA testing: is it useful in women with persistent minor smear abnormalities? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(6): 575–7.
294. Saxena U, Sauvaget C, Sankaranarayanan R. Evidence-based screening, early diagnosis and treatment strategy of cervical cancer for national policy in low-

- resource countries: example of India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(4):1699-703.
295. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(2):530–535.
296. Zhao FH, Lin MJ, Chen F, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol.* 2010; 11(12):1160–1171.
297. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378(9806):1868-73.
298. Bhatla N, Puri K, Kriplani A, Iyer VK, Mathur SR, Mani K, et al. Adjunctive testing for cervical cancer screening in low resource settings. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012; 52(2):133-9.
299. Tiews S, Steinberg W, Schneider W, Hanrath CD. Determination of the diagnostic accuracy of testing for high-risk (HR) human papillomavirus (HPV) types 16, 18 and 45 in precancerous cervical lesions: preliminary data. *J Clin Virol.* 2009; 46(3):S11-5.
300. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155(10):687-97, W214-5.
301. Della Palma P, Moresco L, Giorgi Rossi P. [Health technology assessment report: Computer-assisted Pap test for cervical cancer screening]. *Epidemiol Prev.* 2012; 36(3):e1-43.
302. Bowditch RC, Clarke JM, Baird PJ, Greenberg ML. Results of an Australian trial using SurePath liquid-based cervical cytology with FocalPoint computer-assisted screening technology. *Diagn Cytopathol.* 2012; 40(12):1093-9.

303. Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008; 29(3):205-21.
304. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer.* 2004; 110(6):907-13.
305. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer,* 2007; 121, 796-802.
306. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2007; 370, 398-406.
307. Nahar KN, Nessa A, Shamim S, Nasrin B, Hossain F, Begum N. Role of VIA in cervical cancer screening in low-resource countries. *Mymensingh Med J.* 2011; 20(3):528-35.
308. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright Jr TC. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer.* 2000; 89:826-33.
309. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360:1385-94.
310. Consul S, Agrawal A, Sharma H, Bansal A, Gutch M, Jain N. Comparative study of effectiveness of Pap smear versus visual inspection with acetic acid and visual inspection with Lugol's iodine for mass screening of premalignant and malignant lesion of cervix. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2012; 33(3):161-5.
311. Cronjé HS, Parham GP, Cooreman BF, de Beer A, Divall P, Bam RH. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(2):395-400.
312. Pimple SA, Amin G, Goswami S, Shastri SS. Evaluation of colposcopy vs cytology as secondary test to triage women found positive on visual inspection test. *Indian J Cancer.* 2010; 47(3):308-13.

- 313.Sørbye S W, Arbyn M, Fismen S, Gutteberg T J, Mortensen E S. HPV E6/E7 mRNA Testing Is More Specific than Cytology in Post-Colposcopy Follow-Up of Women with Negative Cervical Biopsy. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26022.
- 314.Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103:368–383.
- 315.Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:321–326.
- 316.Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D, Ghaem-Maghami S, Ajala T, Haidopoulos D, et al. Dynamic spectral imaging: improving colposcopy. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(5):1814-20.
- 317.Wade R, Spackman E, Corbett M, Walker S, Light K, Naik R, et al. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix--DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging System: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013; 17(8):1-240.
- 318.Li W, Venkataraman S, Gustafsson U, Oyama JC, Ferris DG, Lieberman RW. Using acetowhite opacity index for detecting cervical intraepithelial neoplasia. *J Biomed Opt*. 2009; 14(1):014020.
- 319.Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol*. 2003; 90(1):137-44.
- 320.Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynecologic cytology: a review. *Cancer*. 2002; 96(4):210-7.
- 321.Nandini NM, Nandish SM, Pallavi P, Akshatha SK, Chandrashekhara AP, Anjali S, Dhar M. Manual liquid based cytology in primary screening for cervical cancer--a cost effective proposition for scarce resource settings. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(8):3645-51.
- 322.Stabile SA, Evangelista DH, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes RG. Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotic cytology and liquid-based cytology. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012; 10(4):466-72.

