

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Ирена Илић

ПРОЦЕНА АНКСИОЗНОСТИ И ДЕПРЕСИВНОСТИ ЖЕНА
СА ПОЗИТИВНИМ ПАПАНИКОЛАУ СКРИНИНГ ТЕСТОМ ПРЕ
И ПОСЛЕ ДИЈАГНОСТИЧКИХ ПОСТУПАКА

Докторска дисертација

Коментори:

Проф. др Сандра Шипетић Грујичић

Доц. др Горан Бабић

Крагујевац, 2019. године

САЖЕТАК

Увод: Годишње у Србији око 1300 жена оболи, а око 500 жена умре од рака грлића материце. Током последњих деценија, увођење скрининг програма применом Папаниколау теста је довело до значајног смањења инциденције и морталитета од рака грлића материце у развијеним земљама. Међутим, одређени број жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом не придржава се препоручених смерница и не пролази даље дијагностичке процедуре. Разлози за непридржавање праћења након абнормалног Папаниколау теста су понекад повећани ниво анксиозности и депресивности. Циљ овог истраживања је био испитивање учесталости јављања и идентификовање предиктора анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура, као и формирање предиктивних модела применом вештачких неуронских мрежа.

Испитанице и методологија: Епидемиолошка аналитичка опсервациона студија о факторима повезаним са анксиозношћу и депресивношћу спроведена је током 2017. године у кохорти жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура (колпоскопије/биопсије/ендоцервикалне киретаже). Студија је реализована у Клиничком центру Крагујевац. Након давања добровољног, информисаног писаног пристанка за учешће у студији, испитанице су анкетирани у погледу анксиозности и депресивности непосредно пре спровођења дијагностичких поступака и 2-4 недеље од спроведених дијагностичких поступака, односно пре пријема дефинитивних резултата. Поред епидемиолошког упитника, коришћени су и упитници „Психолошки дистрес код цервикалне дисплазије” („*Cervical Dysplasia Distress Questionnaire, CDDQ*”), „Скала депресивности Центра за епидемиолошке студије” („*The Center for Epidemiologic Studies Depression scale, CES-D*”), „Болничка скала анксиозности и депресивности” („*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*”) и „Специфична мера процеса и исхода” („*Process and Outcome Specific Measure, POSM*”). У анализи података су примењене мултиваријантна логистичка и линеарна регресија, као и вештачке неуронске мреже.

Резултати: У студију су укључене 172 испитанице. Према *HADS* скали, учесталост анксиозности је била 50,0% непосредно пре дијагностичких процедура, односно 61,6% након дијагностичких процедура, док је учесталост депресивности износила 37,2% пре и 48,3% после дијагностичких процедура. Насупрот томе, према *CES-D* скали, учесталост депресивности је

била мања после дијагностичких процедура него пре дијагностичких процедура (32,0% наспрам 36,6%). Према *HADS* скали, значајни предиктори анксиозности и депресивности пре дијагностичких поступака били су старији узраст, „Забринутост” по *POSM* скали и депресивност по *CES-D* скали, док је после дијагностичких процедура град као место сталног боравка био повезан са значајно мањим нивоом и анксиозности и депресивности. Анамнестички податак за спонтани абортус и виши ниво депресивности по *CES-D* скали су значајно повећавали ниво анксиозности после дијагностичких процедура. Анамнестички податак за спонтани абортус је био повезан са вишим нивоом депресивности по *CES-D* скали пре дијагностичких поступака, док су предиктори депресивности после дијагностичких поступака били „Забринутост” по *POSM* скали и анксиозност по *HADS* скали. Модели вештачких неуронских мрежа сугеришу да су предиктори анксиозности пре дијагностичких процедура и *HADS* скор за депресивност, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали и коришћење лекова за смирење, док после дијагностичких процедура утичу и *HADS* скор за депресивност и скор за Тензију на *CDDQ* скали. На појаву депресивности по *HADS* скали пре дијагностичких процедура утичу и *HADS* скор за анксиозност и коришћење лекова за смирење, док на појаву после утичу и *CESD* скор за депресивност, *HADS* скор за анксиозност и скор за Тензију на *CDDQ* скали. На појаву депресивности по *CESD* скали пре дијагностичких процедура утичу и *HADS* скор за депресивност, скор за Забринутост по *POSM* скали, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали, коришћење лекова за смирење, *HADS* скор за анксиозност и намерни абортус. За депресивност после дијагностичких процедура, предиктори су били и скор за Тензију на *CDDQ* скали, *HADS* скор за депресивност, депресивност у личној анамнези, скор за Непријатност на *CDDQ* скали и скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали.

Закључак: Резултати овог истраживања омогућавају лекарима да успешно донесу одлуке по питању правовременог пружања психолошке подршке женама са позитивним налазом скрининг теста за рак грлића материце, и на тај начин омогућавају да се дијагностичким поступцима обухвати што већи број жена и самим тим правовремено започне са лечењем и смањи број компликација и смртних исхода.

SUMMARY

Introduction: Every year in Serbia, around 1300 women get cervical cancer and about 500 women die from this disease. During the last decades, implementation of the screening program with the use of Papanicolaou test has led to a significant decline in incidence and mortality from cervical cancer in developed countries. However, a certain number of women with positive Papanicolaou test does not adhere to the recommended guidelines and does not go through further diagnostic procedures. Reasons for non-adherence to follow-up after an abnormal Papanicolaou test result are, sometimes, an increased level of anxiety and depression. The aim of this research was to investigate the frequency and identify predictors of anxiety and depression in women with positive Papanicolaou screening test before and after diagnostic procedures, as well as to build predictive models using artificial neural networks.

Participants and methodology: An epidemiological analytical observational study concerning the factors related to anxiety and depression, was carried out during 2017 in a cohort of women with positive Papanicolaou screening test before and after diagnostic procedures (colposcopy/biopsy/endocervical curettage). The study was carried out in Clinical Centre Kragujevac. After providing voluntary, informed written consent for study participation, women completed questionnaires concerning anxiety and depression immediately before the diagnostic procedures and 2-4 weeks after the performed diagnostic procedures, that is before receiving the final diagnosis. Apart from the epidemiological survey, the following questionnaires were used: “*Cervical Dysplasia Distress Questionnaire, CDDQ*”, “*The Center for Epidemiologic Studies Depression scale, CES-D*”, “*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*” and “*Process and Outcome Specific Measure, POSM*”. Multivariate logistic and linear regression as well as artificial neural networks were applied in the data analysis.

Results: The study included 172 women. According to HADS scale, anxiety was present in 50,0% of women before the diagnostic procedures and 61,6% after the diagnostic procedures, while the prevalence of depression was 37,2% before and 48,3% after diagnostic procedures. In contrast, according to CES-D scale, prevalence of depression was lower after than before diagnostic procedures (32,0% and 36,6%, respectively). According to HADS scale, significant predictors of anxiety and

depression before diagnostic procedures were older age, “Worry” score on the POSM scale and depression according to CES-D scale, while after the diagnostic procedures city, as the place of residence, was associated with significantly lower levels of anxiety and depression. Spontaneous abortion in personal history and higher CES-D score for depression significantly increased the level of anxiety after diagnostic procedures. Spontaneous abortion in personal history was associated with an increased level of depression according to CES-D scale before the diagnostic procedures, while predictors of depression after diagnostic procedures were “Worry” score on the POSM scale and HADS-anxiety score. Artificial neural network models suggest that predictors of anxiety before diagnostic procedures also included HADS-depression score, “Health consequences” score on the CDDQ scale and use of sedatives, while after diagnostic procedures predictors also were HADS-depression score and “Tension” score on the CDDQ scale. HADS-anxiety score and use of sedatives influence occurrence of depression, according to HADS scale, before diagnostic procedures, while after diagnostic procedures predictors also include CESD-depression score, HADS-anxiety score and “Tension” score on the CDDQ scale. Predictors of depression, according to CES-D scale, are HADS-depression score, “Worry” score on POSM scale, “Health consequences” score on CDDQ scale, use of sedatives, HADS-anxiety and history of induced abortion. For depression after diagnostic procedures, predictors included “Tension” score on the CDDQ scale, HADS-depression score, personal history of depressive symptomatology, “Embarrassment” score on the CDDQ scale and “Health consequences” score on the CDDQ scale.

Conclusion: Results of this research enable doctors to successfully make decisions concerning timely psychological support of women with positive screening test for cervical cancer, and that way enable greater coverage of diagnostic procedures and timely treatment, which will reduce complications and death.

САДРЖАЈ

1. УВОД	9
1.1. Епидемиологија рака грлића материце	10
1.1.1. Епидемиологија рака грлића материце у свету	11
1.1.2. Епидемиологија рака грлића материце у Србији	13
1.2. Етиологија и фактори ризика	18
1.3. Превенција рака грлића материце	21
1.3.1. Примарна превенција	22
1.3.2. Секундарна превенција	22
1.3.2.1. Скрининг	23
1.3.2.1.1. Организовани скрининг рака грлића материце у Србији	25
1.3.2.1.1.1. Папаниколау тест	27
1.3.2.1.1.1.1. Збрињавање жена са позитивним резултатом Папаниколау теста	31
1.3.2.1.1.1.2. Повлачење из учешћа у даљим дијагностичким процедурама	31
1.3.2.1.1.1.2.1. Могући разлози повлачења из даљих дијагностичких процедура	32
1.3.2.1.1.1.2.1.1. Анксиозност	35
1.3.2.1.1.1.2.1.2. Депресивност	36
1.3.3. Терцијарна превенција	38
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	39
2.1. Циљеви студије	39
2.2. Хипотезе студије	39
3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА	40
3.1. Дизајн студије	40
3.2. Место и време истраживања	40
3.3. Студијска популација	41
3.4. Снага студије и величина узорка	41
3.5. Узорак популације	43
3.6. Инструменти истраживања	43
3.6.1. Упитници	44
3.6.1.1. Епидемиолошки упитник	44

3.6.1.2. <i>CDDQ</i>	45
3.6.1.3. <i>CES-D</i>	48
3.6.1.4. <i>HADS</i>	50
3.6.1.5. <i>TOMBOLA (POSM)</i>	52
3.6.2. Културолошка адаптација и валидација упитника	54
3.7. Варијабле мерене у истраживању	56
3.8. Прикупљање података	56
3.9. Временске тачке студије	57
3.10. Етичка питања	60
3.11. Статистичка обрада података	61
4. РЕЗУЛТАТИ	67
4.1. Основне социо-демографске и епидемиолошке карактеристике испитаница	67
4.2. Учесталост јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура	86
4.3. Предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура	89
4.4. Предиктивни модели генерисани применом вештачких неуронских мрежа и њима идентификовани фактори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура	108
5. ДИСКУСИЈА	130
5.1. Учесталост јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура	131
5.2. Предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура	139
5.3. Предиктивни модели генерисани применом вештачких неуронских мрежа и њима идентификовани факторе анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура	147
5.4. Снага и лимитације истраживања	150
6. ЗАКЉУЧЦИ	152
7. ЛИТЕРАТУРА	154
8. ПРИЛОГ	176
9. СКРАЋЕНИЦЕ	180

1. УВОД

Значајан пад смртности од рака грлића материце током последњих деценија у развијеним земљама је забележен након увођења националног организованог скрининг програма високог квалитета [1-4]. За разлику од развијених земаља, пораст инциденције и морталитета од рака грлића материце забележен је последњих деценија у Србији и осталим земљама са ограниченим ресурсима [5,6]. Неповољни трендови рака грлића материце у Србији, у протеклим деценијама, углавном су били последица недостатка организованог програма скрининга рака грлића материце.

Србија је међу европским земљама са највећим морталитетом од рака грлића материце у последњој деценији [6,7]. Сваке године у Србији се региструје око 1.300 случајева новооболелих и 500 смртних случајева од рака грлића материце, углавном због недостатка ефикасних програма скрининга [5,7].

У Србији, као и у осталим земљама са ограниченим ресурсима, мање од трећине случајева рака грлића материце откривено је у раној фази болести, док је код већине пацијенткиња болест откривена у касној фази [7-10]. Имплементација организованог скрининг програма за рак грлића материце, у Србији, почела је 2013. године [8].

Нажалост, одређени број жена које имају абнормални Папаниколау тест не придржавају се препоручених смерница и не пролазе даље дијагностичке процедуре [11,12]. Неки аутори процењују да је 5-60% жена с позитивним резултатима Папаниколау теста изгубљено у праћењу [12,13]. Објашњења за непридржавање смерница за скрининг рака грлића материце су бројна и укључују узраст, образовање, финансијски статус, коморбидитет, гојазност, психосоцијална питања, брачно стање [14-18]. Разлози за непридржавање праћења након позитивног Папаниколау теста су понекад повећани ниво анксиозности и депресивности [18-21].

Даље јачање активности скрининг програма за рак грлића материце у Србији укључује побољшање обухвата и квалитета, као и побољшање праћења и накнадног тестирања жена са абнормалним резултатима Папаниколау теста. Одговарајуће накнадно тестирање жена са абнормалним резултатима Папаниколау теста је неопходно за ефикасно смањење учесталости инвазивног рака грлића материце. Постизање високе стопе обухвата скринингом представља изазов и за земље у развоју и за развијене земље [6,22,23].

1.1. Епидемиологија рака грлића материце

Рак грлића материце је малигни тумор ћелија грлића материце лоциран у доњем делу материце, који ако се правовремено не дијагностикује и лечи може бити смртоносан [24]. Најчешћи облик овог тумора је карцином. Према Међународној класификацији болести, повреда и узрока смрти (X ревизија), рак грлића материце се означава шифром C53, а укључује следеће локализације туморског процеса: C53.0 (*Endocervix*); C53.1 (*Exocervix*); C53.8 (*Overlapping lesion of cervix uteri*); C53.9 (*Cervix uteri, unspecified*) [25].

Carcinoma in situ (CIS) грлића материце је премалигно стање, једини познати прекурсор инвазивног рака грлића материце [26,27]. Уобичајени интервал између клинички детектабилног карцинома *in situ* и ране инвазије је, по неким ауторима, најмање пет година, што пружа широк временски период за откривање и интервенцију [6,26-29]. Гландуларна неоплазија у грлићу материце је ређа од сквамозне неоплазије, која је други најчешћи хистолошки тип лезије у цервиксу [29,30]. Учесталост карцинома *in situ* и инвазивног карцинома је у порасту последњих деценија [28,29].

Рак грлића материце представља један од кључних фактора у укупном оптерећењу болести код жена [31-47]. Рак грлића материце је водећи узрок изгубљених година живота услед неспособности (*years lived with disability, YLD*) у 49 земаља [34]. Међутим, као узрок преране смрти - како се процењује кроз године живота изгубљених услед превременог умирања (*years of life lost, YLL*) - рак грлића материце је водећи малигни тумор у 23 земље, углавном у подсахарској Африци и деловима Јужне Америке [34]. Композитна мера *YLL* и *YLD*, тј. године живота кориговане у односу на неспособност (*disability adjusted life year, DALY*), за рак грлића материце у земљама са ниским „индексом хуманог развоја” има упечатљиво високе вредности.

На почетку XXI века, рак грлића материце је други најчешћи рак код жена широм света, а у многим земљама са ограниченим ресурсима је водећи рак [34,47]. Рак грлића материце је озбиљан јавно здравствени проблем како у свету тако и код нас [46,47,34,35]. Смањење инциденције и морталитета од рака грлића материце у развијеним земљама је последица организованих програма скрининга, укључујући високу покривеност скринингом [35-41].

1.1.1. Епидемиологија рака грлића материце у свету

У свету, рак грлића материце је четврти најчешћи малигни тумор жена, са око 570.000 нових случајева у 2018. години (6,6% од укупног броја свих новооболелих од малигнух тумора у женској популацији) [30,48-50]. Стопе инциденције рака грлића материце биле су највише у регионима Јужне и Источне Африке (преко 40,0 на 100.000 становника), и Западне Африке (29,6), а најниже у Западној Азији, Аустралији/Новом Зеланду и Северној Америци (око 5,0 на 100.000).

Такође, рак грлића материце је четврти водећи узрок смрти код жена, са око 312.000 случајева смрти у 2018. години (7,5% свих умрлих од малигнух тумора у женској популацији) [30,48-50]. Стопе морталитета од рака грлића материце су биле највише у региону Источне Африке (30,0 на 100.000 становника) и Западне Африке (23,0), а најниже у Аустралији/Новом Зеланду, Северној Америци и Западној Европи (око 2,0 на 100.000). Приближно 90% свих смртних случајева од рака грлића материце у 2018. години догодило се у земљама са ниским и средњим националним дохотком [4,30].

У земљама са ниским „индексом хуманог развоја”, рак грлића материце је други водећи узрок оболевања и умирања, одмах иза рака дојке [30,33]. Уједно, то је водећи узрок оболевања међу свим малигним туморима у 28 земаља и водећи узрок умирања међу свим малигним туморима у 42 земље, од којих је велика већина у подсахарској Африци и југоисточној Азији.

Разлике у инциденцији и морталитету између различитих земаља света тумаче се разликама у економском развоју, начину живота, медицинској пракси, као и религијским и културним разликама. Међутим, несразмерно оптерећење раком грлића материце у земљама у развоју углавном је резултат одсуства програма масовног скрининга. Пре увођења скрининг програма 1960-тих и 1970-тих година, инциденција рака грлића материце у западном делу Европе, Северној Америци и Аустралији/Новом Зеланду била је слична инциденцији у земљама у развоју данас [50,51].

Током последњих неколико деценија забележен је значајан тренд опадања морталитета од рака грлића материце у Сједињеним Америчким Државама и земљама Западне Европе, у којима постоји добро развијен скрининг програм [49,51]. Међутим, на почетку трећег миленијума, уочава се успорен тренд опадања умирања од рака грлића материце у најразвијеним земљама (као што су Сједињене Америчке Државе, Аустралија/Нови Зеланд, Швајцарска, Велика Британија), док у неким земљама тренд постаје стабилан (Канада, Немачка), а у трећим региструје се тренд пораста (Италија, Грчка). Насупрот томе, док се тренд пораста умирања континуирано региструје у Јапану, Летонији и Парагвају, у неким земљама је забележен континуирани тренд опадања (Аустрија, Француска, Норвешка, Шпанија, Финска, Данска, Шведска, Словенија). Пораст броја новооболелих од рака грлића материце, у већини ових популација, доводи се у везу са ризичним сексуалним понашањем генерације жена рођених током 1940-1950. године, а посебно изложености хуманом папилома вирусом (ХПВ) [29,30,39,45]. Такође, краће преживљавање од рака грлића материце код старијих жена је углавном проузроковано присуством унапредовалих облика болести у тренутку дијагнозе [52].

Када се открије у раној фази, рак грлића материце један је од најуспешније третираних малигних тумора. Стопа петогодишњег преживљавања за рак грлића материце у локализованог фази у САД је 92% [4,51]. У периоду 2000-2007. године, у 29 европских земаља просечна стопа петогодишњег преживљавања је износила 62%, са трендом опадања преживљавања у старијем узрасту [53]. Укупна стопа преживљавања варира од око 51% у Бугарској и Летонији до 71% у Норвешкој. Боље преживљавање од рака грлића материце уочено је у периоду од 1999. до 2007. године широм Европе, али су стопе преживљавања ипак остале ниске у источној Европи, Ирској, Великој Британији и Данској. Ниске стопе преживљавања у Ирској, Великој Британији и Данској могле би указати или на касно откривање рака грлића материце (што је резултирало дијагностиковањем болести у унапредовалијем облику) или на субоптимални приступ адекватном лечењу. Побољшање преживљавања у источној Европи последњих деценија се доводи у везу са реорганизацијом здравствених система у земљама овог региона и увођењем организованог скрининга [29,40].

Просечна старост при постављању дијагнозе рака грлића материце је 45 до 50 година [50-54]. У развијеним земљама, узрасно-специфичне стопе морталитета од рака грлића материце незнатно варирају до најстаријег животног доба. У неразвијеним земљама, у којима не постоји организован скрининг или је његова имплементација скоријег датума, узрасно-специфичне стопе морталитета од рака грлића материце прогресивно расту са годинама и достижу максимум око 80. године. Недавна студија у Финској разматра хипотезу да на рак грлића материце утичу две етиолошке компоненте код млађих и код старијих жена, наглашавајући да је, у периоду од 1953-2012. године, тренд у инциденцији рака грлића материце код млађих жена првобитно опадао а затим растао, пратећи ефекте организованог скрининга и трендове у преваленцији онкогених ХПВ инфекција и других полно преносивих болести, као и промене навике пушења, док је континуирани пад инциденције код старијих жена конзистентан са дуготрајним ефектима скрининга [55].

У поређењу са другим врстама рака, скрининг за рак грлића материце је најефикаснији [2,56]. Ипак, упркос ефикасним методама скрининга, рак грлића материце је и даље важан јавно-здравствени проблем [56,57]. Неопходно је даље радити на превенцији настанка рака грлића материце, као и на раном дијагностиковању и лечењу рака грлића материце.