323. Chen H, Shu HM, Chang ZL, Wang ZF, Yao HH, Zhu HM, et al. Efficacy of Pap test in combination with ThinPrep cytological test in screening for cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(4):1651-5.
324. Longatto-Filho A, Naud P, Derchain SF, Roteli-Martins C, Tatti S, Hammes LS, et al. Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. *Virchows Arch.* 2012; 460(6):577-85.
325. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(23):1612–1623.
326. Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *J Low Genit Tract Dis.* 2010; 14(3):185–195.
327. Lee GY, Kim SM, Rim SY, Choi HS, Park CS, Nam JH. Human papillomavirus (HPV) genotyping by HPV DNA chip in cervical cancer and precancerous lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 81–7.
328. Venturoli S, Cricca M, Bonvicini F, Giosa F, Pulvirenti FR, Galli C, et al. Human papillomavirus DNA testing by PCR-ELISA and hybrid capture II from a single cytological specimen: concordance and correlation with cytological results. *J Clin Virol* 2002; 25(2): 177–85.
329. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103(2):631–6.
330. Živadinović R, Lilić V, Đorđević B, Stanojević Z, Petrić A, Lilić G. Uloga kolposkopije i tipizacije humanog papiloma virusa u daljem dijagnostičkom pristupu bolesnicama sa ASCUS citološkim nalazom grlića materice. *Vojnosanitetski pregled.* 2009; 66(8):651-55.
331. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Second edition David Luesley, Simon Leeson eds. , NHSCSP Publication No 20 May 2010 BSCCP.

332. Tamalet C, Le Retraite L, Leandri FX, Heid P, Sancho Garnier H, Piana L. Vaginal self-sampling is an adequate means of screening HR-HPV types in women not participating in regular cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(1):E44-50.
333. Cervical cancer screening. Organised screening to avoid unnecessary colonisation. *Prescrire Int.* 2010; 19(108):172-7, 179.
334. Kim DJ, Rockhill B, Colditz GA. Validation of the Harvard Cancer Risk Index: a prediction tool for individual cancer risk. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57(4):332-40.
335. Stellato G, Paavonen J. A colposcopic scoring system for grading cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1995; 16(4):296-300.
336. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(4):356.e1-6.
337. Fernandes GL, Santos RE, Malafaia O, Aoki T. Development of an electronic protocol for uterine cervical cancer. *Rev Col Bras Cir.* 2012; 39(1):28-32.
338. Austin RM, Onisko A, Druzdzal MJ. The Pittsburgh Cervical Cancer Screening Model: a risk assessment tool. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134(5):744-50.
339. Kitchener H. Evidence-based medicine applied to cervical cancer. *Virus Res.* 2002; 89(2):175-81.
340. Pavlović S. Citologija ženskih genitalija. Niš. 1980. 149 - 150.
341. Stanimirović B. Patologija cerviksa, vagine i vulve, Kolposkopski atlas, Elit, Medika, Beograd, 1999. 199 - 200.
342. <http://www.screeningsrbia.rs/sites/default/files/Protokol%20za%20skrining%20raka%20grli%C4%87a%20materice%20DZ.pdf>
343. <http://www.screeningsrbia.rs/sites/default/files/Klini%C4%8Dki%20put%20za%20skrining%20raka%20grli%C4%87a%20materice.pdf> Nacionalni Program Srbija Protivraka.
344. Wilkinson CE, Peters TJ, Harvey IM, Stott NC. Risk targeting in cervical screening: a new look at an old problem. *Br J Gen Pract.* 1992; 42(363):435-8.