1.1.2. Епидемиологија рака грлића материце у Србији

Од рака грлића материце годишње у Републици Србији оболи приближно 1300 жена (Табела 1), што сврстава Србију међу земље са највећим стопама инциденције рака грлића материце у свету [7,51,58]. Рак грлића материце је четврти најчешћи малигни тумор код жена, са 777 нових случајева у 2015. години у централној Србији (6,3% од укупног броја новооболелих од свих малигнух тумора) [59]. Стандардизоване стопе инциденције рака грлића материце у Централној Србији показују значајан тренд опадања (просечно -1,8% годишње, са 95% интервалом поверења од -3,5 до -0,1) у периоду 1999-2015. године (процена рачуната по референци 51).

Табела 1. Број новооболелих и стандардизоване стопе инциденције (*age-standardized rates, ASRs*) рака грлића материце за 20 водећих популација у свету^[51]

Популација	Број	ASR/100.000
Зимбабве (<i>Harare, 2003-2006</i>)	847	86,7
Малави (<i>Blantyre, 2003-2007</i>)	904	76,3
Кина (<i>Yangcheng County, 2003-2007</i>)	749	71,8
Уганда (<i>Kyadondo County, 2003-2007</i>)	865	54,3
Бразил (<i>Cuiaba, 2003-2006</i>)	432	36,5
Бразил (<i>Goiania, 2003-2007</i>)	836	28,5
Колумбија (<i>Pasto, 2003-2007</i>)	271	27,4
Тајланд (<i>Chonburi, 2003-2007</i>)	864	26,1
Бразил (<i>Aracaju, 2003-2006</i>)	233	25,5
Индија (<i>Dindigul, Ambilikkai, 2003-2007</i>)	1215	24,5
Тајланд (<i>Chiang Mai, 2003-2007</i>)	1231	23,9
Јужна Африка (<i>PROMEC, 2003-2007</i>)	576	23,8
Србија (2003-2007)	4712	23,2
Бразил (<i>Fortaleza, 2003-2006</i>)	934	21,7
Индија (<i>Chennai, Madra, 2003-2007</i>)	2145	21,4
Литванија (2003-2007)	2616	20,8
Индија (<i>Bangalore, 2005-2007</i>)	1541	20,6
Колумбија (<i>Cali, 2003-2007</i>)	1181	20,5
Еквадор (<i>Quito, 2003-2007</i>)	728	20,2
Бугарска (2003-2007)	5648	20,0

Рак грлића материце је шести најчешћи узрок смрти међу малигним туморима жена, са 311 случајева умрлих у 2015. години у централној Србији (4,8% од укупног броја умрлих од малигнух тумора) [59], а 424 у Републици Србији (Табела 2) [5,57]. У поређењу са развијеним земљама, у Србији су забележене више стопе морталитета за рак грлића материце, што се може приписати одсуству организованог скрининга, што је доприносило каснијем дијагностиковању и лошијој прогнози овог малигнух тумора [7,40].

У периоду 1991-2015. године, у Србији је забележен несигнификантан тренд пораста смртности од рака грлића материце (просечно +0,1% годишње, са 95% интервалом поверења од -0,3 до 0,5) [5], са значајном променом тренда у 2008. години: док је у периоду 1991-2008. године забележен сигнификантан тренд пораста смртности (просечно +0,9% годишње, са 95% интервалом поверења од 0,4 до 1,3), у периоду 2008-2015. године забележен је сигнификантан тренд опадања смртности (просечно -2,7% годишње, са 95% интервалом поверења од -4,4 до -0,9).

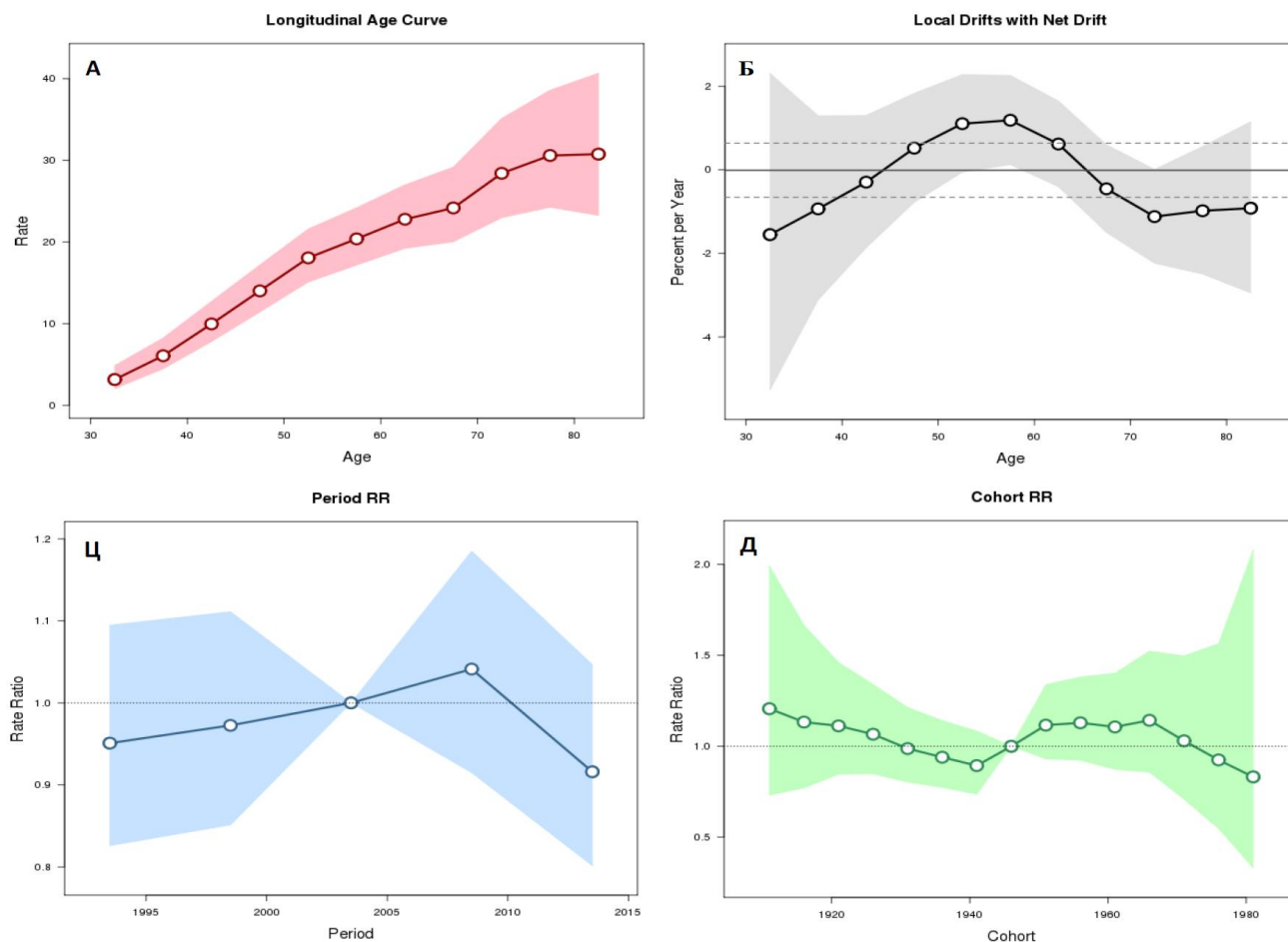
Према *age-period-cohort* анализи, процењене функције за морталитет од рака грлића материце у Републици Србији у периоду 1991-2015. године нису биле статистички значајне: тестови су показали статистички несигнификантне ефекте кохорти, периода и узраста ($p > 0,05$ за све) (Слика 1) [5].

Може се очекивати да ће се трендови опадања учесталости рака грлића материце наставити у Србији и наредних година, превасходно због увођења организованог програма скрининга у 2013. години, а посебно са достизањем стандарда квалитета и широком покривеношћу [60,61].

Табела 2. Број умрлих и стандардизоване стопе морталитета (*age-standardized rates, ASRs*) од рака грлића материце у Србији, 1991-2015. година^[5,57]

Година	Број	<i>ASR/100.000</i>
1991	383	6,1
1992	413	6,6
1993	452	7,2
1994	426	6,6
1995	395	6,2
1996	400	6,3
1997	447	7,0
1998	459	7,0
1999	441	6,7
2000	450	6,9
2001	441	6,8
2002	485	7,3
2003	452	6,6
2004	457	6,9
2005	486	7,2
2006	481	7,3
2007	523	7,6
2008	506	7,6
2009	471	6,8
2010	477	7,2
2011	462	6,8
2012	466	6,8
2013	468	6,7
2014	415	6,0
2015	424	6,1
Укупно/Просек	11.280	6,8

Слика 1. Морталитет од рака грлића материце у Србији, 1991–2015. године (age-period-cohort analysis)^[5,57]



Легенда:

- (А) Уздужна старосна крива стопа (*Longitudinal Age Curve*) морталитета од рака грлића материце (на 100.000 жена) и одговарајући 95% интервали поузданости (ружичаста површина). Очекиване старосно специфичне стопе у референтној кохорти K0 прилагођене за ефекте периода: ризик од рака грлића материце се повећава са старашћу.
- (Б) Локална вредност помака (*Local Drifts with Net Drift*) за стопе морталитета од рака грлића материце: годишња промена специфична за добну групу (%) у стопама смртности од рака и одговарајући 95% интервали поузданости (сива површина). Годишња процентуална промена очекиваних старосно специфичних стопа током времена: локални помаци нису били статистички значајни ($p > 0,05$), као ни нето одступање ($p = 0,969$).
- (Ц) Ефекти периода (*Period RR*) на стопе морталитета од рака грлића материце: добијени из кохортних анализа старости-периода за стопе смртности од рака, и одговарајућих 95% интервала поузданости (плава област). Односи стопа периода (*RR*) су приказани за смртност од рака у односу на референтну годину (2003. година). Хоризонтална линија означава *RR* од 1 (нема разлике између одабраног периода и референтне године). Однос старосно специфичних стопа у сваком периоду у односу на референтни период P0: период ефекат није статистички значајан ($p = 0,389$).
- (Д) Кохортни ефекти (*Cohort RR*) на стопе морталитета од рака грлића материце: добијени су из кохортних анализа старости-периода за стопе морталитета од рака и одговарајућих 95% интервала поузданости (зелена површина). Кохортни односи стопа (*RR*) приказани су за смртност од рака у односу на референтну кохорту из 1961. године. Хоризонтална линија означава *RR* од 1 (нема разлике између одабране кохорте рођења и референтне кохорте). Однос старосно-специфичних стопа у свакој кохорти у односу на референтну кохорту K0: кохортни ефекат није био статистички значајан за жене ($p = 0,659$).

1.2. Етиологија и фактори ризика

Иако је рак грлића материце међу најчешћим карциномима широм света, до данас је идентификовано само неколико узрочних фактора.

Међународна агенција за истраживање рака до сада је сачинила неколико укупних евалуације карциногена за људе [62]. Последњом евалуацијом карциногена, Међународна агенција за истраживање рака идентификовала је следеће агенсе са довољно доказа за карциногене ефекте код људи: изложеност (*in utero*) диетилстилбестролу, употреба естроген-прогестагених контрацептивних средстава, инфекција вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ) тип 1, инфекција хуманим папилома вирусима (ХПВ) (типови 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и пушење цигарета [62]. Поред тога, агенси са ограниченим доказима за карциногеност код људи су ХПВ инфекција (типовима 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82) и експозиција тетрахлоретилену [62].

Диетилстилбестрол, синтетски облик естрогена, трудницама је, у периоду 1940-1978. године, прописиван са циљем да спречи побачај, преурањени порођај и компликације трудноће, мада без доказа о успешности [62,63]. Седамдесетих година XX века су се појавили извештаји о повезаности пренаталне изложености диетилстилбестролу са настанком аденокарцинома грлића материце, што је довело до забране прописивања трудницама. Кћерке жена које су користиле диетилстилбестрол током трудноће имају око 40 пута већи ризик од развоја аденокарцинома грлића материце у поређењу са неекспонираним женама [62,63]. Мада је релативно редак, овај тип рака грлића материце се јавља код експонираних жена у врло младим годинама, а ризик остаје повишен до 40-тих година живота [63]. Код експонираних жена је забележен 2,2 пута већи ризик за појаву абнормалних промена у грлићу материце (дисплазија, тј. *dysplasia*; цервикалних интраепителних неоплазија, тј. *cervical intraepithelial neoplasia* – *CIN*; сквамозних интраепителних лезија, тј. *squamous intraepithelial lesions* - *SIL*), због чега се њима препоручује годишњи Папаниколау тест [62].

Орални контрацептиви су повезани са већим ризиком од рака грлића материце, посебно код жена које су користиле оралне контрацептиве 5 или више година у односу на жене које никада нису користиле оралне контрацептиве [64]. Ризик од рака грлића материце се

удвостручује код жена које су оралне контрацептиве користиле 10 или више година [65], док престанак коришћења оралних контрацептива доводи до опадања ризика [66-67].

Међу добро документованим узрочним факторима рака грлића материце налази се ХИВ инфекција, инфекција вирусом који узрокује синдром стечене имунодефицијенције (АИДС) [62,68]. Вируси који најчешће изазивају рак грлића материце код особа са ХИВ-ом су ХПВ и то високоонкогени типови. ХИВ може да промени природан ток ХПВ онкогенезе посредством губитка имунске контроле, олакшавајући инфекцију ХПВ или њихову перзистенцију у ћелијама и повећавајући развој сквамозних интраепителних лезија [68]. Такође, рак грлића материце се налази међу болестима за дефинисање АИДС-а и ХИВ позитивне особе са овим раком сматрају се оболелим од АИДС-а [68]. У поређењу са општом популацијом, људи инфицирани ХИВ-ом имају око 3 пута већи ризик од рака грлића материце [68,69]. Савремена терапија је значајно утицала на смањење смртности од АИДС-а, као и повећање континента и старости ХИВ инфициране популације. Посебно је порастао број ХИВ инфицираних у старосној групи изнад 40 година, који ће највероватније у старијој животној доби имати повећан кумулативни ризик од развоја рака грлића материце и других врста рака повезаних са ХИВ-ом.

ХПВ инфекција је установљена као неопходан, али не и довољан, узрок рака грлића материце [70]. Постоји више од 200 типова хуманих папилома вируса [62,70]. Према онкогеном потенцијалу и тежини промена које проузрокују ХПВ могу се поделити на карциногене, могуће карциногене и типове који нису класификовани као карциногени (*genus beta*, осим типова 5 и 8, *genus gamma* 3, као и типови 6 и 11) [62]. Типови ХПВ 16 и ХПВ 18 најчешће се јављају код жена са раком грлића материце (50,5% односно 13,1%) и особе са овом инфекцијом имају скоро 200 пута већи ризик од рака грлића материце [71].

Инфекција са ХПВ 16 је откривена код једне половине свих случајева рака грлића материце и овај тип вируса показује највећу вероватноћу перзистенције [72-76]. Перзистирање ХПВ инфекције изазване онкогеним генотиповима вируса може довести до развоја цервикалне интраепителне неоплазије 3 (*CIN 3*) током пар година након инфекције [77]. Временски период од тренутка настанка ХПВ инфекције до развоја инвазивног рака грлића материце (ХПВ трансмисија и инфекција, ХПВ перзистенција, развој прекурсора, инвазија) може да износи чак 2-3 деценије [75]. Током овог периода долази до накупљања мутација гена, поремећаја регулаторних механизма ћелија, без поправљања или уклањања оштећене ДНК у хромозомима

[74]. У инфицираним ћелијама одвија се транскрипција вирусног генома: региони Е6 и Е7 гена кодирају синтезу онкопротеина који интерагују са тумор-супресорским протеинима *p53* и *Rb*, чијом инактивацијом се губи регулација ћелијског циклуса и процеса апоптозе, што резултира губитком контроле раста и пролиферације ћелије [74,76].

Резултати бројних епидемиолошких студија, које је обухватила евалуација карциногена за људе, Међународне агенција за истраживање рака, указали су на повезаност дувана са раком грлића материце, при чему просечни релативни ризик износи 1,5-2,5 [78-80]. Повезаност између пушења цигарета и рака грлића материце није била смањена након усклађивања за узраст, број сексуалних партнера, узраст првог сексуалног односа, употребу оралних контрацептива, рађање [81]. У великој међународној епидемиолошкој студији [82], реанализа индивидуалних података за 13.541 жену са раком грлића материце и 23.017 контрола је утврдила да су значајно повећан ризик од карцинома сквамозних ћелија цервикса имали садашњи пушачи ($RR = 1,60$; $95\% CI = 1,48-1,73$), као и бивши пушачи ($RR = 1,12$; $95\% CI = 1,01-1,25$), у поређењу са непушачима. Али, није нађена повезаност између пушења цигарета и аденокарцинома грлића материце ($RR = 0,89$; $95\% CI = 0,74-1,06$ за садашње, и $RR = 0,89$; $95\% CI = 0,72-1,10$ за бивше пушаче). Такође, код садашњих пушача, RR сквамозног карцинома повећава се са повећањем броја цигарета попушених дневно и са млађим узрастим на почетку пушења, али не са трајањем пушачког стажа. У анализама које су биле ограничене на жене које су биле ХПВ-ДНК позитивне, постојао је значајно повећан ризик у садашњих пушача у односу на непушаче за карцином сквамозних ћелија ($RR = 1,95$; $95\% CI = 1,43-2,65$), али не и за аденокарцином ($RR = 1,06$; $95\% CI = 0,14 - 7,96$).

Поред установљених узрочних фактора, резултати епидемиолошких студија су указали на бројне факторе ризика за настанак рака грлића материце, као што су отпочињање са сексуалним односима у раном узрасту, већи број сексуалних партнера, позитивна лична анамнеза за трансмисивне болести које се могу пренети сексуалним путем и/или гениталне брадавице, промискуитетност сексуалних партнера, коморбидитет [78,83,84].

Неки аутори наводе и генетске факторе. Ризик од карцинома сквамозних ћелија грлића материце био је за 74-80% већи код жена чије су рођаке првог степена (мајка, сестра, ћерка) имале карцином сквамозних ћелија, а за 39-69% већи уколико су имале аденокарцином грлића

материце, у поређењу са општом популацијом [85]. Забележена је и фамилијарна агрегација рака грлића материце, што може да укаже на значај фактора средине, културелних и социоекономских фактора, као и ХПВ инфекцију [86].

Приоритет даљих истраживања је идентификовање других фактора ризика и њихових механизма деловања, што би допринело унапређењу превентивних мера.

1.3. Превенција рака грлића материце

Најбољи начин борбе против рака грлића материце је **примарна превенција** - спречавање настанка рака путем редуковања или уклањања штетних деловања или путем увођења позитивног понашања. Међутим, превенција рака није увек могућа: још увек сви фактори ризика нису познати или су ограничене могућности за њихову елиминацију. Следствено, велики значај имају и **секундарна и терцијарна превенција**. Када се болест појави, успешност њеног лечења зависи преваходно од стадијума болести у тренутку постављања дијагнозе.

Познавање етиопатогенезе рака грлића материце, преваходно добро изучен природни ток болести и понашање премалигних промена грлића материце, омогућава да се превенција карцинома грлића материце реализује на примарном, секундарном и терцијарном нивоу.

Процењује се да се већина оптерећења раком грлића материце може превенирати [87,88]. Успешна превенција представља комбинацију популационих и индивидуалних активности [56,89]. Индивидуални приступ превенцији има за циљ модификацију понашања појединаца (нпр. престанак пушења, избегавање промискуитетног сексуалног понашања, коришћење кондома). Популациони приступ превенцији се односи на обезбеђивање регулаторних оквира и мера које су ефикасне на нивоу популације (нпр. успостављање окружења без дима, скрининг, ХПВ вакцина). Индивидуалне и популационе мере би требало да међусобно кореспондирају у оквиру који је законском регулативом дефинисан, али појединци морају активно учествовати.

1.3.1. Примарна превенција

Мере примарне превенције рака грлића материце укључују низ препорука које би могле довести до смањења инциденције и морталитета, и укључују превенцију пушења, препоруке за вакцинацију против ХПВ инфекције, препоруке за сексуално понашање, али и остале препоруке за превенцију малигних тумора [56]. Процењује се да се скоро 100% случајева рака грлића материце може успешно спречити избегавањем изложености факторима ризика за настанак болести [56,88].

Специфична профилакса вакцином (вакцинопрофилакса) је један од најперспективнијих начина превенције рака грлића материце (56). Међународна агенција за истраживање рака процењује да би организована масовна примена вакцине против ХПВ инфекције могла допринети смањењу глобалног оптерећења раком грлића материце за скоро 900.000 случајева годишње у наредним деценијама [88,89]. ХПВ вакцине су најефикасније када се апликују код девојака и жена које нису биле раније изложене ХПВ инфекцији. ХПВ вакцина одобрена је за употребу у више од 100 земаља, међу којима је и Србија [90].

Смањити експозицију познатим карциногеним агенсима је веома значајан пут превенције рака грлића материце, што укључује следеће активности: смањење потрошње цигарета (на шта утичу углавном промене на друштвеном нивоу, а затим активности усмерене ка појединцима), промоција значаја сигурног сексуалног односа, употреба кондома као заштита од других сексуално трансмисивних инфекција, итд.

1.3.2. Секундарна превенција

Данас, и поред великих очекивања од примене мера примарне превенције, значајну улогу има секундарна превенција рака грлића материце широм света, с обзиром да је ХПВ вирус

широко распрострањен, да су готово све одрасле особе имале ХПВ инфекцију некада у свом животу, да вакцине не покривају све подтипове ХПВ који изазивају рак грлића материце, као и да ХПВ вакцине нису доступне у многим земљама са ограниченим ресурсима [56]. И поред значајних резултата, успех примарне превенције не замењује потребу за секундарном превенцијом рака грлића материце. Мере секундарне превенције рака грлића материце укључују скрининг и рано откривање болести.

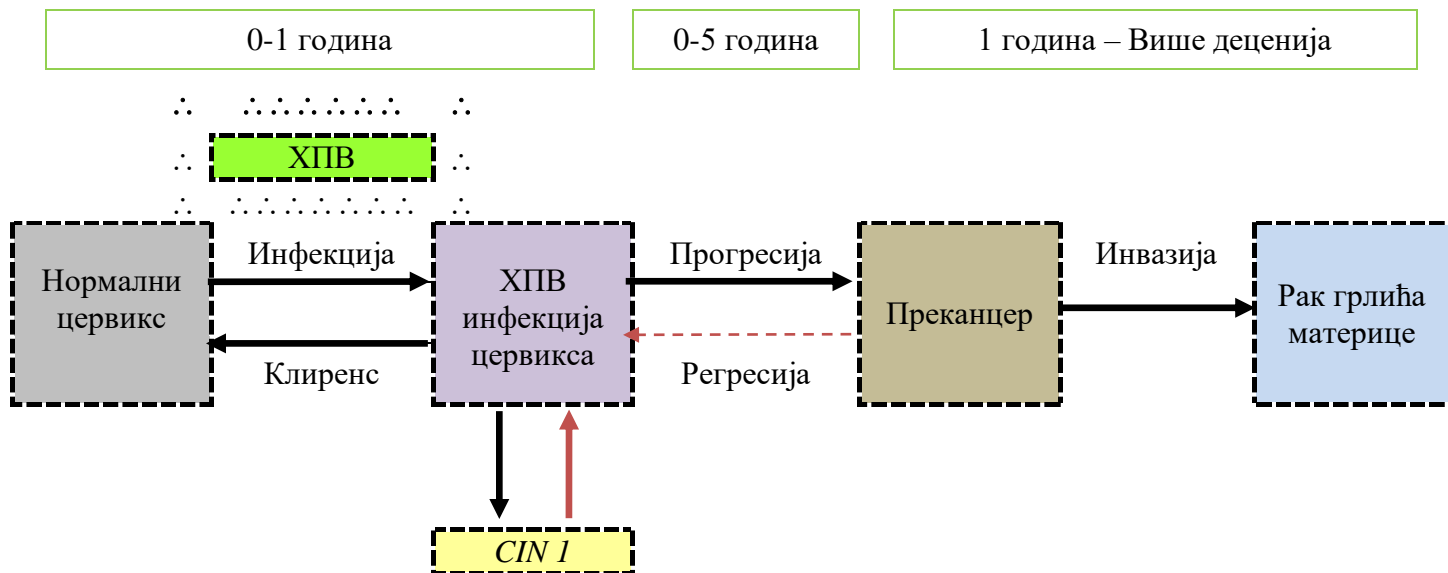
1.3.2.1. Скрининг

Скрининг представља откривање поремећаја здравља у пресимптоматској фази болести, када особа нема никакве симптоме. Тест се спроводи на иницијативу лекара.

Предуслов скрининга рака грлића материце био је добро познавање природног тока болести. Скринингом се открива рак у стадијуму премалигних лезија, односно рани карциноми.

Средином двадесетог века на грлићу материце су примећене промене епитела које изгледају као инвазивни рак, али су ограничене само на епител и не пробијају базалну мембрану. Касније је утврђено да се такве промене, ако се не лече, могу развити у инвазивни рак грлића материце, што је представљало основу за концепт преинвазивне болести грлића материце (Слика 2) [91]. Већина благих промена, цервикалних интраепителних неоплазија, спонтано пролази, али се могу током одређеног времена развити у инвазивни рак. Међутим, ове абнормалне ћелије немају никакве јасне знаке или симптоме и једини начин да се детектују је скрининг, тј. рано откривање. Спори развој од преканцерозних лезија до инвазивног канцера омогућава рано откривање рака грлића материце и спречавање развоја инвазивног карцинома [61,91].

Слика 2. Природни ток рака грлића материце*



* Модификовано према референцама [91,92].

Мада се сматра да је потребно неколико година да се преканцерозне промене на грлићу материце промене у рак грлића материце, понекад се овај процес догоди и за мање од годину дана. Код већине жена, преканцерозне ћелије ће нестати без икаквог третмана. Међутим, код неких жена се преканцерозне промене претварају у инвазивни карцином.

Развој рака грлића материце представља дуготрајан, мултистепен и мултифакторијални процес који већином почиње у ћелијама у зони трансформације [91,92]. Подручје где се сусрећу ћелије ектоцервикса и ендцервикса назива се зона трансформације (Т-зона) и најчешће је место развоја абнормалних или преканцерозних ћелија. Ектоцервикс је прекривен равним сквамозним ћелијама, док се ендцервикс састоји од колумнарних ћелија. Процес почиње тако што ћелије грлића материце пролазе кроз спектар абнормалности епитела и постепено развијају преканцерозне промене, укључујући цервикалне интраепителне неоплазије (*cervical intraepithelial neoplasia, CIN*), сквамозну интраепителну лезију (*squamous intraepithelial*

lesion, SIL) и дисплазију (*dysplasia / carcinoma in situ*). Преканцерозне промене се могу открити Папаниколау тестом и лечити да би се спречио развој рака.

Препоруке за скрининг рака грлића материце укључују цитолошки (Папаниколау) тест и/или тест за хумани папилома вирус [56,61]. Без обзира на тест који се користи, жене су обухваћене скринингом до 65 година старости, и настављају да учествују у њему и након тог узраста, уколико су постојали абнормални резултати скрининг теста.

Због мале специфичности, колпоскопија није скрининг метода. Удружена са цитологијом, колпоскопија показује велику сензитивност за детекцију премалигне болести, али је због мале специфичности непогодна за сврхе популационог скрининга. У Србији се колпоскопија користи као метода за рану дијагнозу рака грлића материце током гинеколошког прегледа [61].

Препоруке у оквиру популационог скрининга за рак грлића материце односе се на популацију с просечним ризиком, док за особе са повећаним ризиком од рака скрининг треба започети у ранијем узрасту или га спроводити у краћим интервалима.

Увођење скрининг програма применом Папаниколау теста довело је до значајног смањења инциденције рака грлића материце код жена у Европи током последњих деценија [45,49]. Већина случајева рака грлића материце су карциноми сквамозних ћелија. Аденокарциноми су ређи, али је заступљеност тог типа карцинома већа у подручјима са ниском (25–30%) него у подручјима са високом инциденцијом (10-15%), што се доводи у везу са резултатима програма скрининга, који су ефикаснији у превенцији карцинома сквамозних ћелија него аденокарцинома [49,93,94].

1.3.2.1.1. Организовани скрининг рака грлића материце у Србији

На територији Србије, скрининг рака грлића материце обавља се као организовани децентрализован програм [61,95].

Имплементација организованог скрининга рака грлића материце у Србији отпочела је 2013. године (61,95). Препоруке организованог скрининга за рак грлића материце у Србији укључују редовне гинеколошке прегледе које треба започети у прве три године после почетка сексуалне активности, а најкасније у старости од 21 године. После два узастопна нормална

цитолошка бриса урађена током године дана, у размаку од 6 месеци, периодични прегледи цитолошког бриса женама које припадају групи просечног ризика могу се радити у дужим временским интервалима, на три године. После 65 година, под условом да је жена редовно долазила на прегледе и да су налази били нормални, може се размотрити прекид скрининга.

Уколико је налаз скрининг прегледа позитиван, лекар који учествује у скрининг прегледима саопштава учесници у скринингу резултате и упућује је на даље дијагностичке процедуре. Начин упућивања у надлежне здравствене установе треба да буде једноставан, прихватљив, разумљив и са минимумом стреса за учесницу у скринингу. Изузетно је важно обезбедити адекватну комуникацију са учесницом у скринингу на сваком нивоу предвиђених процедура. Адекватна комуникација подразумева давање обавештења о томе због чега се жена упућује на посебан режим прегледа или даљу дијагностику и омогућава постављање питања од стране учеснице у скринингу у свакој фази. Такође, учесница се обавештава да се дефинитивна дијагноза поставља хистопатолошким прегледом узорка ткива добијеног дијагностичком интервенцијом.

Тренутно, даље јачање активности скрининга у Србији и другим земљама Централне и Источне Европе укључује побољшање обухвата и квалитета, као и побољшање праћења и накнадног тестирања жене са абнормалним резултатима Папаниколау теста [39,40,47]. Постизање високих стопа покривености скринингом представља изазов и за земље у развоју и за развијене земље.

Од имплементације организованог скрининга 2013. године у Србији, сваке године се спроводи преко 70.000 цервикалних цитолошких тестова, а око 0,9% се наводи као абнормални [95]. Међутим, организовани скрининг за рак грлића материце на територији целе Републике Србије још увек се не спроводи на целокупној територији Србије [95]. Град Крагујевац је једна од територија на којој се спроводи организовани скрининг за рак грлића материце [95]. Скрининг за рак грлића материце (који укључује: гинеколошки преглед, преглед спекулумом, Папаниколау тест и колпоскопију) спроводи се у Дому здравља у Крагујевцу. Иако се колпоскопија врши чак и када се уради Папаниколау тест, протокол скрининга не захтева ова поступка истовремено.

Основни скрининг тест је цитолошки брис грлића материце (Папаниколау тест) [61].

1.3.2.1.1.1. Папаниколау тест

Први скрининг тест који се широко користи за рано откривање рака грлића материце је Папаниколау тест. Папаниколау тест први је развио грчки лекар Папаниколау (*Georgios Papanicolaou*, 1883-1962) и то као методу истраживања менструалног циклуса [96]. Папаниколау је убрзо препознао потенцијал овог теста за рано откривање рака грлића материце и представио своја открића четрдесетих година XX века. У целом свету, током последњих деценија, Папаниколау тест се користи као скрининг тест за рано откривање рака грлића материце [97]. Коришћењу Папаниколау теста се значајним делом приписује опадање смртности од рака грлића материце за око 70% у Сједињеним Америчким Државама [48,98].

Већина резултата Папаниколау скрининг тестова је нормална. Абнормалне ћелије откривене током Папаниколау теста дефинишу позитиван резултат. Позитиван резултат Папаниколау скрининг теста значи да су пронађене промене у ћелијама на цервиксу, а термин *dyskaryosis* описује ове промене. Резултати цитолошког прегледа се могу се исказати различито у зависности од примењене класификације. Класификација може бити по Папаниколау [64,99,100] и Бетезда класификација [61,100]. За патолошке промене епитела грлића материце у прошлости је коришћен је термин дисплазија / карцином *in situ* и цервикална интраепителијална неоплазија (*CIN*). После увођења Бетезда цитолошке класификације, *CIN* се сврстава у једну од група сквамозних интраепителијалних лезија – *SIL*. Упоредни систем класификације премалигних промена грлића материце, који се примењује у оквиру Националног програма организованог скрининга за рак грлића материце у Србији [61], је приказан на Табели 3.

Упоредни систем цитолошке класификације је приказан на Табели 4 [61]. Класификација по Папаниколау дефинише пет степена промена епителних ћелија грлића материце. Бетезда класификација рефлектује познавање патогенезе цервикалних лезија и олакшава цитохистолошку корелацију.

Табела 3. Упоредни систем класификације премалигних промена грлића материце^[61]

Дисплазија / <i>Ca in situ</i>	CIN (Цервикална интраепителијална наоплазија)	SIL (Сквамозна интраепителијална лезија)
Дисплазија лаког степена	CIN 1	L-SIL (Low-grade SIL / SIL ниског степена)
Дисплазија средњег степена	CIN 2	H-SIL (High-grade SIL / SIL високог степена)
Дисплазија тешког степена	CIN 3	
Карцином <i>in situ</i>		

Према Папаниколау класификацији, група I и група II означавају негативан налаз, III група суспектан, а IV и V позитиван налаз.

Бетезда класификација за описивање абнормалних промена користи термин сквамозна интраепителна лезија ниског степена (*low-grade squamous intraepithelial lesion, L-SIL*), ако ћелије грлића материце показују благе промене у ћелијама, док сквамозна интраепителна лезија високог степена (*high grade squamous intraepithelial lesion, H-SIL*) се односи на умерене до тешке промене сквамозних ћелија цервикса.

Резултати теста могу бити неуверљиви. Овај резултат се понекад назива *ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance)*, што значи атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја. Ћелије нису изгледале као нормалне ћелије, али нису могле бити класификоване као абнормалне. *ASC-US* је најчешћи абнормални резултат Папаниколау теста. У овом случају је потребно је поновити тестирање како би се проверила присутност ХПВ за који се зна да доприноси развоју рака грлића материце.

Табела 4. Упоредни систем цитолошке класификације^[61]

Папаниколау систем	<i>Bethesda</i> систем
Неадекватан узорак	Незадовољавајући налаз
I Нормалан налаз	Нормалан налаз
II Присутна инфламација, бенигне неактивне и репаративне промене	Присутна инфламација, репаративне и реактивне промене или друга бенигна стања
IIIa Атипичне ћелије неодређеног значаја <ul style="list-style-type: none"> •сквамозне •гландуларне 	ASC-US (у прилог реактивним променама) ASC-H (у прилог дисплазији) AGC
IIIb Дискариоза лаког степена Дискариоза средњег степена	L-SIL (CIN 1) H-SIL (CIN 2)
IV Дискариоза тешког степена	H-SIL (CIN 3) AIS
V Малигне ћелије	Инвазивни карцином

Атипичне сквамозне ћелије (*atypical squamous cells, ASC-H*), означавају промене у цервикалним ћелијама које изазивају забринутост због присуства *H-SIL*. Даља испитивања су потребна да би се одредило порекло абнормалних ћелија и њихов значај.

Атипичне жлездане ћелије (*atypical glandular cells, AGC*) означавају промене у ћелијама жлезда које чине танки слој ткива који покрива унутрашњи канал цервикса, а које изазивају забринутост због присуства преканцерозе или рака.

Некада резултат значи да су ћелије у брису тако абнормалне да је патолог готово сигуран да је присутан рак. „Рак сквамозних ћелија” се односи на рак који се јавља у сквамозним површинским ћелијама грлића материце. „Аденокарцином” се односи на рак који се јавља у ћелијама жлезда.

У складу са препорукама организованог скрининг програма за рак грлића материце у Србији [61], сви системи цитолошке терминологије преведени су на *Bethesda* класификацију, тако да је следствено позитиван Папаниколау скрининг тест укључује следеће налазе: ASC-US, ASC-H, AGC, L-SIL, H-SIL, H-SIL, AIS, инвазивни карцином.

Мада ефективност скрининга за рак грлића материце никада није доказана у рандомизованим експерименталним студијама, постоји довољно доказа из опсервационих студија (нпр. анамнестичких и кохортних студија, као и дескриптивних студија - трендови и географска дистрибуција) које показују ефикасност организованог скрининга (Папаниколау теста) на сваких 3-5 година [1,3,56]. Организовани скрининг рака грлића материце доприноси смањивању инциденције за рак глића материце за преко 50% у Данској, Великој Британији, Аустралији [101-104]. Такође, прогноза за локалну болест је добра (преживљавање је око 90%), док узнатредовала болест углавном има лош исход (у стадијуму *IV* преживљавање је око 10%) [56,61]. Укупна стопа преживљавања од рака грлића материце је преко 60% у Европи и Северној Америци [104].

Папаниколау тест представља скрининг тест који испуњава све критеријуме за добар скрининг тест, као што су: добра валидност (висока сензитивност, специфичност), једноставност извођења, безболност и релативно мала цена.

Нежељени ефекти скрининга за рак грлића материце укључују „прекомерне дијагнозе” преинвазивних лезија (тј. откривене и лечене промене не би напредовале у малигнитет) [105,106]. Супротно томе, недовољни обухват скринингом се може приписати социоекономским и другим баријерама. У Сједињеним Америчким Државама је значајан део рака грлића материце дијагностикован у популацији жена које имају недовољну покривеност скринингом [107]. Такође, дијагностички и терапијски догађаји на основу скрининга могу изазвати и психолошке проблеме [17-19,108-111].

1.3.2.1.1.1.1. Збрињавање жена са позитивним резултатом Папаниколау теста

У складу са препорукама Водича добре клиничке праксе за Републику Србију [8], жене са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста се упућују на даље дијагностичке процедуре. Временски оквир за реализацију даљих дијагностичких процедура (колпоскопија/биопсија/ендоцервикална киретажа) је 4 до 6 недеља, у циљу правовременог збрињавања жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом.

Основни задатак колпоскопије је да идентификује Зону трансформације и одреди да ли је она нормална или абнормална [8]. Улога колпоскопије укључује дефинисање величине и проширености лезије, откривање захваћености ендocerвикса, као и присуство мултицентричних лезија. Колпоскопијом се одређује најтеже промењено место на епителу, одакле је потребно узети циљани биопсију. Биопсију грлића неопходно је узимати под колпоскопском контролом, са пољима која показују највећи степен сумњиве абнормалности. Ендocerвикална киретажа се спроводи у циљу откривања ендocerвикалних лезија које се не виде ни колпоскопски. Дефинитивна метода за дијагностику рака грлића материце је биопсија.

У Србији, колпоскопија се врло често обави током Папаниколау теста, мада то није преглед који је индикован нити обавезујући према протоколу скрининг програма [112].

Процес скрининга се завршава са препоруком на основу резултата Папаниколау теста.

1.3.2.1.1.1.2. Повлачење из учешћа у даљим дијагностичким процедурама

Пријем извештаја о абнормалном налазу Папаниколау теста код жена често доводи до повлачења из учешћа у даљем збрињавању и подвргавању дијагностичким процедурама [5,11,12].

Процењује се да се стопа непридржавања препорука о даљим дијагностичким процедурама креће од мање од 10% до више од 60% [12,13], са најнижом стопом код незапослених жена или жена са ниским приходима, као и међу млађим и мање образованим женама [14-16]. Могуће препреке у ефикасном скринингу рака грлића материце представљају страх од колпоскопије, страх од рака, лоша здравствена уверења (неверовање у важност

скрининга), недостатак новца, проблем транспорта или бригаа о деци [113,114]. Објашњења за непридржавање смерница за скрининг рака грлића материце и за повлачење из даљих дијагностичких процедура су вишеструка и обухватају трудноћу, ХИВ инфекцију, наркоманију, насиље у породици, коморбидитет, брачни статус, пушење, недостатак разумевања за резултате Папаниколау теста и ХПВ инфекције, и недостатак сарадње са здравственим особљем [115,116].

Повећавање обухвата скринингом циљне популације један од најзначајнијих предуслова за успешност организованог скрининга за рак грлића материце [8,56,61]. Следствено, одговарајуће збрињавање жена са абнормалним резултатима Папаниколау теста је неопходно за ефикасно смањење учесталости инвазивног рака грлића материце.

Поред индивидуалних карактеристика жена које утичу на придржавање препорука, од значаја могу да буду и особености здравственог система и фактори заједнице. Фактори заједнице укључују: забринутост пацијента због поверљивости резултата (посебно у руралним областима), недостатак свести о значају праћења, као и културална уверења [117]. Међутим, већина ових студија је реализована у развијеним земљама. Искуства жена које се подвргавају колпоскопији и другим дијагностичким процедурама у Србији су ограничена.

1.3.2.1.1.2.1. Могући разлози повлачења из даљих дијагностичких процедура

Недавне студије указале су да су главне препреке подвргавању колпоскопији: слаб ниво знања о важности Папаниколау теста и колпоскопске процедуре; недостатак свести о раку грлића материце као болести; страх од рака; асимптоматска природа болести; и трошкови транспорта [118]. Фактори који су промовисали приступање колпоскопији укључивали су породичну историју рака због искуства са смрћу; услуге колпоскопије које се налазе ближе клијентима; и социјалну подршку коју примају чланови породице [119].

Неповољна искуства током колпоскопије нису јаки предиктори придржавања процедура, али јесу степен дисплазије (шансе за придржавање колпоскопије код пацијената са тешком дисплазијом биле су 3,57 пута веће него код пацијената са нормалном цитологијом и 4,35 пута веће него код пацијената са умереном дисплазијом; $p = 0,005$) [120].

За жене, пријем позитивног резултата Папаниколау скрининг теста понекад доводи до повећаног стреса [121,122], страха од рака [123-125], забринутости за опште здравље [126], болних дијагностичких и терапијских процедура, забринутости због неплодности [126,127], страха за будуће потомство [125,127], осећања самоокривљавања и сексуалне кривице [126,128,129], као и до незадовољства подршком околине [128]. Неповољни скор за менталну компоненту квалитета живота и изражена анксиозност били су значајно чешћи након колпоскопије [129]. Такође, димензије спавања и сексуалне активности су имале значајно ниже вредности код жена са позитивном цервикалном цитологијом на основу колпоскопије у поређењу са општом популацијом [130].