345. Wilkinson CE, Peters TJ, Harvey IM, Stott NC. Feasibility, reliability and women's views of a risk scoring system for cervical neoplasia in primary care. *Br J Gen Pract.* 1994; 44(384):306–308.
346. Wilkinson CE, Peters TJ, Stott NC, Harvey IM. Prospective evaluation of a risk scoring system for cervical neoplasia in primary care. *Br J Gen Pract.* 1994; 44(385):341-4.
347. Reiter P, Katz M, Ferketich A, Mack T, Ruffin M, Paskett E. Measuring cervical cancer risk: development and validation of the CARE Risky Sexual Behavior Index. *Cancer Causes Control.* 2009; 20:1865–71.
348. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. "The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology". *JAMA* 2002, 287 (16): 2114–9.
349. National Cancer Institute (2001). Bethesda System 2001. Available: <http://isearch.avg.com/dns?cid/www.bethesda2001.cancer.gov/>
350. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* 2001; 344(21):1603-7.
351. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lečenje%20raka%20grlica%20materice.pdf>
352. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, Ning L, Killeen J, Kamemoto L, Hernandez BY. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. *Cancer Res.* 2008; 68(21):8813-24.
353. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, Ferenczy A, Rohan TE, Villa LL, Franco EL. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17):1336-43.
354. Liu H, Liu S, Wang H, Xie X, Chen X, Zhang X, Zhang Y. Genomic amplification of the human telomerase gene (hTERT) associated with human papillomavirus is related to the progression of uterine cervical dysplasia to invasive cancer. *Diagn Pathol.* 2012; 7:147.

355. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645–2654.
356. Baser E, Togrul C, Ozgu E, Esercan A, Caglar M, Gungor T. Effect of pre-procedural state-trait anxiety on pain perception and discomfort in women undergoing colposcopy for cervical cytological abnormalities. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(7):4053-6.
357. Nygård M, Røysland K, Campbell S, Dillner J. Comparative effectiveness study on human papillomavirus detection methods used in the cervical cancer screening programme. *BMJ Open*. 2014; 4(1):e003460.
358. Indarti J, Aziz MF, Suryawati B, Fernando D. Scoring system and management algorithm assessing the role of survivin expression in predicting progressivity of HPV infections in precancerous cervical lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(3):1643-7.
359. Yang L, Parkin DM, Li LD, Chen YD, Bray F. Estimation and projection of the national profile of cancer mortality in China: 1991-2005. *Br J Cancer* 2004; 90:2157–66.
360. Han MA, Choi KS, Lee HY, Jun JK, Jung KW, Kang S, Park EC. Performance of papanicolaou testing and detection of cervical carcinoma in situ in participants of organized cervical cancer screening in South Korea. *PLoS One*. 2012; 7(4):e35469.
361. Eaker S, Adami HO, Sparen P. Reasons women do not attend screening for cervical cancer: A population-based study in Sweden. *Prev Med*. 2001; 32(6):482-91.
362. Hoque M, Hoque E, Kader SB. Evaluation of cervical cancer screening program at a rural community of South Africa. *East Afr J Public Health*. 2008; 5(2):111-6.
363. Nguyen AB, Hood KB, Belgrave FZ. The relationship between religiosity and cancer screening among Vietnamese women in the United States: the moderating role of acculturation. *Women Health*. 2012; 52(3):292-313.

364. Azaiza F, Cohen M. Between traditional and modern perceptions of breast and cervical cancer screenings: a qualitative study of Arab women in Israel. *Psychooncology*. 2008; 17(1):34-41.
365. Augusto EF, Rosa ML, Cavalcanti SM, Oliveira LH. Barriers to cervical cancer screening in women attending the Family Medical Program in Niterói, Rio de Janeiro. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(1):53-8.
366. Lee MC. Knowledge, barriers, and motivators related to cervical cancer screening among Korean-American women. A focus group approach. *Cancer Nurs*. 2000; 23(3):168-75.
367. Billström E, Sundström-Poromaa I, Ståhlberg K, Asplund A, Hellberg D. Socioeconomic characteristics, housing conditions and criminal offences among women with cervical neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92(8):888-94.
368. Jiang Y, Hanley B, Brassard P, Severini A, Lo J, O'Donovan S, Duncan L, Luo ZC, Tohme S, Mao Y, Morrison H. Human papillomavirus infection and the association with abnormal Pap findings in Yukon, Canada. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; 17(3):346-53.
369. O'Rourke M, Djukic J. Welcome to Serbia: feel free to smoke. *Tob Control*. 2008; 17: 428-430.
370. Harris RW, Brinton LA, Cowdell RH, et al. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1980; 42(3):359-369.
371. Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, Pientong C, Yuenyao P, Ishida T. Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(11):5489-95.
372. Con JM, Evans CD, Yule R, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83:1565-72.
373. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Reinecke-Lüthge A, Grunwald E, Schulze-Rath R, Iftner T. Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84--results of

- WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:135.
374. Giambi C, Donati S, Carozzi F, Salmaso S, Declich S, Atti ML, et al. A cross-sectional study to estimate high-risk human papillomavirus prevalence and type distribution in Italian women aged 18-26 years. *BMC Infect Dis.* 2013;13:74.
375. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Bodén E, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Transm Dis.* 1995;22(2):119-27.
376. Sedlecki K, Markovic M, Rajin G. Risk factors for Chlam infections of the genital organs in adolescent females. *Srp Arh Celok Lek.* 2001; 12997-80: 169-74.
377. Antić Lj. Učestalost i značaj infekcije chlamydiom trachomatis u infertilitetu. Medicinski fakultet, rad uže specijalizacije. Beograd. 1998.
378. Kanno MB, Nguyen RH, Lee EM, Zenilman JM, Erbeding EJ. The prevalence of abnormal cervical cytology in a sexually transmitted diseases clinic. *Int J STD AIDS.* 2005; 16(8):549-52.
379. Shlay JC, McGill WL, Masloboeva HA, Douglas JM Jr. Pap smear screening in an urban STD clinic. Yield of screening and predictors of abnormalities. *Sex Transm Dis.* 1998; 25(9):468-75.
380. Kamb ML. Cervical cancer screening of women attending sexually transmitted disease clinics. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(S1):S98-103.
381. Lyttle H, Platts WM, MacLean AB. Pilot study of cervical cytology screening in a sexually transmitted diseases clinic. *Genitourin Med.* 1985;61(5):330-4.
382. Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the screening for Chlamydia trachomatis: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30(4):637-58.
383. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):175-204.

384. Antic LJ, Đikanović B, Vuković D. Family planning practices among women in urban and rural areas in Serbia. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2013; 141(11-12):794-799.
385. Wang PD, Lin RS. Sociodemographic factors of Pap smear screening in Taiwan. *Public Health*. 1996; 110(2):123-7.
386. Glasier A, Gülmezoglu AM, Schmid GP, Moreno CG, Van Look PF. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *Lancet*. 2006; 368(9547): 1595-607. Review.
387. Pazol K, Kramer MR, Hogue CJ. Condoms for dual protection: patterns of use with highly effective contraceptive methods. *Public Health Rep*. 2010; 125(2):208-17.
388. Multiple Indicator Cluster Survey in Serbia. MICS 3. Unicef. 2005. Available from: http://www.unicef.org/serbia/MICS_Serbia_liflet.pdf.
389. Multiple Indicator Cluster Survey in Serbia. MICS 4. Unicef. 2010. Available from: <http://www.unicef.rs/?action=news&id=159>
390. Antić LJ, Antić D, Kaluđerović V, Radovanović D. Povezanost primene kondoma i prevencije raka grlića materice. *Zbornik radova 56. Ginekološko-akušerske nedelje SLD*. 2012; 721-29.
391. Merchant R, Gee E, Bock B, Becker B, Clark M. Correlates of women's cancer screening and contraceptive knowledge among female emergency department patients *BMC Womens Health*. 2007; 7: 7.
392. Orji EO, Onwudiegwu U. Prevalence and determinants of contraceptive practice in a defined Nigerian population. *J Obstet Gynaecol*. 2002; 22(5):540-3.
393. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(6):631-50.
394. Antić LJ, Vuković D, Đikanović B, Antić D, Janković S, Naumović T. Implementation of secondary preventive practice important for cervical cancer among women who use oral contraception. *Archive of oncology*. 2013; vol. 21, broj 4. in press