Баријере придржавању препоручених даљих дијагностичких процедура укључују: недостатак знања о Папаниколау тесту и његове индикације, сматрајући да је тест непотребан или да од њега нема користи, или сматрајући да нису изложене ризику од развоја рака грлића материце [131]; страх од срамоте или бола, анксиозност и страх у вези са поступком, страх од непознатог или каква може бити дијагноза, страх од рака, неразумевање значења резултата или смисла теста, страх од смрти и страх од неспособности да се брину о себи или породици због лошег здравља [132,133], недостатак времена, трошкови прегледа, запосленост, жене које нису сексуално активне и оне без здравственог осигурања, жене без деце и млађе жене [133,134]. Мање је вероватно да ће жене у постменопаузи бити редовно прегледане, и неучествовање може бити резултат несигурности да ли је тест користан за њихову старосну групу [133]. Непридржавање препорученим процедурама је, такође, било негативно повезано са венчањем / кохабитацијом, непушењем и рађањем. Најчешћи разлози за одступање од процедуре били су: осећај здравља, и осећај нелагодности током гинеколошког прегледа.

Упркос значају колпоскопије и других дијагностичких процедура за жене са абнормалним резултатима Папаниколау скрининг теста, мало се зна о њиховим психолошким последицама. Један од разлога непридржавања праћења након абнормалног резултата Папаниколау теста је психолошки стрес [18]. Психолошки стрес се дефинише као стање емоционалне патње које карактеришу симптоми депресивности (нпр. туга, безнађе) и анксиозности (нпр. немир, осећај напетости) [19]. Упућивање на колпоскопију је повезано са значајним стресом и повећаном анксиозношћу [18,134].

Неколико студија је истраживало ефекте колпоскопије и других дијагностичких процедура на анксиозност и депресивност. У студији у Великој Британији (која је укључила 1.515 жена, старости од 20 до 59 година, после приближно 8 недеља од пријема налаза Папаниколау теста за цервикалну дискариозу ниског степена, а ради подвргавања колпоскопији) је забележен ниво забринутости због рака грлића материце, будуће плодности и општег здравља приликом укључивања у студију, као и после 12, 18, 24 и 30 месеци праћења [133]. У време укључивања у студију, 68% жена је било забринуто због рака грлића материце, а након 12 месеци је број опао на 28% [132]. Приликом регрутовања, 28% испитаница је било забринуто због секса, док је током праћења било 12–14%. Једна четвртина свих жена је била забринута због будуће плодности при регрутовању, 17% након 12 месеци. Приликом регрутовања, 69% жена је било забринуто због свог општег здравља, што је пало на 36% након 12 месеци и није се променило након тога.

У истој студији [133], насупротив томе што је забринутост специфична за скрининг значајно опала током времена, анксиозност је остала стабилна (20%) током времена. Ризик од бриге и анксиозности због рака грлића материце су били скоро двоструко већи код жена без приватног здравственог осигурања, док су млађе жене (<40 година) имале већи ризик за бригу због плодности.

Неколико студија у Шведској, Француској, Шпанији и Португалији је забележило да су разлози за непридржавање праћења након абнормалног Папаниколау теста били повећани ниво анксиозности и депресивности, али резултати нису конзистентни [19,135].

Иако је циљ овог истраживања био испитивање ефеката дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом, важно је нагласити да анксиозност и депресивност могу бити резултат самог скрининг програма *per se*.

Збрињавање и даље дијагностичке процедуре код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом могу представљати додатне окидаче за негативне психолошке ефекте [136].

Упркос вишедеценијској пракси масовног скрининга за рак грлића материце у већини развијених земаља, још увек се недовољно зна о учесталости анксиозности и депресивности пре и после дијагностичких процедура, као и предикторима тих ефеката дијагностичких процедура.

1.3.2.1.1.1.2.1.1. Анксиозност

Анксиозност је стање које карактерише осећање унутрашње узнемирености, уплашености, страха да ће се нешто страшно догодити, уз психомоторну напетост и унутрашњи немир [137,138].

Последњих година је неколико студија указало на високи ниво анксиозности код жена са абнормалним резултатом Папаниколау скрининг теста које морају да се подвргну дијагностичком испитивању колпоскопијом [139,140]. Недавни систематски преглед литературе сугерише да након колпоскопије и других дијагностичких процедура жене могу имати психолошке последице, а посебно анксиозност [136].

У једној од студија, које су анксиозност након колпоскопије мериле коришћењем Спилбергеровог упитника о анксиозности (*Spielberger, State-Trait Anxiety Inventory, STAI*) [19,141-148], нађено је да 60% жена има скор ≥ 35 , што дефинише анксиозност [143], док је друга студија забележила да 18% жена има високу анксиозност (скор > 44) [149]. У једној студији у Великој Британији [121], применом упитника „Болничка скала анксиозности и депресивности” (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*), утврђено је да је преваленција постколпоскопске анксиозности (скор од 11 или више према субскали анксиозности, тј. *HADS anxiety subscale*) била мања (7,9%) од преваленције анксиозности пре колпоскопије (23,7%). Такође, у већини других студија утврђена је нижа анксиозност након колпоскопије него пре колпоскопије, а значајна разлика била је присутна у неким од њих [19,121,133]. Само мали број студија је забележио да се ниво анксиозности није променио пре или после колпоскопије [145]. Међутим, подаци о учесталости анксиозности се морају поредити са опрезношћу, пошто се неке разлике морају приписати значајној хетерогености студија, разликама у примењеној методологији, процени исхода, док је само мањи број студија укључио учеснице организованог скрининг програма.

Неке студије су показале да су предиктори анксиозности пре спровођења колпоскопије били страх, укључујући страх од самог колпоскопског прегледа [150-152], очекивање бола [153] и страх од малигне болести [154-156]. Други фактори ризика за анксиозност пре колпоскопије су били: самачки живот, анксиозна личност [153,157], лична анамнеза за депресивност, перцепција дугог чекања и незадовољства информацијама пре колпоскопије [150].

Међутим, само неколико студија је испитивало предикторе анксиозности након колпоскопије, и сходно томе, много мање се зна о факторима ризика за настанак анксиозности после урађење колпоскопије. Једна студија је показала да су суочавање са емоцијама, негативни животни догађаји и недостатак социјалне подршке повезани са већим нивоом анксиозности након колпоскопије [158]. Недавна студија, којом је обухваћено 728 жена са абнормалном цервикалном цитологијом ниског степена, је указала да су предиктори значајне анксиозности после колпоскопског прегледа млађи узраст (<40 година), и забринутост због рака [18].

Према резултатима других студија, нижи социо-економски статус је био повезан са вишим нивоима анксиозности после колпоскопије [159], док су негативни психосексуални ефекти били израженији код жена у постменопаузи него жена у пременопаузи (14). Мада у већини студија постоји опадање анксиозности после колпоскопије, резултати студија нису били конзистентни [131,159]. Неке студије указују на пораст анксиозности, а дужина трајања неповољних психолошких ефеката није довољно позната.

У студији у Масачусетсу [160], у популацији Латиноамериканки са абнормалном цитологијом, за већину жена није колпоскопија била стресогена као сама процедура, већ су ризик од рака и ризик од умирања били највећи извори узнемирености. У тој студији је код 16,9% жена забележена депресивност, а код 8,4% анксиозност, без обзира да ли су пре колпоскопије имале анксиозност или депресивност.

1.3.2.1.1.1.2. Депресивност

Депресивност се дефинише као когнитивна тријада: негативно виђење себе, негативно виђење света, негативно виђење будућности [138]. Депресивност је синдром (скуп симптома) који укључује емоције (као што су интензивна туга, очај, беспомоћност, безнадежност, анхедонија, смањена концентрација и пажња, итд) и телесне симптоме (несаница или хиперсомнија, губитак сексуалних жеља, умор, смањени апетит, главобоље итд).

Учесталост депресивности после колпоскопије се кретала од 7% до 22% [121,143,144]. Резултати већине студија су показали да је депресивност била нижа после колпоскопије [136,159,144]. У студији у Великој Британији [121], применом упитника „Болничка скала анксиозности и депресивности” (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*), утврђено је да је преваленција постколпоскопске депресивности (скор од 8 или више према субскали депресивности, тј. *HADS depression subscale*) била мања (6,6%) после колпоскопије него пре колпоскопије (7,9%). Двогодишња студија праћења депресивности код жена упућених на колпоскопију након абнормалног бриса грлића материце у организованом скринингу у Шведској је показала да се ниво депресивности смањује током времена [19].

Жене са ХИВ инфекцијом показале су значајно већу оцену домена општег здравственог упитника (*The General Health Questionnaire, GHQ-28*) који указује на већу депресивност ($p = 0,004$), иако мали број испитаница у овој студији захтева опрез у интерпретацији података и даље испитивање да би се проценио утицај инфекције ХИВ-ом и/или стреса због упућивања на колпоскопију [161].

Неки аутори су испитивали утицај нивоа знања и информисаности жена на ниво анксиозности и депресивности. Резултати ових студија нису конзистентни. Истраживање у Холандији није показало статистички значајну разлику у психолошком дистресу жена које су добиле додатне едукативне информације у односу на жене које су добиле стандардни сет информација, иако су жене у групи без додатних информација имале виши ниво анксиозности и депресивности [162].

Већина студија је реализована у развијеним земљама, док искуства из земаља са ограниченим ресурсима недостају или нису довољна у контексту оптерећења које рак грлића материце представља у овим популацијама. У циљу побољшања тока болести, даља истраживања предиктора анксиозности и депресивности пре и после колпоскопије и других дијагностичких процедура су од великог значаја за жене са позитивним Папаниколау тестом.

1.3.3. Терцијарна превенција

Терцијарна превенција подразумева пружање куративне и палијативне бриге, с циљем смањења морталитета од рака грлића материце, ублажавања патње и побољшања квалитета живота жена са потенцијално терминалном болешћу.

Познато је да је преживљавање рака грлића материце боље код болесника код којих је дијагноза постављена у раној, локализованој фази болести, него код болесника код којих је болест откривена касније, у унапредовалом стадијуму. Када се открије у раној фази, инвазивни рак грлића материце је један од најуспешније третираних карцинома. Уз правовремену дијагнозу и оптимално лечење, стопа петогодишњег преживљавања износи 95-98% код локализоване фази болести а у унапредовалој фази болести износи 5-10% [98,104]. Укупна стопа петогодишњег преживљавања креће се од 49% у Колумбији до 77% у Јужној Кореји и 78% у Костарики, иако је између 60% и 70% у већини земаља [104].

У Србији, последњих година, са имплементацијом организованог скрининга за рак грлића материце велики број жена које учествују у скринингу за рак грлића материце пролази процедуре збрињавања након позитивног Папаниколау скрининг теста [61,95]. С обзиром да се милиони жена у свету сваке године подвргавају дијагностичким поступцима, данас су потребна истраживања која ће утврдити који негативни психолошки ефекти су повезани са овим процедурама и како се могу избећи. У свету је реализован мали број студија о утицају дијагностичких поступака на анксиозност и депресивност код жена након добијања позитивног резултата скрининг теста за рак грлића материце. У нашој средини, где реализација организованог скрининга представља изазов у пракси, постоји потреба за стандардизованим приступом испитивању анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом за рак грлића материце.

Превенција рака грлића материце, као крајњи циљ скрининга, корисна је само ако су жене са позитивним Папаниколау тестом на одговарајући начин даље клинички испитиване и лечене [56]. Међутим, уколико жене са позитивним Папаниколау скрининг тестом не учествују у даљим дијагностичким процедурама, то ће резултирати смањењем ефективности скрининга и повећању трошкова лечења [56,61].

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Главни циљ је био да се испита учесталост јављања и да се идентификују предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких поступака.

2.1. Циљеви студије су били:

- 1) Одређивање учесталости јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура;
- 2) Испитивање постојања разлика у учесталости јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура;
- 3) Идентификовање позитивних и негативних независних предиктора анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура;
- 4) Формирање предиктивних модела применом вештачких неуронских мрежа и њима идентификовање фактора анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура.

2.2. Хипотезе студије су биле:

- 1) Учесталост јављања анксиозности је већа после него пре дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом;
- 2) Најчешћи предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура су млађи узраст, нижи ниво образовања, стално место боравка на селу, незапосленост, жене без партнера, нерађање, абортус, коришћење оралних контрацептива, ранији почетак сексуалних односа и већи број сексуалних партнера, пушење цигарета и конзумирање алкохола, позитивна лична и породична историја за малигне туморе, недовољна информисаност о скринингу за рак грлића материце.

3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА

3.1. Дизајн студије

Истраживање је реализовано по типу епидемиолошке аналитичке опсервационе студије о факторима повезаним са анксиозношћу и депресивношћу у кохорти жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура. У оквиру панел студије су спроведене две студије пресека.

3.2. Место и време истраживања

Студија је реализована у Клиничком центру Крагујевац, једној од четири здравствене установе у земљи која пружа терцијарну здравствену заштиту. Клинички центар Крагујевац је једна од главних здравствених установа одговорних за спровођење националног програма скрининга рака грлића материце у Крагујевцу [61].

Дом здравља Крагујевац иницира, организује и спроводи Национални програм скрининга за рак грлића материце на територији општине коју покрива [61]. Програм скрининга рака грлића материце је интегрисан у постојећи систем здравствене заштите у Србији и бесплатан је. Скрининг на рак грлића материце заснован је на цитолошком прегледу бриса цервикса (Папаниколау тесту). Резултат скрининг теста саопштава изабрани лекар (гинеколог).

Жене које су, у оквиру организованог скрининга, имале позитиван цервикални брис, биле су усмерене, у року од четири до шест недеља, на додатне дијагностичке процедуре на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра Крагујевац (где се спроводи консултативна колпоскопија/биопсија/ендоцервикална киретажа). Истраживање је спроведено у 2017. години.

3.3. Студијска популација

Истраживање је укључило жене са позитивним Папаниколау скрининг тестом код којих су дијагностички поступци спроведени на Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу током 2017. године. Испитанице су анкетирани у погледу анксиозности и депресивности непосредно пре спровођења дијагностичких поступака и 2-4 недеље од спроведених дијагностичких поступака, односно пре пријема резултата дијагностичких поступака.

3.4. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена на основу података мултицентричне студије која је проучавала психосоцијални статус жена са позитивним налазом скрининг теста за рак грлића материце и то применом *Fleiss*-ове формуле са корекцијом континуитета за одређивање величине узорка и снаге студије за немечоване кохортне студије и студије пресека:

$$N_{Fleiss-cc} = \frac{N_{Fleiss}}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{N_{Fleiss} r |p_2 - p_1|}} \right]$$

где је:

$$N_{Fleiss} = \frac{[z_{\alpha/2} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{r(p_1 - p_2)^2};$$

r – однос испитаница са позитивним налазом скрининг теста за рак грлића материце пре и после дијагностичких поступака;

p_2 – пропорција жена са позитивним налазом скрининг теста за рак грлића материце са *HADS* скором ≥ 8 на субдомену депресивности пре дијагностичких поступака;

p_1 – пропорција жена са позитивним налазом скрининг теста за рак грлића материце са *HADS* скором ≥ 8 на субдомену депресивности после дијагностичких поступака;

$z_{\alpha/2}$ – z вредност за двосмерни тест са нивоом значајности од 0,05 и 95% интервалом поузданости (α =грешка првог типа);

$$p = \frac{p_1 + rp_2}{r+1};$$

z_{β} – z вредност за тестирање базирано на вероватноћи грешке другог типа β .

Према резултатима студије *Sharp* и коаутора, заступљеност депресивности према *HADS* скали (скор ≥ 8 на субскали депресивности - *HADS depression subscale*) код жена које су имале позитивни налаз скрининг теста за рак грлића материце износила је 1,9% пре дијагностичких поступака и 16,0% након дијагностичких поступака [121]. Применом *Fleiss*-ове формуле са корекцијом континуитета уз двосмерно тестирање и вероватноћу грешке првог типа α од 0,05 и жељену снагу студије од 95% (вероватноћа грешке другог типа $\beta=0,05$), утврђено је да је неопходан минималан узорак од 236 испитаница. Због могућих грешака у попуњавању упитника, планирано је да минимални узорак буде увећан за 10%. Прорачун величине узорка је изведен коришћењем софтвера *Epi Info Version 7.2.0.1, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*.

Прорачун величине узорка

Ниво двостране значајности (1-alpha):	95
Снага студије (1-beta):	95
Процент жена са посматраним исходом пре дијагностичких поступака:	1,9
Процент жена са посматраним исходом после дијагностичких поступака:	16
<i>Odds Ratio</i> :	9,8
<i>Fleiss with CC</i>	
Величина узорка – после дијагностичких поступака	118
Величина узорка – пре дијагностичких поступака	118
Укупна величина узорка:	236

3.5. Узорак популације

Узорак су чиниле све узастопне испитанице узраста 20-65 година код којих је, због позитивног резултата Папаниколау скрининг теста, лекар специјалиста гинекологије обавио дијагностичке процедуре на Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу. Све процедуре су реализоване према критеријумима наведеним у смерницама националног водича добре праксе за дијагностиковање и лечење рака грлића материце у Србији. За испитанице у нашој студији су приложени и резултати хистолошког прегледа (који је спроведен у Служби за патолошку анатомску дијагностику Клиничког центра у Крагујевцу).

У студију су укључене само оне испитанице које су дале добровољни, информисани писани пристанак за учешће у студији.

Критеријуми за укључивање испитаница у студију су били: пријем позитивног резултата Папаниколау теста и подвргавање дијагностичким поступцима на Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу, узраст од 20 до 65 година, добровољни пристанак за учешће у студији и одсуство критеријума за искључивање.

Критеријуми за искључивање испитаница из студије су били: постојање претходног рака грлића материце или интервенције на грлићу материце, узраст испод 20 и преко 65 година, гравидитет или трудноћа која је настала током извођења студије, присуство психијатријских болести, постојање обољења репродуктивних органа чије је лечење било у току извођења студије, одбијање учешћа у истраживању или постојање било којег другог објективног разлога који спречава или отежава учешће у студији.

3.6. Инструменти истраживања

Уз епидемиолошки упитник (упитник о социјално-демографским карактеристикама, навикама, репродуктивним карактеристикама, личној и породичној здравственој историји, итд), у истраживању су примењени следећи **мерни инструменти**:

- Специфични упитник за процену психолошког дистреса код испитаница у скринингу за рак грлића материце: „Психолошки дистрес код цервикалне дисплазије” (енгл. *Cervical Dysplasia Distress Questionnaire, CDDQ*) [163];

- Упитник за процену депресивности: „Скала депресивности Центра за епидемиолошке студије” (енгл. *The Center for Epidemiologic Studies Depression scale, CES-D*) [164];
- Упитник за процену анксиозности и депресивности: „Болничка скала анксиозности и депресивности” (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) [165];
- Специфични упитник за психосоцијални статус испитаница у скринингу за рак грлића материце примењен у студији „Испитивање управљања граничним и другим абнормалностима цервикалног бриса ниског степена, ТОМБОЛА”, (енгл. *Trial of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal Smears, TOMBOLA*), тј. специфична скала „Специфична мера процеса и исхода” (енгл. *Process and Outcome Specific Measure, POSM*) [166].

3.6.1. Упитници

3.6.1.1. Епидемиолошки упитник

У циљу прикупљања података о социодемографским карактеристикама и навикама, репродуктивним карактеристикама, личној и породичној анамнези жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом, конструисан је јединствен општи епидемиолошки упитник за потребе овог истраживања. Упитник су попуњавале саме испитанице, а попуњавање је спроведено у амбуланти Гинеколошко-акушерске клинике Клиничког центра у Крагујевцу.

Социо-демографски упитник и упитник о начину живота укључили су податке о узрасту (године: $\leq 30/31-40/41-50/51-60/\geq 61$), месту рођења (село/град), месту становања (село/град), занимању (у време анкетања, а за пензионере у време одласка у пензију: домаћица/пољопривредник/радник/службеник/стручњак), школској спреми (непотпуна осмогодишња школа/осмогодишња школа/средња школа/виша школа/факултет), дужини школовања (≤ 8 година/ >8 година), брачном стању (неудата/удата/разведена, удовица, или дихотомизирано: са партнером/без партнера), менархи (узраст прве менструације: ≤ 13 година / ≥ 14 година; менструационом циклусу (регуларан/нерегуларан; редовност; болност; обилност;), последњеј менструацији (узраст: ≤ 55 година/ ≥ 56 година), менопаузи, трудноћи (број трудноћа, узраст прве

трудноће), броју абортуса (спонтаних/намерних), броју деце, употреби оралних контрацептива (узраст отпочињања употребе, трајање употребе, са прекидина/без прекида), карактеристикама сексуалног живота (узраст првог сексуалног односа, број партнера), употреби дувана (узраст отпочињања пушења, број цигарета дневно, прекид пушења; учеснице су сматране пушачима ако су редовно пушиле барем једну цигарету дневно током једне године; учеснице су класификоване као тренутни пушачи ако су пушиле барем једну цигарету сваког дана током последњих 12 месеци, а као бивши пушачи ако је прошло најмање годину дана од престанка пушења) и алкохола (узраст отпочињања конзумирања, учесталост и количина конзумирања), породичној здравственој историји (за рак грлића материце, друге гинеколошке малигне туморе и остале малигне туморе) код четири степена сродства (I степен сродства укључује родитеље, децу, браћу и сестре; II степен сродства укључује бабе и деде и унуке; III степен сродства укључује тетке и стричеве; IV степен сродства укључује сестре и браћу од стрица и тетке), личној здравственој историји (полне болести: ХПВ инфекцију/хламидијазу/ гонореју/сифилис, хроничне болести, туморе, депресивност, анксиозност), употреби лекова за смирење, бављењу спортом и рекреацијом.

Антропометријска мерења (тежина и висина) учесница вршена су стандардним инструментима и техникама, а степен гојазности је процењен на основу индекса телесне масе – БМИ ($\text{кг}/\text{м}^2$), при чему је БМИ $<25,0$ категорисао жене са недовољном и нормалном телесном тежином, а прекомерну тежину и гојазност уколико је БМИ $\geq 25,0$. Такође, упитник је садржавао и питања која се односе на поремећаје у вези са медицинским поступцима (болони/крварење/појачана секреција након последњег Папаниколау теста и колпоскопије).

3.6.1.2. Упитник „Психолошки дистрес код цервикалне дисплазије”

Овај упитник је специфични упитник за самопроцену психолошког дистреса код испитаница са позитивним Папаниколау брисом у претходној години (у даљем тексту: упитник *CDDQ*) [163]. Упитник има 23 питања и 4 домена: домени „Напетост и нелагодност” (са 6 ставки) и „Непријатност” (са 2 ставке) мере психолошки дистрес повезан са медицинским

процедурама (колпоскопијом), и домени који мере дистрес повезан са последицама пријема абнормалног резултата Папаниколау бриса: „Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице” (са 9 ставки) и „Забринутост за здравствене последице” (са 6 ставки). Сва питања у оквиру домена су дата на четвороостепеној Ликертовој скали, са опцијама одговора од 1 („уопште не”), 2 („помало”), 3 („умерено”), и 4 („врло много”) [163]. Укупни резултат је добијен као просечни резултат свих ставки, са вишом оценом која означава виши ниво психолошког дистреса.

Психолошки дистрес се дефинише као стање емоционалне патње које карактеришу симптоми депресивности (нпр. туга, безнађе) и анксиозности (нпр. немир, осећај напетости) [137]. Главна ограничења неких од претходних студија које су спроведене са циљем процене психолошког дистреса код жена са абнормалним резултатима Папаниколау теста укључују употребу општих здравствених упитника, невалидираних упитника или малих узорака у студији [167]. До сада је развијено само неколико специфичних упитника за процену психолошког дистреса код жена са абнормалним резултатима скрининга рака грлића материце: упитник „Психосоцијални ефекти абнормалног резултата Папаниколау бриса” (енгл. *Psychosocial Effects of Abnormal Pap Smears Questionnaire, PEAPS-Q*) [168], упитник „Психолошки дистрес код цервикалне дисплазије” [163], упитник „Специфична мера процеса исхода” (енгл. *Process Outcome Specific Measure, POSM*) [166]. Имајући у виду да је *POSM* упитник који је коришћен у истраживањима код жена са граничним и другим *low-grade* абнормалним цервикалним размазима и узимајући у обзир да програм скрининга у Србији предвиђа да жене са абнормалним Папаниколау налазима буду упућене на даље процедуре (колпоскопија, итд), *CDDQ* је била одговарајућа скала за процену психолошког стреса.

Shinn и сарадници [163] развили су *CDDQ* као инструмент за мерење перцепције медицинских процедура и дистреса код жена са позитивним тестовима за рак грлића материце у Сједињеним Америчким Државама 2004. године. Основа за развој *CDDQ*-а је *PEAPS-Q*, скала развијена 1995. године од стране *Bennetts* и сарадника [168] за мерење психосоцијалних поремећаја код жена које су подвргнуте праћењу након абнормалног резултата Папаниколау теста у Аустралији. *PEAPS-Q* се састоји од 14 ставки и 4 фактора (искуство медицинских

процедура, веровања/осећања о абнормалности грлића материце и промене у перцепцији себе, брига о инфективности и утицај на сексуалне односе). Упитник *PEAPS-Q* је валидирана скала, са добром унутрашњом конзистенцијом ($\alpha = 0,84$) и високом тест-ретест поузданошћу ($r = 0,88$) [168]. Да би била разумљивија за жене у Америци и Канади, *Shinn* и сарадници [163] значајно су модификовали *PEAPS-Q* упитник и касније развили скалу *CDDQ* кроз 3 фазе са 3 одвојена узорка који се састоје од 661 жена које су подвргнуте колпоскопији након абнормалног налаза Папаниколау теста: фаза I (*PEAPS-Q* је примењен код 253 пацијенткиња након колпоскопије, и генерисано је 20 нових ставки), фаза II (модификовани *PEAPS-Q* је примењен на новом узорку од 89 пацијенткиња које су подвргнуте колпоскопији, при чему су 2 нове ставке одбачене јер их пацијенти нису добро разумевали), и фаза III (модификована питања су примењена на новом узорку од 319 пацијенткиња које су подвргнуте колпоскопији, и није било даље забринутости око интерпретабилности *CDDQ* ставки). Коначно, *CDDQ* скала садржи 23 ставке (11 ставки је остало од *PEAPS-Q* скале, док је додато 12 нових ставки) које су подељене у 2 скупа: узнемиреност током медицинских поступака (резултирајући у 2 фактора: „Напетост и нелагодност” и „Непријатност”), и дистрес (које резултирају 2 фактора: „Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице” и „Забринутост за здравствене последице”). Оригинална студија је утврдила четворо-факторску структуру *CDDQ* скале, све подскеле су имале добру унутрашњу конзистенцију (у распону од 0,76 до 0,90) и показале су добру конкурентну валидност са другом валидираним мерама дистреса (скалом *CESD*, итд) [163].

Према доступној литератури, у оквиру овог истраживања спроведена је прва студија валидације *CDDQ* скале на српском језику [169]. Српска верзија *CDDQ* скале, на узорку испитаница које су учествовале у организованом скринингу рака грлића материце, је показала добру унутрашњу конзистенцију за све субскеле *CDDQ* („Напетост и нелагодност”: Кронбахов $\alpha = 0,844$; „Непријатност”: $\alpha = 0,864$; „Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице”: $\alpha = 0,867$; и „Забринутост за здравствене последице”: $\alpha = 0,913$) [163]. Испитивањем тест-ретест поузданости показано је да су коефицијенти корелације (између 0,805 и 0,983) били значајни на нивоу 0,01 за све *CDDQ* субскеле. Факторска анализа (*Principal Axis Factoring with Direct Oblimin rotation*) утврдила је четири главне компоненте које објашњавају 55,0% варијансе. Могућа објашњења за уочене разлике између српске и оригиналне америчке студије валидације

CDDQ скале укључују разлике у демографским карактеристикама учесница према старости, нивоу образовања, брачном статусу, итд.

Неколико студија је испитивало психометријске карактеристике *CDDQ* скале на енглеском језику, али само за одабране субскеле: код жена са ниским примањима и жена припадница мањина које су имале абнормалан резултат Папаниколау теста – 2 субскеле [12], код *Appalachian* жена – 2 субскеле [170], у студији која је процењивала знање о цервикалној дисплазији и хуманом папилома вирусу – 2 субскеле [171]. У доступној литератури нема података о психометријским својствима немачке верзије *CDDQ* скале, у студији код жена којима је дијагностикована преканцерозна генитална лезија повезана са хуманим папилома вирусом [172].

Нажалост, *CDDQ* скала има ограничену примену у истраживањима зато што мери домене дистреса који се доживљавају подвргавањем колпоскопији или гинеколошком прегледу, тако да је њена применљивост код жена које се подвргавају различитим врстама праћења након пријема абнормалног налаза Папаниколау теста (као што је цитолошки надзор само), непозната [173].

3.6.1.3. Упитник за процену депресивности *CES-D*

Упитник *CES-D* представља скрининг тест за идентификацију особа које су у ризику од депресивности [164]. Упитник *CES-D* није дијагностички тест [164]. *CES-D* је скала самопроцене симптома депресивности, који су груписани у 4 домена: „Соматске тегобе” (са 7 питања), „Позитивни афекат” (са 4 питања), „Негативни афекат” (са 7 питања) и „Интерперсонални односи” (са 2 питања). Упитник *CES-D* садржи 20 питања/тврдњи који се односе на учесталост симптома депресивности током протекле недеље, са одговорима од 0 до 3 (0: „ретко или уопште не, тј. мање од 1 дана”; 1: „понекад, тј. 1-2 дана”; 2: „повремено, тј. 3-4 дана”; 3: „већином или стално, тј. 5-7 дана”). Тврдње 4, 8, 12 и 16 су обрнуто формулисане и

њихове резултате треба рекодирати пре сумирања. Укупни могући скор се креће од 0 до 60. За епидемиолошка истраживања препоручује се једноставна укупна оцена као процена степена присуства депресивних симптома. Већи скор означава присуство више депресивних симптома. Скор од 16 или више се сматра индикативним (клинички значајним) за депресивност: испитаници имају ниско оптерећење депресивним симптомима уколико имају скор $CES-D < 16$, док испитаници имају високо оптерећење депресивним симптомима уколико имају скор $CES-D \geq 16$.

Домени $CES-D$ скале укључују следеће: домен „Соматске тегобе” (сметња, слаб апетит, слабија концентрација, напор, немиран сан, слабија комуникативност, слаба покретљивост), „Позитивни афекат” (доброта, надања у будућност, срећа, уживање у животу), „Негативни афекат” (меланхолија, потиштеност, промашеност, престашеност, усамљеност, плачљивост, туга) и „Интерперсонални односи” (нељубазност околине, невољеност).

Radloff [164], у оригиналној студији валидације која је спроведена у три групе опште популације, извештава о задовољавајућој валидности и врло високој унутрашњој поузданости. Евалуација валидности је конзистентно утврђивала структуру од четири фактора, који су заједно чинили укупно 48% варијансе. Мета-анализа факторске структуре $CES-D$ упитника коришћених у врло различитим популацијским групама указује на високу постојаност четворо-факторске структуре, који су чинили просечно 51% варијансе [174]. Према резултатима нашег истраживања, потврђена је четворо-факторска структура $CES-D$ упитника, која објашњава 62,0% варијансе [175].

Radloff [164] извештава о врло високој унутрашњој поузданости са Кронбах алфа коефицијентом од 0,84 до 0,85 у узорку опште популације и 0,90 у клиничкој популацији. До сада, $CES-D$ упитник је имао релативно малу варијабилност у студијама поузданости. Процене поузданости у нашој студији [155] су у складу са *Cronbach's alpha* коефицијентом за укупну скалу у другим студијама, и кретале су се од 0,76 до 0,94 [163,176,177]. У узорку жена које су имале абнормални Папаниколау тест, скала $CES-D$ показала је високу унутрашњу конзистенцију (у распону од 0,865 код жена у нашој студији до 0,90 код жена које су регрутоване у четири клиничка центра у Хјустону, Тексас) [171].

Подскала “Интерперсонални односи” обухватила је два питања (15 и 19). Разлози ниске унутрашње поузданости ове подскеале свакако могу бити веома мали број ставки (2) и величина валидацијског узорка, али и културалне везе између оптерећења депресивним симптомима и скрининга рака грлића материце у нашој популацији [175]. Захваљујући вредностима *the mean inter-item correlation* од 0,243, као и Каисер-Мејер-Олкиновој мери репрезентативности (енгл. *Kaiser-Meyer-Olkin measure of representativity*) од 0,881, *CES-D* скала је имала задовољавајућу поузданост у наших испитаница.

Могућа објашњења о мањим неслагањима одређених резултата студија ваљаности и поузданости *CES-D* скале укључују разлике у посматраним популацијама према полу, старости, нивоу образовања, занимању, навикама, клиничком / не-клиничком узорку, коморбидитету, депресији у медицинској историји, методологији истраживања.

Скала *CES-D* је често коришћена за процену депресивних симптома у бројним популационим студијама, као и у различитим популацијама болесника [178]. Неке од студија су указале да је учесталост депресивност била значајно већа код пацијенткиња са гинеколошким малигним туморима и/или другим малигним туморима у поређењу са здравом популацијом жена [179]. Недавни систематски преглед литературе [180] је указао да *CES-D* скала има задовољавајуће психометријске карактеристике у поређењу са постојећим скалама за скрининг емоционалног стреса код пацијената оболелих од рака. Поред тога, *CES-D* скала је прихваћена као валидан и поуздан инструмент за процену депресивних симптома код жена без историје рака [181]. *CES-D* се широко користи за процену депресивних симптома, али је свега неколико студија спроведено да би се проценила корисност ове скале код жена које су подвргнуте скринингу за рак грлића материце.

3.6.1.4. Упитник за процену анксиозности и депресивности *HADS*

HADS је скала самопроцене која се користи као метода скрининга за откривање симптома и процену степена депресивности и анксиозности у медицинским установама, примарној пракси и општој популацији (*Zigmond AS & Snaith RP, 1983*) [165]. *HADS* је скала од

четрнаест питања: седам се односи на анксиозност, а седам на депресивност. *HADS* упитник је креиран као инструмент за самооцењивање, за идентификацију и квантификацију анксиозности (*HADS-A*) и депресивности (*HADS-D*) у болничкој амбуланти. *HADS* није дијагностичко средство, већ скрининг за идентификацију и квантификацију случајева (могуће и вероватне) анксиозности и депресивности током последње недеље. Применом овог упитника, од испитаница се тражи да наведу ниво слагања са сваком ставком/тврдњом, која је бодована на Ликертовој 4-степенској скали од 0 до 3, како би се најбоље описало колико су се често осећале на одређени начин. Анксиозност и депресивност се одређују посебно. Скала *HADS* се бодује са укупним резултатом у распону од 0 до 21 за сваку субскалу: укупни резултат се категоризује као „не-случајеви” или „нормални ниво анксиозности/депресивности” (скор 0-7), „сумњиви случајеви” или „гранични случајеви” (скор 8-10) и „случајеви” или „абнормални” (скор 11-21). Током конструкције скале, аутори [165] су утврдили високу поузданост овог инструмента, како за детекцију клинички значајне анксиозности и депресивности тако и, понављањем примене овог инструмента, за детекцију напредовања поремећаја.

HADS је до сада широко коришћен у процени анксиозности и депресивности и у пацијената и у општој популацији [182,183], али је било само неколико студија које су укључивале жене са абнормалним резултатима Папаниколау скрининг теста.

Бројне студије су потврдиле двофакторску структуру *HADS* из оригиналне студије, али резултати нису били конзистентни [184]. Неке студије су указале на *HADS* структуру једног, три и четири фактора [185,186].

Наши резултати о доброј поузданости *HADS* скале и подскала су конзистентни са налазима у другим студијама које су спроведене у различитим популацијама: у групи пацијената [187,188], у општој популацији [189], као и у полазника скрининга [190].

Скала *HADS* показала је добру поузданост код жена са абнормалним Папаниколау тестом (0,83 и 0,79 за субскале анксиозности и депресивности), као и код жена са абнормалностима цервикалног бриса ниског степена откривене на рутинској цитологији [166].

За потребе овог истраживања, поред оригиналног скорa, спроведена је и дихотома класификације испитаница: резултат од 8 или више у *HADS* субскалама указује на повишене нивое анксиозности и/или депресивности, а резултат мање од 8 указује на ниске нивое анксиозности и/или депресивности. Систематски преглед литературе *Bjelland* и сарадника [184]

је показао да је у већини студија постигнут оптимални баланс између осетљивости и специфичности када је случај дефинисан резултатом од 8 или више на *HADS-A* и *HADS-D*: за анксиозност, резултат од 8 или више имао је осетљивост од 0,9 и специфичност од 0,78, а оцена 8 за депресивност је имала осетљивост од 0,83 и специфичност од 0,79.

3.6.1.5. Специфична скала „Специфична мера процеса и исхода” (енгл. *Process and Outcome Specific Measure, POSM*)

Специфични упитник за психосоцијални статус испитаница у скринингу за рак грлића материце конструисан је у оквиру студије *TOMBOLA*, у контексту процене психосоцијалних утицаја пријема позитивног резултата скрининг теста за рак грлића материце, тј. пријема резултата са граничним и другим абнормалностима цервикалног бриса ниског степена [166]. Целокупни упитник коришћен у студији *TOMBOLA* садржи и питања о надзору током скрининга, тако да није примењен у целости у овом истраживању. У овој студији је примењен упитник „Специфична мера процеса и исхода” (енгл. *Process and Outcome Specific Measure, POSM*), који је креиран у студији *TOMBOLA* [166].

Поред креирања новог упитника, у студији *TOMBOLA* су коришћени и раније валидирани упитници, укључујући *HADS* скалу и упитнике *EuroQoL EQ-5D-3L* и „Вишедимензионални здравствени локус контролне скале” (енгл. *The Multi-dimensional Health Locus of Control Scale, MHLCS*) [166]. У циљу идентификације и процене свих могућих психосоцијалних утицаја пријема позитивног резултата скрининг теста за рак грлића материце, креирана је у оквиру студије *TOMBOLA* специфична скала „Специфична мера процеса и исхода” (енгл. *Process and Outcome Specific Measure, POSM*) [166].

Упитник *POSM* је кратак и једноставан за употребу. Садржи 14 питања која се односе на: информисаност о сопственом абнормалном резултату Папаниколау бриса (2 питања); сопствено здравље (5 питања за забринутост - за здравље, рак, следећи тест, секс и будућу плодност; 1 питање за одлагање трудноће; 2 питања о сексуалном животу); 3 питања о цервикалном скринингу (уверења о скринингу грлића материце, будуће намере за скрининг и уочени ризик

од развоја рака грлића материце); 1 питање - задовољство подршком. Питања су имала између пет и седам опција одговора на Ликертовој скали. Одговори су се кретали од „У потпуности се слажем” до „У потпуности се не слажем” за већину питања; од „Веома на боље” до „Веома на горе” за два питања која се односе на промену; и од „Веома ниже од просека” до „Веома више од просека” за опажено питање ризика. Поред тога, постојала су два филтер питања везана за намеру да имају децу и сексуалне активности, што женама омогућава да прескачу питања која нису релевантна за њих. Питања се односе на период између пријема абнормалног резултата и попуњавања упитника. Бодовањем су добијени скорови, тако да је високи скор означавао већи психосоцијално оптерећење. Пошто се број опција одговора разликовао између *POSM* ставки, резултати су стандардизовани. За свако питање, категорије одговора дале су сирови резултат, у распону од 1 до 6 (1 до 7 за једно питање које је имало централну неутралну опцију одговора). Сирови резултат за свако питање је помножен са 100 и подељен са максималним могућим сировим резултатом за то питање. Да би се добили факторски резултати, стандардизовани резултати за питања укључена у тај фактор су сабрани и подељени са бројем ставки унутар фактора. Следствено, резултати за сваки од фактора били су од 100. Да би добили скор за фактор, испитанице су морале да одговоре на сва питања која формирају тај фактор. Два филтер питања укључена у упитник су искључена из анализа. Према ауторима упитника [166], унутрашња конзистентност *POSM* упитника износила је 0,73 и оцењена је прихватљивом (мерена *Cronbach*-овим стандардизованим алфа коефицијентом, користећи случајеве у којима није било недостајућих података).

Недавни резултати валидације *POSM* упитника [191], применом експлораторне факторске анализе, извештавају о екстракцији 2 фактора: Фактор 1, који садржи четири честице повезане са забринутошћу; и Фактор 2 који садржи три честице који се односе на задовољство информацијама, подршку и промене у начину на који се жене осећају према себи. Фактор 1 имао је добру поузданост (Кронбахов алфа = 0,769), али је поузданост фактора 2 била слабија (0,482). Подаци прикупљени у четири наредне временске тачке испитивања показали су да је факторска структура *POSM* упитника током времена стабилна.

У нашем истраживању, факторска анализа *POSM* упитника је потврдила двофакторску структуру упитника, при чему су коефицијент интерне поузданости износио 0,565 за целу скалу, док је за подскалу 1 износио 0,662 и за подскалу 2 је био 0,574.

Примењеним упитницима је извршена класификација нивоа анксиозности и депресивности жена са позитивним Папаниколау тестом пре и после (2-4 недеље) спроведених дијагностичких поступака. Ниједан од примењених упитника није био део рутинског испитивања, и ни на који начин није утицао на ток и исход дијагностичких процедура. За коришћење упитника је прибављена сагласност директно од актуелних власника лиценци, и обављена лингвистичка адаптација, валидација и стандардизација.