395. Carrasco-Garrido P, Hernández Barrera V, Martín-Lopez R, López de Andrés A, Hernandez J, Jiménez-García R. Increased use of oral contraceptives in Spain: related factors and time trend, 2003-2006. *J Sex Med.* 2011; 8(2):383-90.
396. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Bosch FX. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11):1023-31.
397. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Cervical Cancer. <http://consensus.nih.gov/1996/1996cervicalcancer102html.htm>
398. Robles SC, Ferreccio C, Tsu V, Winkler J, Almonte M, Bingham A, et al. Assessing participation of women in a cervical cancer screening program in Peru. *Rev Panam Salud Publica.* 2009; 25(3):189-95.
399. Antic LJ, Vuković D, Vasiljević M, Antic D, Aleksopoulos H. Differences in the risk factors of cervical dysplasia and applied diagnostic methods. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(16):6697-701.
400. Lee EE, Eun Y, Lee SY, Nandy K. Age-related differences in health beliefs regarding cervical cancer screening among Korean American women. *J Transcult Nurs.* 2012; 23(3):237-45.
401. Juon HS, Seung-Lee C, Klassen AC. Predictors of regular Pap smears among Korean-American women. *Preventive Medicine.* 2003; 37(6 Pt. 1):585-592.
402. Vrdoljak-Mozetic D, Ostojić DV, Stemberger-Papić S, Janković S, Glibotić-Kresina H, Brncić-Fischer A, Benić-Salamon K. Cervical cancer screening programme in Primorsko-Goranska County, Croatia--the results of the pilot study. *Coll Antropol.* 2010; 34(1):225-32.
403. Hansen BT, Hukkelberg SS, Haldorsen T, Eriksen T, Skare GB, Nygård 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.

404. Abdullah AS, Leung TY. Factors associated with the use of breast and cervical cancer screening services among Chinese women in Hong Kong. *Public Health*. 2001; 115(3):212-7.
405. Hewitt M, Devesa S, Breen. Cervical cancer screening among U.S. women: Analyses of the 2000 National Health Interview Survey. *Preventive Medicine*. 2004; 39(2):270-278.
406. Antić LJ, Antić D, Radovanović D, Kaluđerović V. Differences in the application of preventive practices to protect the reproductive health of women of different ages. *PONS. Med J*. 2012
407. MacArthur GJ, Wright M, Beer H, Paranjothy S. Impact of media reporting of cervical cancer in a UK celebrity on a population-based cervical screening programme. *J Med Screen*. 2011; 18(4):204-9.
408. Bell L, Seale C. The reporting of cervical cancer in the mass media: a study of UK newspapers. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011; 20(3):389-94.
409. Clarke J, Everest M. Cancer in the mass print media: fear, uncertainty and the medical model. *Social Science & Medicine*. 2006; 62:2591–2600.
410. Baker D, Middleton E. Cervical screening and health inequality in England in the 1990s. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2003; 257:417–423.
411. Donati S, Giambi C, Declich S, Salmaso S, Filia A, Ciofi degli Atti ML, et al. Knowledge, attitude and practice in primary and secondary cervical cancer prevention among young adult Italian women. *Vaccine*. 2012; 30(12):2075-82.
412. Gichangi P, Estambale B, Bwayo J, Rogo K, Ojwang S, Opiyo A, Temmerman M. Knowledge and practice about cervical cancer and Pap smear testing among patients at Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13(6):827-33.
413. Kesic V, Markovic M, Matejic B, Topic L. Awareness of cervical cancer screening among women in Serbia. *Gynecol Oncol*. 2005; 99(3):S222-5.
414. Jacob M. Information, education and communication: Corner stone for preventing cancer of the cervix. *Indian J Med Res*. 2012; 136(2): 182–184.