3.6.2. Културолошка адаптација и валидација упитника

Превођење и културолошка адаптација оригиналних упитника са енглеског језика на српски језик извршена је према међународно прихваћеној методологији [192]. Најпре, упитници су преведени на српски језик из оригиналног упитника на енглеском језику (превод „унапред“; енгл. *forward*), са енглеског на српски језик. Превођење су независно обавила два професионална билингвална преводиоца који су били изворни говорници српског (тј. циљног) језика и који течно говоре енглески (тј. изворни) језик. Након тога, наведена два преводиоца су се састала да упореде своје преводе, разреше разлике, кроз дискусију размотре и реше сва неслагања, што је довело до синтезе заједничког превода на српски језик, тј. прелиминарне српске верзије упитника. Потом, прелиминарна српска верзија упитника је преведена на изворни језик (тј. превод „унатраг“; енгл. *backward*) од стране професионалног преводиоца. Ова верзија превода и оригинална скала су упоређене и направљене су корекције у случају било каквих неслагања између њих. Затим је стручна комисија састављена од лекара, истраживача, и преводилаца прегледала превод, и предложила корекције у случају било каквих неслагања. Српска верзија упитника је затим тестирана у пилот студији у којој је учествовало неколико жена из циљне популације, односно жена које су учествовале у скринингу за рак грлића материце. Ова пилот студија је показала да испитанице нису имале потешкоћа у разумевању и попуњавању упитника. Ниједна од испитаница није навела ниједну примедбу на упитнике, ни за време ни након анкетања. Током пилот студије, испитанице су одговарале на питања у упитнику у присуству истраживача са искуством у раду са скалама. Након пилот студије, утврђена је коначна верзија упитника на српском језику.

Ваљаност и поузданост свих мерних инструмената (упитника) који су коришћени у овој студији, осим оних за социо-демографске и епидемиолошке карактеристике испитаница, потврђени су у овом истраживању [169,175]. Резултати валидације упитника, тј. испитивања поузданости скала у нашој студији су приказани на Табели 5. Скале примењене у истраживању имају добре психометријске карактеристике, при чему је поузданост изказана Кронбаховим алфа коефицијентом за домене била прихватљива и веома висока.

Табела 5. Поузданост скала свих мерних инструмената у нашем истраживању

Скале и домени	Кронбахов алфа коефицијент
<i>CDDQ</i>	
- Напетост и нелагодност	0,844
- Непријатност	0,864
- Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	0,867
- Забринутост за здравствене последице	0,913
За цео упитник	0,879
<i>CES-D</i>	
- Соматске тегобе	0,802
- Позитивни афекат	0,851
- Негативни афекат	0,885
- Интерперсонални односи	0,593
За цео упитник	0,865
<i>HADS</i>	
- Анксиозност	0,862
- Депресивност	0,851
За цео упитник	0,890
<i>POSM</i>	
- Забринутост	0,662
- Информисаност/подршка	0,574
За цео упитник	0,565

3.7. Варијабле мерене у истраживању

Зависне варијабле су биле: ниво анксиозности и депресивности код жена које су због позитивног Папаниколау теста подвргнуте дијагностичким поступцима. Испитанице су праћене тако што су анкетирани у погледу анксиозности и депресивности непосредно пре спровођења дијагностичких поступака и 2-4 недеље од спроведених дијагностичких поступака, односно у тренутку пре пријема дефинитивних резултата. Анксиозност и депресивност су испитиване применом неколико валидираних упитника.

Независна варијабла је дијагностичка процедура за рак грлића материце (колпоскопија и/или биопсија и/или ендocerвикална киретажа и/или ексцизија грлића материце), која је реализована на Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу.

Збуњујуће варијабле су социо-демографске карактеристике (узраст, занимање, ниво образовања, стално место боравка, брачно стање), репродуктивни фактори (менарха, трудноћа, менопауза, порођај, абортус, контрацепција), карактеристике сексуалног живота (почетак сексуалних односа, број партнера), навике (пушење цигарета, конзумирање алкохола), спровођење физичке активности у слободном времену (спорт, рекреација), позитивна лична анамнеза за малигне туморе, позитивна породична анамнеза за малигне туморе, информисаност о скринингу, итд.

3.8. Прикупљање података

Испитанице које су испуниле критеријуме за укључивање у студију су биле замољене да попуне епидемиолошки, као и упитнике *CDDQ*, *CESD*, *HADS* и *TOMBOLA*. Учеснице су имале 50 минута (са рангом ± 10 минута, зависно од сарадње испитаница) за попуњавање упитника. Испитанице су попуњавале самостално упитнике, у присуству лекара или медицинске сестре, који су им били на располагању у случају потешкоћа у разумевању појединих питања. Приближно 2–4 недеље након дијагностичких процедура у Клиничком центру у Крагујевцу је спроведен ретест под истим условима. Том приликом, за попуњавање упитника било је предвиђено време у трајању од 20 минута (± 5 минута).

3.9. Временске тачке студије

Испитанице су попуњавале упитнике непосредно пре спровођења дијагностичких поступака и непосредно пре преузимања резултата спроведених дијагностичких поступака, након периода од 2-4 недеље. Следствено, постоје 2 временске тачке студије: временска тачка 1 („пре дијагностичких процедура”) и временска тачка 2 („после дијагностичких процедура”).

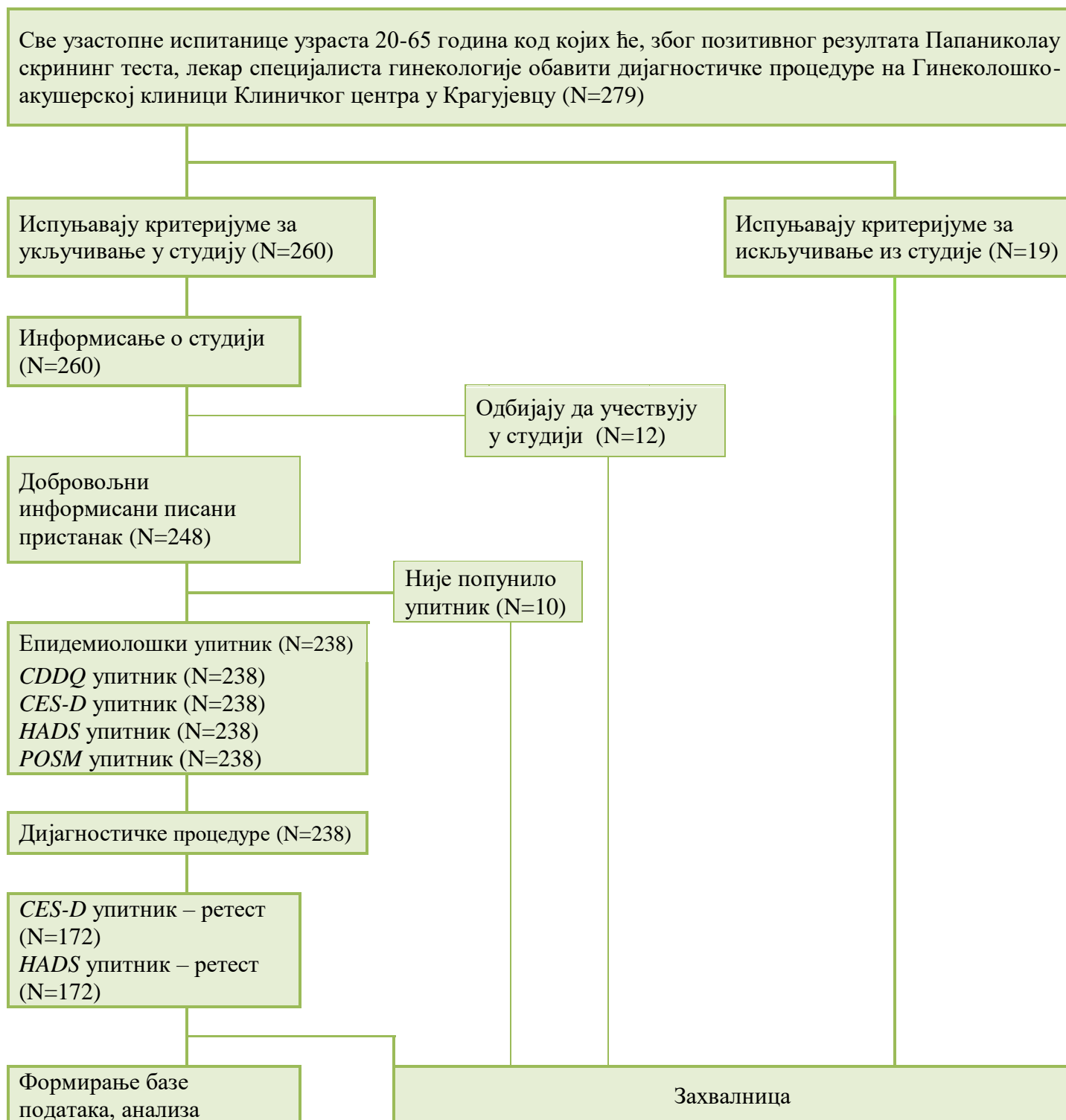
„Прва посета” Клиници за гинекологију и акушерство у Клиничком центру Крагујевац, када су жене са абнормалним резултатима Папаниколау теста биле регрутоване (након процене да постоје услови за укључење у студију и да испуњавају критеријуме) и укључене у студију, представља „временску тачку 1”.

Током ове посете, учеснице су дале информисани добровољни писани пристанак за учешће у студији, попуниле „почетне” упитнике (епидемиолошки упитник и упитници *CDDQ*, *CES-D*, *HADS*, *POSM* – тестирање) и прошле дијагностичке поступке (колпоскопију / биопсију / ендоцервикалну киретажу). На овај начин се одређивала базична вредност нивоа анксиозности и депресивности у време пре дијагностичких процедура . Све дијагностичке процедуре су спроведене у складу са критеријумима утврђеним у процедурама Националног водича добре праксе за дијагностику и лечење рака грлића материце у Србији [64].

Следећа тачка истраживања („временска тачка 2”) је одговарала тренутку непосредно пре него што су жене примиле своје резултате обављених дијагностичких поступака, што представља период од две до четири недеље од временске тачке 1. Учеснице су попуниле упитнике (*CES-D*, *HADS* - поновно тестирање) под истим условима, у присуству лекара или медицинске сестре који су били на располагању испитаницама за решавање било каквих потешкоћа у разумевању одређених питања. На овај начин се одређивао психолошки утицај спроведених дијагностичких процедура. Дијаграм тока истраживања је приказан на Слици 3.

Студије поузданости тестирања за жене са абнормалним резултатима Папаниколау теста и мерним инструментима повезаним са здрављем користиле су различите интервале између испитивања. Интервал се кретао од неколико минута до неколико месеци [168,193,194]. Већина истраживача изабрала је интервал у распону од 2-4 недеље. Сматра се да је овај временски оквир разуман компромис између пристраности сећања и нежељених (од стране истраживача) клиничких промена. Не постоје стандардна правила за одговарајући временски интервал између мерења. Избор се заснива на равнотежи између стабилности карактеристика и независности поновљених тестова, попут способности памћења претходних одговора. У нашој студији је поновно анкетирање спроведено 2-4 недеље након иницијалног анкетирања. Одлука о времену поновног тестирања одређена је из неколико разлога: најпре, претпоставили смо да би се, иако неки ефекти (у овом случају анксиозност и депресивност) након дијагностичких процедура могу бити прилично дуготрајни, већина променила или престала у року дужем од 4 недеље, да се тако минимизира оптерећење за жене и максимализује одговор, као и чињеница да је уобичајено време извештавања о резултатима прегледа (мада је варијало) износило око 2 недеље. Следствено, претпоставили смо да би ефекти пријема дефинитивних резултата (патохистолошког прегледа) могли значајно утицати на ниво анксиозности и депресивности који су повезани са извођењем самих дијагностичких процедура.

Слика 3. Дијаграм тока истраживања



3.10. Етичка питања

Ова студија је део истраживачког пројекта који је одобрио Етички одбор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу дана 09.03.2016. године (Реф. Бр .: 01-2176) и Етички одбор Клиничког центра Крагујевац дана 02.03.2016. године (Реф. Бр .: 01-2869).

Приликом извођења истраживања су поштована упутства, законске норме и препоруке свих домаћих и иностраних тела и институција која се односе на научна истраживања. Поред осталог, протокол студије се придржава (последње) верзије документа Хелсиншка декларација, Светске медицинске асоцијације.

Упитници су дистрибуирани свим учесницама пре дијагностичких процедура, заједно с пропратним писмом у којем се наводе информације о студији и писани образац за пристанак на учешће у истраживању. Осим за упитнике који су јавно доступни, сагласност за употребу упитника коришћених у овом истраживању је добијена од аутора оригиналне верзије упитника.

Пре добијања пристанка, потенцијалним испитаницама је детаљно објашњена сврха студије и начин учешћа у студији и то у усменој и писаној форми. Све испитанице су добиле информацију да ће подацима добијеним у студији располагати и за њих бити одговорни искључиво истраживачи у студији, који су због тога одговорни и за приватност испитаница, а подаци се неће користити ни у које друге сем у научне сврхе, нити ће бити дате на увид и/или коришћење трећем лицу без њихове писане сагласности. За учешће у овом опсервационом аналитичком епидемиолошком истраживању, испитаницама није постојала финансијска нити било каква друга директна надокнада.

У студији су учествовале само оне испитанице које су дале добровољни, информисани писани пристанак за учешће у студији и то у присуству компетентног сведока (истраживач или ко-истраживач) и независног сведока. Учеснице нису имале никакве последице због одбијања учешћа у студији. Свака учесница је добила све здравствене услуге на које је имала право. Такође, све учеснице су обавештене да се могу повући из студије у било којој фази без било каквих последица. Да би се осигурала одговорност, учеснице су могле контактирати главног истраживача ако имају било каква питања у вези са студијом.

Студија није спонзорисана и истраживачи нису добили никакву надокнаду за учешће у студији. Истраживачи нису у сукобу интереса учешћем у овој студији.

3.11. Статистичка обрада података

Користећи методе дескриптивне статистике, континуиране варијабле су представљене као средња вредност±стандардна девијација, као и минимална и максимална вредност. Категоријске варијабле су представљене као апсолутни бројеви и фреквенције.

За поређење међу групама континуираних варијабли са нормалном дистрибуцијом коришћен је параметарски t-тест везаних узорака.

За поређење међу групама континуираних варијабли које немају нормалну расподелу и за поређење категоријских варијабли коришћени су непараметарски тестови: Вилкоксон (Wilcoxon) тест рангова и χ^2 -тест.

За психометријску евалуацију српских верзија свих упитника у нашем истраживању испитивана је: поузданост (*reliability*) и ваљаност (*validity*) инструмента, као два основна елемента евалуације мерних инструмената.

На основу класичне теорије теста (*The Classical Test Theory*), анализа података укључила је следеће метричке карактеристике: поузданост унутрашње конзистентности (мерену Кронбаховим алфа коефицијентом поузданости; енгл. *Cronbach's α reliability coefficient*), тест-ретест поузданост (*test-retest reliability*), као и Итем-Тест Скор корелацију (*Item-Test Score Correlation*).

Кронбахов алфа коефицијент поузданости је дефинисан као мера унутрашње конзистентности уз претпоставку да све ставке доприносе мерењу конструкта и да се тај допринос одражава у међусобним односима између ставки скала и подскала. Вредност α коефицијента $\geq 0,7$ сматрана је прихватљивом, вредности $\geq 0,80$ до $< 0,90$ указују на добру конзистенцију, док вредности $> 0,90$ представљају одличну конзистенцију.

Тест-ретест поузданост је квантификована коефицијентом корелације за сваку димензију. Вредности коефицијента корелације код тест-ретест поузданости варирају између 0 и 1, при чему вредности $\geq 0,8$ указују на добру поузданост, али вредности $\geq 0,9$ означавају одличну поузданост.

Итем-Тест Скор корелација је дефинисана као корелација честица са једноставном линеарном комбинацијом свих других честица.

Да би се утврдила ваљаност коришћених упитника, ова студија је користила факторску анализу (анализу главних компоненти, енгл. *Principal Components Analysis*). Анализа главних компоненти је коришћена за екстракцију фактора, а затим и ротацију фактора коришћењем адекватних модела ротације са Каисер (*Kaiser*) нормализацијом (делта = 0). За све упитнике, вредност за Каисер-Меиер-Олкин-ову (*Kaiser-Meyer-Olkin*) меру адекватности узорковања била је близу 1, а вредност за Бартлеттов (*Bartlett*) тест сферичности била је веома значајна ($p < 0,001$), што је потврдило адекватност избора факторске анализе. За одређивање броја статистички значајних фактора у анализи главних компоненти коришћен је Каисеров (*Kaiser*) критеријум (сви фактори са својственим вредностима, енгл. *Eigenvalues*, већим од 1,0). Вероватни фактори су екстраховани коришћењем Кателовог (*Kattel*) дијаграма расипања. Паралелна анализа (*Parallel Analysis*), заснована на генерисању случајних података применом Монте Карло (*Monte Carlo*) симулационе технике, коришћена је за одређивање броја компоненти или фактора које треба задржати из анализе главних компоненти. Својствене вредности генерисане од случајних података које су ниже од својствених вредности генерисаних из анализе главних компоненти представљале су компоненте или факторе.

Такође, валидност конструкта је процењена коефицијентима међусобних корелација (*intra-class correlation coefficients*) појединих димензија скале и укупног сора. Сви коефицијенти корелације унутар класе за све компоненте у свим коришћеним упитницима били су статистички високо значајни ($p < 0,001$).

Додатно, допринос сваке од ставки скале дискриминирајућој способности одређен је коригованим укупним коефицијентом корелацијом ставке (енгл. *corrected item-total correlation coefficient*). Вредности коригованих укупних коефицијената корелације $< 0,2$ сматране су неприхватљивим, док су вредности коефицијената $\geq 0,4$ сматране високим.

У овом истраживању, подаци о временској тачки 1 су коришћени за процену унутрашње конзистентности и валидности, док су подаци за временску тачку 1 и временску тачку 2 коришћени за процену поузданости теста и поновног тестирања.

У евалуацији варијабли које би могле бити предиктори анксиозности и депресивности, коришћени су униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа. За све тестове је дефинисан ниво значајности од 95% ($p < 0,05$).

Униваријантна логистичка регресија коришћена је за одређивање неподешеног унакрсног односа шанси (*Odds Ratio, OR*) са 95% интервалом поузданости (*Confidence Interval, 95%CI*) у циљу процене повезаности између анксиозности и депресивности и одабраних карактеристика учесника студије. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа је коришћена да би се одредио подешени унакрсни однос шанси са 95% интервалом поузданости, како би се идентификовали независни фактори ризика анксиозности и депресивности који су повезане са историјом пријема абнормалног налаза Папаниколау теста и дијагностичким процедурама. Подешавање је учињено за све варијабле које су биле повезане са анксиозношћу и депресивношћу у моделима униваријантних анализа са вредностима $p < 0,05$.

Подешеност модела оцењена је Хосмер-Лемесховим (*Hosmer-Lemeshow*) тестом исправности и Кокс и Шнел (*Cox and Snell*) и Нагелкеркеовим (*Nagelkerke*) вредностима, заједно са процењеном РОК (*ROC*) кривом. Међу посматраним варијаблама испитивана је мултиколинеарност. Тест за линеарни тренд ризика је заснован на моделу логистичке регресије.

Зависне варијабле су били скорови скала примењених упитника (квантификација анксиозности и депресивности), док су независне варијабле биле социодемографске карактеристике испитаница, као и њихове навике, позитивна породична анамнеза за обољења грлића материце и лична здравствена историје. Зависне варијабле су мерене пре дијагностичких процедура и после обављених дијагностичких процедура.

Промена у анксиозности и депресивности жена након дијагностичких процедура, у односу на период пре дијагностичких процедура, је рачуната као разлика скорова за сваки од домена упитника. Већа разлика је указивала на већу промену, односно већу анксиозност и депресивност у испитаница. Значајност је процењена Вилкоксоновим тестом рангова, уз примену Коеновог (*Cohen*) критеријума.

Додатно, у евалуацији карактеристика испитаница које би могле да буду предиктори преддијагностичких и последијагностичких вредности сва четири домена *CES-D* скале депресивности (тј. за „Напетост и нелагодност”, „Непријатност”, „Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице” и „Забринутост за здравствене последице”), примењене су униваријантна и мултиваријантна линеарна регресија. Независне варијабле су биле све социодемографске и епидемиолошке карактеристике, навике, лична и породична здравствена историја. У модел мултиваријантне линеарне регресије су укључене само оне варијабле

(потенцијални предиктори) које су према униваријантној линеарној регресији биле значајне на нивоу $p < 0,05$. Униваријантна и мултиваријантна линеарна регресија су коришћене за одређивање стандардизованог коефицијента бета (β), са 95% интервалом поузданости (*Confidence Interval, 95%CI*) у циљу процене повезаности између сва четири домена *CES-D* скале и карактеристика учесника студије.

Захваљујући могућности да моделирају сложене (и линеарне и нелинеарне везе) између варијабли и дају прецизнија предвиђања, у овом истраживању су вештачке неуронске мреже (*artificial neural networks, ANNs*) коришћене у комбинацији са класичним статистичким техникама. Вишеслојни перцептрон са пропацијом грешке уназад (*feedforward back-propagation multilayer perceptron*) модел је примењен у овом истраживању. Обука (*training*) *ANNs* за обављање задатка (класификација, предвиђање или процена) представља задавање различитих параметара (врста активацијских функција у слојевима, брзина учења, момент учења, број неурона по слоју, алгоритам тренинга, број епоха учења, тежине итд). Вештачке неуронске мреже у овом истраживању су као излазе имале пре- и последијагностичку анксиозност, као и пре- и последијагностичку депресивност.

Вештачке неуронске мреже контролишу процес синаптичким тежинама које додељују информацијама које преносе дендрити. Модел *ANNs* је успешно креиран када се открије активациона функција, која се реализује у скривеном слоју, и која мења синаптичке тежине тако да за резултат има тачно предвиђене излазне величине. Ово је најчешће сигмоидна функција. Излаз неурона зависи од тежинске суме свих улаза тог неурона. Коришћењем ове функције, неурон у мрежи израчунава свој излаз. Ову математичку функцију *ANNs* открива и учи током фазе тренирања, кроз адаптивно подешавање тежинских коефицијената синаптичких веза дендрита.

Током креирања модела, мрежа коригује тежине на основу познатих парова улаз-излаз. За овај процес примењен је метод пропације грешке уназад (*error back propagation*). Овај алгоритам подразумева да мрежа прими улазне податке, одреди активационе функције и произведе излаз, за који се затим одређује разлика у односу на задати излаз и грешка пропагира уназад током које пропације се адаптирају тежине. Број понављања до оптимизације је број епоха.

У изради предиктивних модела коришћено је надгледано учење (*supervised learning*). Надгледано учење пролази кроз три фазе: 1) тренинг – обучавање односно учење мреже на тренинг узорку, 2) тестирање – тестирање мреже на тест узорку, 3) оперативна фаза – коришћење мреже на новим, непознатим узорцима. Током тренирања *ANNs*, утврђују се и прилагођавају тежине.

Циљ тренинга јесте да омогући *ANNs* да научи да на основу унетих улазних и познатих излазних варијабли открије и донесе праве одлуке у процесу стварања тачне излазне варијабле, како би у наредним фазама предвиђала вредности непознате излазне варијабле на основу унетих параметара. Неопходно је да се поред тренинга изврши и валидација модела. Током валидације врши се фино прилагођавање хиперпараметара (стопа учења, моментум, број епоха, број скривених слојева неурона, број неурона у скривеном слоју), у циљу добијања модела са што бољим перформансама.

За израду *ANNs* примењена је десетострука унакрсна валидација (*10-fold cross-validation*). Овај метод подразумева насумичну поделу података у 10 сетова приближно исте величине. Кроз 10 итерација врши се тренирање и тестирање, при чему се 9 сетова користи за тренирање, а последњи за тестирање. Тачност модела представља средњу вредност тачности свих итерација. На овај начин, избегава се пре-тренираност (*overfitting*) модела. Валидиран модел открива која комбинација улазних варијабли омогућава најтачније превиђање излазне варијабле.

База података је подељена у складу са препорукама које сугеришу да је неопходно 60% базе одредити за тренинг, 20% за валидацију и 20% за тестирање. За стратификовану унакрсну валидацију података коришћено је 80% података, док је сет од 20% података издвојен као тест сет. Постојање одвојених тренинг и тест узорака омогућава мерење грешке класификације. У питању је потпуно различит део узорка, тако да модел *ANNs* ни у једном тренутку није „видео” податке из тест сета током прављења модела. Након што је одабрана архитектура *ANNs* са задовољавајућим предиктивним карактеристикама, вештачкој неуронској мрежи је представљен тест сет. На овај начин је извршена екстерна валидација модела, чији резултати говоре о могућности генерализације добијених резултата.

У овом истраживању коришћене су вишеслојне *ANNs* са смером пропагације информација унапред (*feedforward*). Примењен је вишеслојни перцептрон (*multilayered*

perceptron – *MLP*). Улазне варијабле представљају социо-демографске и епидемиолошке карактеристике испитаница. Иницијално је број неурона у скривеном слоју биран на основу препорука, зависно од броја улаза (n) и излаза, и то као $2n$, $1/2n$ и $2/3n$, или као збир или половина збира улаза и излаза, уз циљ да се избегне пре-тренираност (*overfitting*). Додатно, извршена је и селекција варијабли на основу њиховог доприноса предикторном моделу, уз коришћење функције „селекција атрибута”, а затим су додатно направљени посебни модели за свих 6 класификација коришћењем само селектованих атрибута као улазних варијабли.

Проблем предвиђања исхода јесте проблем класификације. Класификација је једна од најзначајнијих аналитичких процедура у анализи података. Применом ове процедуре проналазе се скривени обрасци у подацима, како би се откриле важне корелације између различитих карактеристика испитаница које би довеле до предвиђања исхода – у овом случају појаве анксиозности и депресивности. Излазне варијабле, односно класе, су присуство односно одсуство анксиозности и присуство односно одсуство депресивности.

Процена тачно предвиђеног исхода је оцењивана путем матрице конфузије и *kappa* статистике. Матрица конфузије приказује тачност примењене методе након валидације, тј. приказује тачно предвиђене позитивне излазне варијабле (*true positive*), тачно предвиђене негативне излазне варијабле (*true negative*), лажно или погрешно предвиђене позитивне излазне варијабле (*false positive*) и лажно или погрешно превиђене негативне излазне варијабле (*false negative*). *Kappa* статистика представља меру слагања између предвиђеног и стварног исхода, односно класификације, и указује на перформансе учења примењене методе. Перформансе модела су процењиване и приказане преко процента тачности, стопе тачно позитивно класификованих исхода, стопе лажно позитивно класификованих исхода, прецизности, *ROC* (*Receiver Operating Characteristic*) криве и Метјусовог (*Matthews*) коефицијента корелације. Евалуација корелације атрибута се оцењује мерењем Пирсонове (*Pearson*) корелације између тог атрибута и класе.

За анализу података коришћен је програм *SPSS* (*The Statistical Package for Social Sciences software, SPSS Inc, version 20.0, Chicago, IL*), док је истраживање података и прављење модела изведено помоћу програма *Waikato Environment for Knowledge Analysis* (*Weka, version 3.8.0, Waikato, New Zealand*).

4. РЕЗУЛТАТИ

У студију је укључено 238 од 260 жена које су испуњавале критеријуме за учешће. Разлози за неприхватање или одбијање учешћа у студији били су: недостатак времена, недостатак интереса за студију, поремећај вида и недовољна писменост. Неке испитанице нису попуниле упитник приликом регрутовања за студију или упитници нису били у потпуности попуњени.

И поред настојања да све испитанице укључимо у поновно анкетање после 2-4 недеље, 66 испитаница није било укључено, јер нису лично преузеле резултате патохистолошког прегледа у предвиђеном термину. Из тог разлога, ове испитанице су изузете из анализе.

Испитивање учесталости анксиозности и депресивности, као и предиктора анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура је укључило испитанице које су учествовале у иницијалном и поновљеном анкетању.

4.1. Основне социо-демографске и епидемиолошке карактеристике испитаница

Социо-демографске карактеристике испитаница са позитивним резултатом Папаниколау теста које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања се нису значајно разликовале (Табела 6).

Већина наших испитаница је била млађа од 50 година. У узрасту до 30-те године живота и старијих од 60 година било је најмање испитаница. Највећи број испитаница (преко 70%) је навела град као место сталног боравка. Већина испитаница су биле раднице (скоро 40%), док је заступљеност домаћица и службеница била слична (приближно 20%). Више од половине испитаница је имало средњу стручну спрему (око 60%), затим завршену основну школу (скоро 20%), док је најмање испитаница имало незавршену основну школу (2%). Просечан укупан број година школовања је био око 11 година. Већина испитаница (преко 80%) је у време анкетања била удата, док је око 13% било разведених/удовица. Већина испитаница се изјаснила да су православне верске припадности (преко 95%).

Табела 6. Основне социо-демографске карактеристике испитаница у истраживању

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=238</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
Узраст (године)			
-≤30	14 (5,9)	12 (7,0)	
-31-40	67 (28,2)	43 (25,0)	
-41-50	77 (32,4)	42 (24,4)	
-51-60	56 (23,5)	51 (29,7)	
-≥61	24 (10,1)	24 (14,0)	0,245*
Просечни узраст ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	46,2±10,5; 23-65	47,8±11,1; 23-65	0,565**
Место сталног боравка			
-Село	46 (19,3)	45 (26,2)	
-Град	192 (80,7)	127 (73,8)	0,117*
Место рођења			
-Село	40 (16,8)	35 (20,3)	
-Град	198 (83,2)	137 (79,7)	0,368*
Занимање***			
-Домаћица	50 (21,0)	45 (26,2)	
-Пољопривредник	4 (1,7)	4 (2,3)	
-Радник	90 (37,8)	67 (39,0)	
-Службеник	58 (24,4)	37 (21,5)	
-Стручњак	36 (15,1)	19 (11,0)	0,094*
Школска спрема			
-Непотпуна основна школа	5 (2,1)	5 (2,9)	
-Основна школа	37 (15,5)	32 (18,6)	
-Средња школа	144 (60,5)	107 (62,2)	
-Виша/Висока школа	18 (7,6)	9 (5,2)	
-Факултет	34 (14,3)	19 (11,0)	0,142*
Укупан број година школовања ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	11,7±2,6; 4-20	11,3±2,7; 4-20	0,954**
Брачно стање			
-Неудата	13 (5,5)	10 (5,8)	
-Удата	195 (81,9)	140 (81,4)	
-Разведена/Удовица	30 (12,6)	22 (12,8)	0,969*
Верска припадност			
-Православна	231 (97,1)	168 (97,7)	
-Католичка	2 (0,8)	0 (0,0)	
-Муслиманска	2 (0,8)	2 (1,2)	
-Друго	3 (1,3)	2 (1,2)	0,900*

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); *P* (*probability*=вероватноћа, * χ^2 -тест, **t-test везаних узорака). ***За пензионере је уписано занимање пре одласка у пензију.

Генеративне карактеристике испитаница са позитивним резултатом Папаниколау теста које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања се нису значајно разликовале (Табела 7).

Преко половине испитаница је прву менструацију добило у узрасту до 13 година . Просечни узраст у време прве менструације је износио око 13 година ($\pm 1,7$ година). Испитаница која је најраније имала прву менструацију је имала 9 година, а испитаница која је најкасније имала прву менструацију је имала 18 година.

Највећи број жена (преко 90%) је прву менструацију добила спонтано. Током живота, код већине жена (преко 70%) је менструација била регуларна (у погледу редовности, обилности, болности).

У тренутку истраживања, већина испитаница (око 60%) је имала регуларну менструацију. Код око 40% жена које нису имале менструацију, до престанка менструације је углавном дошло спонтано.

Преко 90% испитаница у менопаузи у време ове студије је пријавило да је последњу менструацију имало у узрасту до 55-те године. Просечни узраст у време последње менструације је износио око 50 година. Испитаница која је најраније имала последњу менструацију је имала 38 година, а испитаница која је најкасније имала последњу менструацију је имала 58 година.

Код нешто више од половине испитаница, менопауза је трајала 6 и више година. Просечно трајање менопаузе је износило око 7 година, при чему је најкраће трајање менопаузе износило 1 годину а најдуже 25 година.

Табела 7. Генеративне карактеристике испитаница

Варијабле	Study time-point I (N=238)	Study time-point I&II (N=172)	P
	Број (%)	Број (%)	
Менструација – икад			
-Да	238 (100,0)	172 (100,0)	1,000*
-Не	0 (0,0)	0 (0,0)	
Узраст прве менструације			
-≤13	135 (56,7)	92 (53,5)	0,546*
-≥14	103 (43,3)	80 (46,5)	
Просечни узраст ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	13,3±1,7; 9-18	13,4±1,7; 9-18	0,190**
Прва менструација – спонтано			
-Да	222 (93,3)	159 (92,4)	0,745*
-Не	16 (6,7)	13 (7,6)	
Менструација – регуларност			
-Да	169 (71,0)	123 (71,5)	0,912*
-Не	69 (29,0)	49 (28,5)	
Менструација – сада			
-Да	154 (64,7)	103 (59,9)	0,352*
-Не	84 (35,3)	69 (40,1)	
Уколико нема менструацију, зашто?			
-Престала спонтано	80 (95,2)	68 (98,6)	0,460*
-Престала после гин. операција	2 (2,4)	0 (0,0)	
-Породила се недавно	2 (2,4)	1 (1,4)	
Менопауза			
-Не	156 (65,5)	104 (60,5)	0,292*
-Да	82 (34,5)	68 (39,5)	
Узраст последње менструације***			
-≤55	75 (91,5)	62 (91,2)	0,951*
-≥56	7 (8,5)	6 (8,8)	
Просечни узраст менопаузе* ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	49,4±4,2; 38-58	50,1±3,8; 38-58	0,531**
Трајање менопаузе***			
-≤5	42 (51,2)	32 (47,1)	0,613*
-≥6	40 (48,8)	36 (52,9)	
Просечно трајање менопаузе*** ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	6,7±5,6; 1-25	7,3±5,8; 1-25	0,504**

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); P (probability=вероватноћа, * χ^2 -тест, **t-test везаних узорака). ***За испитанице у менопаузи.

Репродуктивне карактеристике испитаница са позитивним резултатом Папаниколау теста које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања се нису значајно разликовале (Табела 8).

Највећи број испитаница (око 90%) су пријавиле да су биле трудне барем једном у животу. Већина испитаница (приближно 70%) је прву трудноћу имало у узрасту после 20 година, са просечним узрастом у време прве трудноће око 23 године. Испитаница која је најраније била трудна је имала 16 година, а испитаница која је најкасније била трудна је имала 41 годину. Већина испитаница је имала 3 или више трудноћа, док је најмање испитаница имало само 1 трудноћу у животу.

Податак о абортусу је пријавило око 70% жена, при чему је скоро половина њих имала 3 или више абортуса. Међу женама са абортусом, већина (преко 60%) је имала само намерни абортус. Искуство и спонтаног и намерног абортуса је имало преко 20% жена. Већина жена са историјом спонтаних абортуса је имала 1 абортус, док је већина жена са историјом намерних абортуса имала 3 или више абортуса.

Највећи број жена (преко 80%) је имала децу у тренутку истраживања. Скоро две трећине испитаница је имало по 2 детета, док је приближно исти број имао по једно дете или по три или више детета.

Табела 8. Репродуктивне карактеристике испитаница

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=238</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
Трудноћа – икад			
-Да	216 (90,8)	150 (87,2)	
-Не	22 (9,2)	22 (12,8)	0,253*
Узраст прве трудноће***			
-≤20	58 (26,9)	47 (31,3)	
-≥21	158 (73,1)	103 (68,7)	0,352*
Просечни узраст ($\bar{X} \pm SD$; Rang)	23,7±4,3; 16-41	23,1±4,1; 16-41	0,251**

Табела 8. Репродуктивне карактеристике испитаница (наставак табеле)

Варијабле	Study time-point I (N=238)	Study time-point I&II (N=172)	P
	Број (%)	Број (%)	
Укупан број трудноћа			
-1	25 (11,5)	11 (7,3)	
-2	55 (25,5)	33 (22,0)	
-≥3	136 (63,0)	106 (70,7)	0,233*
Абортус			
-Не	76 (35,2)	42 (28,0)	
-Да	140 (64,8)	108 (72,0)	0,149*
Укупан број абортуса			
-1	46 (32,9)	33 (30,5)	
-2	38 (27,1)	30 (27,8)	
-≥3	56 (40,0)	45 (41,7)	0,715*
Тип абортуса			
-Спонтани	22 (15,7)	14 (13,0)	
-Намерни	86 (61,4)	68 (63,0)	
-И спонтани и намерни	32 (22,9)	26 (24,0)	0,612*
Абортус спонтани			
-Не	86 (61,4)	68 (63,0)	
-Да	54 (38,6)	40 (37,0)	0,805*
Укупан број спонтаних абортуса			
-1	42 (77,8)	31 (77,5)	
-2	7 (13,0)	4 (10,0)	
-≥3	5 (9,2)	5 (12,5)	0,799*
Абортус намерни			
-Не	22 (15,7)	14 (13,0)	
-Да	118 (84,3)	94 (87,0)	0,543*
Укупан број намерних абортуса			
-1	41 (34,7)	33 (35,1)	
-2	35 (29,7)	26 (27,7)	
-≥3	42 (35,6)	35 (37,2)	0,944*
Деца – икад			
-Да	210 (88,2)	145 (84,3)	
-Не	28 (11,8)	27 (15,7)	0,249*
Укупан број деце			
-1	44 (21,0)	26 (17,9)	
-2	138 (65,7)	97 (66,9)	
-≥3	28 (13,3)	22 (15,2)	0,437*

$\bar{X} \pm SD$ (аритметичка средина \pm стандардна девијација); P (probability=вероватноћа, * χ^2 -тест, **t-test везаних узорака). *** За испитанице које су икад биле трудне.

Карактеристике сексуалног понашања испитаница са позитивним резултатом Папаниколау теста које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања се нису значајно разликовале (Табела 9).

Већина жена (скоро 75%) је прво сексуално искуство имала у узрасту до 20 године. Испитаница која је најраније ступила у сексуалне односе је имала 12 година, а испитаница која је најкасније ступила у сексуалне односе је имала 29 година.

Табела 9. Сексуално понашање испитаница			
Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	P
	(N=238)	(N=172)	
	Број (%)	Број (%)	
Прво сексуално искуство – узраст ***			
-≤20	161 (74,9)	109 (73,2)	
-≥21	54 (25,1)	40 (26,8)	0,711*
Просечни узраст ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	19,3±2,6; 12-29	19,4±2,7; 12-29	1,000**
Број сексуалних партнера ***			
-1	109 (50,7)	74 (49,6)	
-2	28 (13,0)	19 (12,8)	
-≥3	78 (36,3)	56 (37,6)	0,968*
Таблете за контрацепцију			
-Не	195 (81,9)	145 (84,3)	
-Да	43 (18,1)	27 (15,7)	0,595*
Орална контрацепција – узраст ****			
-≤25	29 (67,4)	20 (74,1)	
-≥26	14 (32,6)	7 (25,9)	0,603*
Орална контрацепција – трајање ****			
-<5	38 (88,4)	24 (88,9)	
-≥5	5 (11,6)	3 (11,1)	0,948*
Орална контрацепција – прекиди ****			
-Да	29 (67,4)	21 (77,8)	
-Не	14 (32,6)	6 (22,2)	0,355*

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); P (*probability=вероватноћа*, * χ^2 -тест, **t-test везаних узорака). ***За узраст у време првог сексуалног односа и број сексуалних партнера, 88,8% испитаница је дало податак; ****За испитанице које су користиле оралну контрацепцију.

Половина жена је изјавила да је током живота имала само једног сексуалног партнера (рачунајучи и брачног), док је 2 партнера имало око 13% жена. Три или више сексуалних партнера у току читавог живота је имало више од трећине жена. Мањи број испитаница (12,2%) није дало одговор на ова два питања.

Употребу оралне контрацепције је пријавила свака шеста испитаница. Већина испитаница су почеле да користе оралну контрацепцију у узрасту до 25 година, са трајањем коришћења краћем од 5 година и са прекидима током коришћења.

Пушачки статус испитаница са позитивним резултатом Папаниколау теста које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања се није значајно разликовао (Табела 10).

Од укупног броја испитаница, више од половине (тј. скоро 60%) су током живота биле пушачи. У време анкетирања, скоро свака трећа испитаница је била пушач.

Већина пушача (скоро 90%) су почеле да користе цигарете у узрасту до 20 година, и били су умерени пушачи (преко 95%). У групи пушача је било мало страсних пушача, тј. оних који пуше више од 20 цигарета дневно.

Међу пушачима, бивших пушача и садашњих пушача је било приближно половина.

Табела 10. Пушачки статус испитаница

Варијабле	Study time-point I (N=238)	Study time-point I&II (N=172)	P
	Број (%)	Број (%)	
Пушење цигарета – икад			
-Не	100 (42,0)	74 (43,0)	0,919*
-Да	138 (58,0)	98 (57,0)	
Тренутни пушачки статус			
-Непушач	100 (42,0)	74 (43,0)	0,788*
-Бивши пушач	63 (26,5)	46 (26,7)	
-Садашњи пушач	75 (31,5)	52 (30,2)	
Почетак пушења цигарета – узраст ***			
-≤20	121 (87,7)	86 (87,8)	0,986*
-≥21	17 (12,3)	12 (12,2)	
Просечни узраст ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	19,0±3,7; 11-35	18,8±3,5; 11-35	0,208**
Број попушених цигарета дневно ***			
-≤20	132 (95,7)	94 (95,9)	0,920*
-≥21	6 (4,3)	4 (4,1)	
Просечно цигарета ($\bar{X}\pm SD$; Rang)	12,9±7,8; 1-40	12,8±7,8; 2-40	1,000**
Престанак пушења цигарета ***			
-Да	63 (45,7)	46 (46,9)	0,845*
-Не	75 (54,3)	52 (53,1)	

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); P (probability=вероватноћа, * χ^2 -тест, **t-test везаних узорака). *** За испитанице које су икад биле пушачи.

Навика конзумирања алкохола испитаница са позитивним резултатом Папаниколау теста које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања се није значајно разликовао (Табела 11).

Конзумирање алкохола пријавила је скоро свака пета жена.

Свакодневно конзумирање алкохола је пријавила само 1 жена.