415. Duval B, Gilca V, Boulianne N, Pielak K, Halperin B, Simpson MA, et al. Cervical cancer prevention by vaccination: nurses' knowledge, attitudes and intentions. *J Adv Nurs*. 2009; 65(3):499-508.
416. Kent H, Heffernan ME, Silvers J, Moore E, Garland SM. Role of the nurse immuniser in implementing and maintaining the National Human Papillomavirus 'Cervical Cancer' Vaccine rollout through a school-based program in Victoria. *Sex Health*. 2010; 7(3):391-3.
417. Gottvall M, Larsson M, Höglund AT, Tydén T. High HPV vaccine acceptance despite low awareness among Swedish upper secondary school students. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009; 14(6):399-405.
418. Abdullah F, Aziz NA, Su TT. Factors related to poor practice of Pap smear screening among secondary school teachers in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(5):1347-52.
419. Philips Z, Johnson S, Avis M, Whyne DK. Human papillomavirus and the value of screening: young women's knowledge of cervical cancer. *Health Educ Res*. 2003; 18:318–328.
420. Lazcano-Ponce E, Rivera L, Arillo-Santillan E, Salmeron J, Hernandez-Avila M, Munoz N. Acceptability of a human papillomavirus (HPV) trial vaccine among mothers of adolescents in Cuernavaca, Mexico. *Arch Med Res*. 2001; 32:243–247.
421. Antić LJ, Antić D, Radovanović D, Kaluđerović V. Znanja i stavovi studenata Visoke medicinske škole u Ćupriji o prevenciji raka grlića materice. *TMG*. 2012; 37(2):74-80.
422. Antić LJ, Đikanović B, Antić D, Aleksopoulos H, Trajković G. Differences in the level of knowledge of the cervical cancer among health care students, midwives and patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(7):3011-15.
423. Baer H, Allen S, Braun L. Knowledge of human papillomavirus infection among young adult men and women: implications for health education and research. *J Community Health*. 2000; 25(1):67-78.
424. Thippeveeranna C, Mohan SS, Singh LR, Singh NN. Knowledge, attitude and practice of the pap smear as a screening procedure among nurses in a tertiary hospital in north eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(2):849-52.

425. Ezem BU. Awareness and Uptake of Cervical Cancer Screening in Owerri, South-Eastern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2007; 6(3):94–8.
426. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon (France): IARC; 2010, Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
427. Zhang ZF, Parkin DM, Yu SZ, Estève J, Yang XZ. Risk factors for cancer of the cervix in a rural Chinese population. *Int J Cancer.* 1989; 43(5):762-7.
428. Varghese C, Amma NS, Chitrathara K, Dhakad N, Rani P, Malathy L, Nair MK. Risk factors for cervical dysplasia in Kerala, India. *Bull World Health Organ.* 1999; 77(3):281-3.
429. Murthy NS, Mathew A. Risk factors for pre-cancerous lesions of the cervix. *Eur J Cancer Prev.* 2000; 9(1):5-14.
430. Velenciuc N, Velenciuc I, Luncă S. [Considering risk factors and prevention in uterine cervical cancer]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2009; 113(2):478-81.
431. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer.* 2008; 122(12):2827-34.
432. Kovacs A, Dobrossy L, Budai A, Boncz I, Cornides A. [The state of organized cervical screening program in Hungary in 2006] *Orv.Hetil.* 2007; 148(12):535-40.
433. Dzubur A, Omanić A, Dzubur A, Alispahić S. Frequency of risk factors for cervical cancer among women in fertile age. *Bosn J Basic Med Sci.* 2004; 4(1):53-6.
434. Dugandžija T, Mikov MM, Rajcevic S, Kacavenda D, Malenkovic G, Ristic M. Information sources for Serbian women on cervical carcinoma risk factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(6):2931-4.
435. Carey Jackson J, Taylor VM, Chitnarong K, Mahloch J, Fischer M, Sam R, Seng P. Development of a cervical cancer control intervention program for Cambodian American women. *J Community Health.* 2000; 25(5):359-75.
436. Lofters AK, Moineddin R, Hwang SW, Glazier RH. Does social disadvantage affect the validity of self-report for cervical cancer screening? *Int J Womens Health.* 2013; 5:29-33.

437. Schroder KE, Carey MP, Vanable PA. Methodological challenges in research on sexual risk behavior: II. Accuracy of self-reports. *Ann Behav Med.* 2003; 26(2):104-23.
438. Pizarro J, Schneider TR, Salovey P. A source of error in self-reports of pap test utilization. *J Community Health.* 2002; 27(5):351-6.
439. Republički zavod za statistiku. Popis stanovništva 2011. u Republici Srbiji. <http://pod2.stat.gov.rs/ObjavljenePublikacije/Popis2011/Starost%20i%20pol-Age%20and%20sex.pdf>
440. Döbrössy L, Kovács A, Budai A, Cornides A. [Gynecological screening or cervical screening? Conflicts between clinical and public health viewpoints]. *Orv. Hetil.* 2012; 153(33):1302-13.
441. Mills J, Chamberlain-Salaun J, Christie L, Kingston M, Gorman E, Harvey C. Australian nurses in general practice, enabling the provision of cervical screening and well women's health care services: a qualitative study. *BMC Nurs.* 2012; 11:23.

PRILOG –UPITNIK

Redni broj_____

UPITNIK

Određivanje indeksa rizičnog ponašanja za obolevanje od karcinoma grlića materice

1. Koliko imate godina?

.....

2. Da li ste bili na ginekološkom pregledu u toku poslednje dve godine?

a) Da

b) Ne

3. Koje je Vaše mesto boravka?

.....

4. Koja je Vaša religijska pripadnost?

a) pravoslavna

b) katolička

c) muslimanska

d) ateista

e) drugo.....

5. Tip naselja u kome boravite?

a) selo

b) grad/prigradsko naselje

6. Bračni status?

a) udata

b) u vanbračnoj vezi

c) neudata,

d) razvedena

e) udovica

7. Stručna sprema:

a) bez osnovne škole ili nepotpuna osnovna škola

b) osnovna škola

c) srednja škola

d) viša škola

e) fakultet

8. Koji je Vaš radni status?

- a) Zaposlena
- b) Samostalna/samozaposlena
- c) Domaćica
- d) Nezaposlena
- e) Penzioner
- f) Student

9. Kako ocenjujete svoje materijalno stanje?

- a) vrlo loše
- b) loše
- c) prosečno
- d) dobro
- e) vrlo dobro

10. Broj porođaja.....

11. Sa koliko godina ste imali prvi porođaj?.....

12. Broj namernih pobačaja.....

13. Sa koliko godina ste imali prvi namerni pobačaj?.....

14. Da li ste ikad pušili?

- a) da
- b) ne

15. Da li ste tokom života popušili bar 100 cigareta?

- a) da
- b) ne

16. Da li sada pušite?

- a) da
- b) ne

17. Koliko godina ste pušač?.....

18. Kada ste poslednji put pušili svakodnevno?

- a) pre 1 do 6 meseci
- b) pre 6-12 meseci
- c) pre 1-5 godina
- d) više od 5 godina

19. Sa koliko godina ste prvi put stupili u seksualne odnose?.....

20. Koliko ste seksualnih partnera imali do sada?.....

21. Koji metod kontracepcije primenjujete?

| | | | |
|-------------------------|----|----|-----------|
| a) pilule | da | ne | povremeno |
| b) kondom | da | ne | povremeno |
| c) prekinut odnos | da | ne | povremeno |
| d) metod neplodnih dana | da | ne | povremeno |
| e) spiralu | da | ne | povremeno |
| f) nijedan metod | da | | povremeno |

22. Ako koristite pilule, koliko godina ih koristite?.....

23. Ako ste prestali da koristite pilule, pre koliko godina?.....

24. Ako ste prestali da koristite pilule, koliko dugo ste ih koristili?

.....

25. Da li ste do sada imali partnera koji je imao neku seksualno prenosivu bolest?

- a) Da
- b) Ne
- c) Ne znam

26. Da li ste imali seksualni odnos za novac?

- a) Da
- b) Ne

27. Da li pri svakom seksualnom odnosu koristite kondom?

- a) Da
- b) Ne

28. Da li ste do sada imali neku seksualno prenosivu bolest?

- a) Da
- b) Ne
- c) Ne znam

29. Ako ste imali, koja je to seksualno prenosiva bolest bila?

- a) hlamidija
- b) herpes
- c) polne bradavice

30. Da li ste imali seksualnog partnera koji je bio u homoseksualnoj vezi?

- a) Da
- b) Ne
- c) Ne znam

31. Da li ste imali seksualnog partnera koji je koristio drogu putem injekcije?

- a) Da
- b) Ne
- c) Ne znam

32. Da li ste uradili kolposkopiju u poslednjih 12 meseci?

- a) Da
- b) Ne

33. Koliko često radite PAPA test?

- a. Jednom godišnje
- b. Jednom u dve godine
- c. Ređe
- d. nikad

34. Koji je glavni razlog što niste češće radili PAPA test?

- a) Strah od rezultata
- b) Nemam nikakve tegobe
- c) Odlazim redovno
- d) Drugo.....

35. Da li je rezultat poslednjeg PAPA testa bio uredan?

- a) Da
- b) Ne

36. Da li Vam je bilo kad uzet isečak (biopsija) sa grlića materice?

- a) Da
- b) Ne

37. Kakav je bio rezultat biopsije?

- a) benigno
- b) premaligno
- c) maligno

38. Koliko često radite kontrolne ginekološke preglede?

- a) Jednom godišnje
- b) Jednom u dve godine
- c) Ređe

39. Od koga ste dobili najviše informacija o raku grlića materice?

- a) Od izabranog ginekologa
- b) Od medicinske sestre-babice
- c) Od prijateljice
- d) Preko medija
- e) Nisam informisana

Ovaj deo upitnika popunjava izabrani ginekolog

1. Datum kada je poslednji put urađen PAPA test.....

2. Nalaz PAPA testa.....

3. Ako je rađena biopsija, kakav je bio HP nalaz

- a) Nije rađena
- b) Nalaz _____

BIOGRAFIJA

Ljiljana Antić je rođena 06.11.1957. godine u Žabljači. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1976. godine, a diplomirala 1982. godine sa prosečnom ocenom 8.21. Završila je specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva na katedri za Ginekologiju i akušerstvo na Medicinskom fakultetu u Beogradu i položila specijalistički ispit 1989. godine sa odličnim uspehom. Užu specijalizaciju iz steriliteta i infertiliteta upisala je 1996. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu i 1998. godine pod mentorstvom prof. dr Mladenka Vasiljevića, odbranila rad „Uloga i značaj infekcije Chlamidom trachomatis u ispitivanju infertiliteta”. U periodu od 1984. do 2002. godine zaposlena je u Zdravstvenom centru Ćuprija, a od 2002. do 2007. godine u privatnoj ginekološkoj ordinaciji „GINI“ u Jagodini. Od 2007. godine radi kao predavač u Visokoj medicinskoj školi strukovnih studija u Ćupriji za oblast „ginekologija i akušerstvo“, na studijskom odseku strukovna medicinska sestra-babica i strukovna medicinska sestra.

Do sada je objavila 10 radova, od kojih su 5 u časopisima indeksiranim u Science Citation Indexu (SCI), a 5 radova u časopisima indeksiranim u Srpskom citatnom indeksu (1 u kategoriji M52 i 4 u kategoriji M53).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a_Ljiljana Antić

broj upisa_DS JZ 09/2009

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Značaj određivanja indeksa rizičnog ponašanja za obolevanje od karcinoma grlića materice“

- 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.

U Beogradu, 17.11.2014.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Ljiljana Antić

Broj upisa DS JZ 09/2009

Studijski program Javno zdravlje

Naslov rada „Značaj određivanja indeksa rizičnog ponašanja za obolevanje od
karcinoma grlića materice“

Mentor Prof. dr Dejana Vuković

Komentor Prof. Dr Mladenko Vasiljević

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.

U Beogradu, 17.11. 2014.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

„Značaj određivanja indeksa rizičnog ponašanja za obolevanje od karcinoma grlića materice“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima 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 poledini lista).

U Beogradu, 17.11.2014.

Potpis doktoranda