Већина жена су конзумирале по 1 јединицу алкохола (чашицу жестоког пића / чашу вина / флашу пива).

Табела 11. Дистрибуција испитаница по навици конзумирања алкохола

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=238</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
Конзумирање алкохола			
-Не	187 (78,6)	142 (82,6)	0,379
-Да	51 (21,4)	30 (17,4)	
Учесталост конзумирања			
-Никад	187 (78,6)	142 (82,6)	0,229
-Свакодневно	1 (0,4)	1 (0,6)	
-1-2 пута недељно	7 (2,9)	5 (2,9)	
-1-2 пута месечно	15 (6,3)	11 (6,4)	
-1-2 пута годишње	28 (11,8)	13 (7,6)	
Просечна количина конзумирања			
-Никад	187 (78,6)	142 (82,6)	0,564
-1 јединица	36 (15,1)	20 (11,6)	
-≥2 јединица	15 (6,3)	10 (5,8)	

P (*probability*=вероватноћа, χ^2 -тест).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на степен ухрањености, физичку активност и коришћење лекова за смирење (Табела 12).

Већина наших испитаница (60,5%) је имала нормалне вредности индекса телесне масе. Просечна вредност индекса телесне масе је била 24,3 (са рангом 15,4-38,9). Највећи број жена у нашој студији се није бавио спортом (преко 90%), као ни рекреативним активностима (око 60%). У време истраживања, скоро трећина наших испитаница је изјавила да користи лекове за смирење.

Табела 12. Дистрибуција испитаница према степену ухрањености, физичкој активности и коришћењу лекова за смирење

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=238</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
Индекс телесне масе (kg/m^2)			
- $\leq 24,9$	144 (60,5)	104 (60,5)	
- $\geq 25,0$	94 (39,5)	68 (39,5)	0,994*
Просечни индекс телесне масе ($\bar{X} \pm \text{SD}$; Rang)	24,3 \pm 4,2; 15,4-38,9	24,3 \pm 3,9; 15,4-38,9	0,911**
Бављење спортом			
-Да	17 (7,1)	13 (7,6)	
-Не	221 (92,9)	159 (92,4)	0,874*
Бављење рекреацијом			
-Да	98 (41,2)	67 (39,0)	
-Не	140 (58,8)	105 (61,0)	0,651*
Коришћење лекова за смирење			
-Не	166 (69,7)	117 (68,0)	
-Да	72 (30,3)	55 (32,0)	0,710*

$\bar{X} \pm \text{SD}$ (аритметичка средина \pm стандардна девијација); *P* (*probability=вероватноћа*, * χ^2 -тест, **t-test везаних узорака).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на породичну историју за рак грлића материце, друге гинеколошке малигне туморе и малигне туморе осталих локализација (Табела 13).

Позитивна породична историја о раку грлића материце је нађена у скоро 10% жена. Код већине испитаница, од рака грлића материце су боловали најближи рођаци (први степен сродства: мајка, сестра или ћерка).

Такође, око 10% испитаница је навело податак о позитивној породичној историји за друге гинеколошке малигне туморе, при чему је већина случајева забележена код рођака првог степена сродства.

У скоро трећине испитаница је добијен податак о позитивној породичној историји за остале малигне туморе, међу којима је најчешће био заступљен рак дојке. Остали малигни тумори су најчешће били позитивни код чланова уже породице (мајка, отац, сестра, брат), а затим код рођака другог степена сродства (углавном код бабе и деде).

Податак о појави рака грлића материце у ужој и широј породици истовремено, дале су 2 испитанице. Податак о појави других гинеколошких малигнух тумора у ужој и широј породици истовремено, дале су 4 испитанице. Податак о појави осталих малигнух тумора у ужој и широј породици истовремено, дале су 14 испитаница.

Табела 13. Породична здравствена историја испитаница

Варијабле	Study time-point I (N=238)	Study time-point I&II (N=172)	P
	Број (%)	Број (%)	
Рак грлића материце			
-Не	215 (90,3)	155 (90,1)	0,941
-Да	23 (9,7)	17 (9,9)	
Степен сродства			
-Први	15 (65,2)	13 (76,5)	0,904
-Други	4 (17,4)	0 (0,0)	
-Трећи	3 (13,0)	3 (17,6)	
-Четврти	1 (4,3)	1 (5,9)	
Други гинеколошки малигни тумори			
-Не	209 (87,8)	154 (89,5)	0,590
-Да	29 (12,2)	18 (10,5)	
Степен сродства			
-Први	22 (75,9)	17 (94,4)	0,200
-Други	3 (10,3)	0 (0,0)	
-Трећи	3 (10,3)	1 (5,6)	
-Четврти	1 (3,4)	0 (0,0)	
Остале локализације малигнух тумора			
-Не	168 (70,6)	124 (72,1)	0,740
-Да	70 (29,4)	48 (27,9)	
Степен сродства			
-Први	38 (54,3)	29 (60,4)	0,687
-Други	23 (32,9)	11 (22,9)	
-Трећи	8 (11,4)	7 (14,6)	
-Четврти	1 (1,4)	1 (2,1)	

P (probability: χ^2 -тест).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на личну здравствену историју за полне болести, туморе осталих локализација и друге хроничне болести (Табела 14). Податак да је имало неку полну болест у личној здравственој историји је навело само неколико испитаница, и то ХПВ инфекцију и гонореју. Неколико испитаница је навело да је боловало од тумора (углавном тумора дојке и штитне жлезде). Скоро 20% испитаница је у личној здравственој историји навело податак за друге хроничне болести.

Табела 14. Лична здравствена историја испитаница

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=238</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
<i>Полна болест</i>			
-Не	229 (96,2)	165 (95,9)	0,882
-Да	9 (3,8)	7 (4,1)	
<i>Врста полне болести</i>			
-ХПВ инфекција	6 (66,7)	5 (71,4)	0,965
-Хламидијаза	0 (0,0)	0 (0,0)	
-Гонореја	2 (22,2)	1 (14,3)	
-Сифилис	0 (0,0)	0 (0,0)	
-Друго	1 (11,1)	1 (14,3)	
<i>Тумор</i>			
-Не	224 (94,1)	161 (93,6)	0,831
-Да	14 (5,9)	11 (6,4)	
<i>Врста тумора – локализација</i>			
-Дојка	7 (50,0)	5 (45,5)	0,926
-Штитна жлезда	3 (21,4)	3 (27,3)	
-Остало	4 (28,6)	3 (27,3)	
<i>Друге хроничне болести</i>			
-Не	191 (80,3)	138 (80,2)	0,996
-Да	47 (19,7)	34 (19,8)	
<i>Врста хроничне болести</i>			
-Болест штитне жлезде	10 (22,7)	4 (11,8)	0,624
-Болест срца и крвних судова	16 (36,4)	16 (47,1)	
-Астма	9 (20,5)	7 (20,6)	
-Остало	9 (20,5)	7 (20,6)	

P (probability): χ^2 -тест).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на личну здравствену историју за анксиозност и депресивност (Табела 15).

Податак о депресивности у личној здравственој историји је навело мање од 10% испитаница.

Само неколико испитаница је навело да је боловало од анксиозности.

Табела 15. Анксиозност и депресивност у личној здравственој историји испитаница

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=238</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
<i>Анксиозност</i>			
-Не	234 (98,3)	170 (98,8)	0,989
-Да	4 (1,7)	2 (1,2)	
<i>Депресивност</i>			
-Не	219 (92,0)	157 (91,3)	0.789
-Да	19 (8,0)	15 (8,7)	

P (probability: χ^2 -тест).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на последице скрининг процедуре (Папаниколау теста/колпоскопије) (Табела 16).

Табела 16.

Последице скрининг процедуре (Папаниколау теста/колпоскопије) у испитаница

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=238</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
Болови			
-Не	220 (92,4)	156 (90,7)	0,529
-Да	18 (7,6)	16 (9,3)	
Трајање болова			
-Никад	220 (92,4)	156 (90,7)	0,597
-1-2 дана	13 (5,5)	12 (7,0)	
-≥3 дана	5 (2,1)	4 (2,3)	
Крварење			
-Не	209 (87,8)	146 (84,9)	0,463
-Да	29 (12,2)	26 (15,1)	
Трајање крварења			
-Никад	209 (87,8)	146 (84,9)	0,310
-1-2 дана	21 (8,8)	19 (11,0)	
-≥3 дана	8 (3,4)	8 (4,7)	
Појачана секреција			
-Не	187 (78,6)	138 (80,2)	0,683
-Да	51 (21,4)	34 (19,8)	
Трајање појачане секреције			
-Никад	187 (78,6)	138 (80,2)	0,533
-1-2 дана	23 (9,7)	16 (9,3)	
-≥3 дана	28 (11,8)	17 (9,9)	

P (probability: χ^2 -тест).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на начин добијања обавештења о абнормалном резултату Папаниколау скрининг теста (Табела 17).

Највећи број испитаница (преко 80%) није обавештење о абнормалном резултату Папаниколау скрининг теста примио телефоном од стране изабраног гинеколога ни од стране другог лекара/сестре.

Табела 17.

Начин добијања обавештења о абнормалном резултату Папаниколау скрининг теста

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point I&II</i>	P
	(N=238)	(N=172)	
	Број (%)	Број (%)	
<i>Телефоном од стране изабраног гинеколога</i>	31 (13,0)	18 (10,5)	
<i>Телефоном од стране другог лекара/сестре</i>	15 (6,3)	9 (5,2)	
<i>Друго</i>	192 (80,7)	145 (84,3)	0,344

P (probability: χ^2 -тест).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на информисаност о значењу термина „дисплазија” или „преканцероза” (Табела 18).

Више од половине испитаница није било информисано о значењу термина „дисплазија” или „преканцероза”, док је приближно свака трећа испитаница била обавештена.

Табела 18. Дистрибуција испитаница по информисаности о значењу термина „дисплазија” или „преканцероза”

Варијабла	<i>Study time-point I</i> (<i>N=238</i>)	<i>Study time-point I&II</i> (<i>N=172</i>)	<i>P</i>
	Број (%)	Број (%)	
Информисаност			
-Не	157 (66,0)	113 (65,7)	0,955
-Да	81 (34,0)	59 (34,3)	

P (probability: χ^2 -тест).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на психолошки дистрес код цервикалне дисплазије, према *CDDQ* скали (Табела 19). Наше испитанице са позитивним Папаниколау тестом су доживеле различите нивое психолошког дистреса према *CDDQ* скали. Просечне вредности домена који мере психолошки дистрес повезан са медицинским процедурама (колпоскопијом), „Напетост и нелагодност” и „Непријатност”, биле су приближно подједнаке (1,81 и 1,80 односно 1,79 и 1,76). Домени који мере дистрес повезан са последицама пријема абнормалног резултата Папаниколау бриса си износили 1,41 и 1,32 за „Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице” и 2,44 и 2,40 за „Забринутост за здравствене последице”.

Табела 19. Психолошки дистрес код цервикалне дисплазије, према CDDQ скали

	<i>Study time-point I</i> (N=238)	<i>Study time-point I&II</i> (N=172)	<i>P</i>
Варијабле	$\bar{X}\pm SD$		
CDDQ скала и домени			
-Напетост и нелагодност	1,81±0,73	1,80±0,79	0,854
-Непријатност	1,79±1,04	1,76±1,09	0,739
-Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	1,41±0,83	1,32±0,88	0,259
-Забринутост за здравствене последице	2,44±1,04	2,40±1,12	0,705

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); *P* (*probability*=вероватноћа, t-test везаних узорака).

Између испитаница са позитивним Папаниколау тестом које су учествовале у првој (*Study time-point I*) и другој (*Study time-point II*) временској тачки истраживања није било значајне разлике у односу на психосоцијални статус испитаница у скринингу за рак грлића материце према *POSM* скали (Табела 20). Психосоцијални статус испитаница за домен „Забринутост” је износио просечно 39,09 односно 38,52, док је за домен „Информисаност/подршка” износио просечно 40,22 односно 39,47.

Табела 20. Психосоцијални статус испитаница у скринингу за рак грлића материце према POSM скали

	<i>Study time-point I</i> (N=238)	<i>Study time-point I&II</i> (N=172)	<i>P</i>
Варијабле	$\bar{X}\pm SD$		
POSM скала и домени			
-Забринитост	39,09±18,55	38,52±19,89	0,764
-Информисаност/подршка	40,22±17,64	39,47±18,74	0,683

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); *P* (*probability*=вероватноћа, t-test везаних узорака).

4.2. Учесталост јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура

На следећим табелама и графиконима је упоређена и представљена анксиозност и депресивност испитаница са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура.

Од укупног броја испитаница, анксиозност (*HADS-A* скала, са скором 8-21) је нађена код 86 жена (тј. 50,0%) пре дијагностичких процедура, док је после дијагностичких процедура нађена код 106 испитаница (61,6%); разлике у учесталости анксиозности пре и после дијагностичких процедура су биле статистички значајне ($p=0,030$) (Табела 21).

Између жена са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичке процедуре није постојала значајна разлика у односу на просечну вредност укупног скорa за болничку скалу анксиозности (*HADS-A*) ($7,67\pm 4,17$ и $8,16\pm 4,31$) (Табела 21).

Табела 21. Дистрибуција испитаница са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура у односу на анксиозност према *HADS* скали

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=172</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
<i>HADS</i> скала			
– Анксиозност (скор)			
Не (0-7)	86 (50,0)	66 (38,4)	
Да (8-21)	86 (50,0)	106 (61,6)	0,030*
$\bar{X}\pm SD$	7,67±4,17	8,16±4,31	0,091**
Rang	0-18	0-18	

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); *P* (*probability*=вероватноћа: χ^2 -тест, ***Wilcoxon*-ов тест рангова).

Код наших испитаница, учесталост симптома који би говорили у прилог постојања депресивности (по болничкој скали депресивности *HADS-D*, са скором 8-21) је већа после дијагностичких процедура (48,3%) него пре дијагностичких процедура (37,2%); разлике у учесталости депресивности пре и после дијагностичких процедура су биле статистички значајне ($p=0,038$) (Табела 22). Средњи укупни резултат за *HADS-D* скалу депресивности пре и после дијагностичких процедура ($5,58\pm 4,21$ и $6,36\pm 4,15$) је показао статистички значајну разлику ($p=0,020$) (Табела 22).

Код наших испитаница није нађена статистички значајна разлика у учесталости депресивности по *CES-D* скали (скор ≥ 16) пре и после дијагностичких процедура ($p=0,364$) (Табела 22). Међутим, средњи резултат по *CES-D* скали депресивности је показао статистички значајну разлику пре и после дијагностичких процедура ($13,98\pm 9,56$ и $12,74\pm 9,15$; $p=0,025$).

Табела 22. Дистрибуција испитаница са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура у односу на депресивност према *HADS* и *CES-D* скали

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point II</i>	<i>P</i>
	(<i>N=172</i>)	(<i>N=172</i>)	
	Број (%)	Број (%)	
<i>HADS</i> скала			
<i>-Депресивност (скор)</i>			
Не (0-7)	108 (62,8)	89 (51,7)	
Да (8-21)	64 (37,2)	83 (48,3)	0,038*
$\bar{X}\pm SD$	5,58±4,21	6,36±4,15	0,020**
Ранг	0-19	0-20	
<i>CES-D</i> скала			
<i>-Депресивност (скор)</i>			
Мали терет депресивних симптома (<16 поена)	109 (63,4)	117 (68,0)	
Велики терет депресивних симптома (≥ 16 поена)	63 (36,6)	55 (32,0)	0,364*
$\bar{X}\pm SD$	13,98±9,56	12,74±9,15	0,025**
Ранг	0-43	0-38	

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина±стандардна девијација); *P* (*probability*=вероватноћа: χ^2 -тест, ***Wilcoxon*-ов тест рангова).

Промена у анксиозности и депресивности испитаница са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура процењена је и на основу разлике у скоровима за сваку скалу, при чему је већа разлика указивала на већу промену (Табела 23).

Вилкоксонов тест ранга је утврдио да повећање анксиозности према *HADS* скали после дијагностичких процедура није било статистички значајно ($Z=-1,688$; $p=0,091$; уз малу разлику $r=0,09$). Медијана анксиозности повећана је од ($Md=7,50$) пре дијагностичких процедура до ($Md=9,00$) после дијагностичких процедура.

Вилкоксонов тест ранга је утврдио статистички значајно повећање депресивности после дијагностичких процедура ($Z=-2,318$; $p=0,020$), уз малу разлику ($r=0,012$). Медијана резултата на *HADS* скали депресивности повећана је од ($Md=5,00$) пре дијагностичких процедура до ($Md=7,00$) после дијагностичких процедура.

Са друге стране, код резултата на *CES-D* скали депресивности, Вилкоксонов тест ранга открио је статистички значајно смањење депресивности после дијагностичких процедура, $Z=-2,240$ ($p=0,025$), уз малу разлику ($r=0,12$). Медијана резултата на *CES-D* скали опала је од 12,00 пре дијагностичких процедура до 10,00 после дијагностичких процедура.

Табела 23. Дистрибуција испитаница са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура у односу на анксиозност и депресивност према *HADS* и *CES-D* скали

Варијабле	<i>Study time-point I</i>	<i>Study time-point II</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
	(<i>N=172</i>)	(<i>N=172</i>)		
	<i>Md</i>	<i>Md</i>		
<i>HADS</i> домени				
-Анксиозност	7,50	9,00	0,09	0,091
-Депресивност	5,00	7,00	0,12	0,020
<i>CES-D</i> домени				
-Соматске тегобе	3,00	2,00	0,13	0,015
-Позитивни афекат	4,00	3,00	0,17	0,001
-Негативни афекат	2,00	1,00	0,14	0,008
-Интерперсонални односи	0,00	0,00	0,09	0,111
За цео упитник	12,00	10,00	0,12	0,025

Md (Медијана); *r* (разлика; *Cohen*-ов критеријум); *P* (вредност: *Wilcoxon*-ов тест рангова).

4.3. Предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура

На следећим табелама су представљени резултати униваријантне и мултиваријантне логистичке регресионе анализе којима су одређени предиктори анксиозности и депресивности за жене са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура.

Према резултатима мултиваријантне логистичке регресионе анализе, значајни независни предиктори анксиозности пре дијагностичких процедура код жена са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста су били старији узраст ($OR=1,50$; $96\%CI=1,02-2,23$; $p=0,046$), виши степен забринутости по *POSM* скали ($OR=1,06$; $96\%CI=1,01-1,10$; $p=0,008$) и виши степен депресивности по *CES-D* скали ($OR=6,44$; $96\%CI=2,52-16,43$; $p=0,000$) (Табела 24).

Значајни независни предиктори анксиозности после дијагностичких процедура код жена са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста су били становање у сеоској средини ($OR=0,21$; $96\%CI=0,06-0,76$; $p=0,017$), спонтани абортус ($OR=3,44$; $96\%CI=1,15-10,31$; $p=0,027$) и виши степен депресивности по *CES-D* скали ($OR=5,28$; $96\%CI=1,29-21,68$; $p=0,021$) (Табела 25).

Ни једна друга од анализираних социодемографских, епидемиолошких, репродуктивних и генеративних карактеристика, навика, личне и породичне анамнеза, није била значајни предиктор анксиозности пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау тестом.

Табела 24. Предиктори анксиозности (по *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре дијагностичких процедура

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>
Узраст	1,31	1,01-1,71	0,043	1,50	1,01-2,23	0,046
Место боравка	0,78	0,40-1,55	0,491			
Место рођења	0,58	0,28-1,21	0,144			
Занимање			0,149			
-Домаћица	1*					
-Пољопривредник	--	--	--			
-Радник	1,16	0,54-2,49	0,700			
-Службеник	1,18	0,49-2,83	0,716			
-Стручњак	0,25	0,72-0,87	0,029			
Ниво образовања	0,71	0,34-1,47	0,355			
Брачно стање	0,80	0,37-1,71	0,562			
Верска припадност	0,86	0,40-1,85	0,703			
Узраст прве менструације	1,39	0,76-2,54	0,284			
Регуларност менструације	1,70	0,86-3,36	0,125			
Менопауза	1,48	0,80-2,73	0,213			
Узраст менопаузе	2,12	0,38-11,79	0,390			
Трајање менопаузе	0,97	0,37-2,54	0,954			
Трудноћа	0,81	0,33-1,99	0,648			
Узраст прве трудноће	1,52	0,75-3,05	0,243			
Број трудноћа	1,17	0,71-1,93	0,544			
Абортус	0,91	0,45-1,86	0,793			
Број абортуса	1,45	0,92-2,28	0,112			
Спонтани абортус	1,90	0,86-4,20	0,113			
Укупан број спонтаних абортуса	1,92	0,64-5,72	0,242			
Намерни абортус	0,72	0,23-2,23	0,568			
Укупан број намерних абортуса	1,27	0,79-2,05	0,330			
Деца	0,77	0,35-1,75	0,530			
Број деце	1,01	0,58-1,75	0,986			
Узраст првог сексуалног искуства	0,80	0,39-1,66	0,555			
Број сексуалних партнера			0,058			
-1	1*					
-2	0,26	0,09-0,79	0,018			
-≥3	0,73	0,36-1,46	0,371			
Орална контрацепција	0,77	0,34-1,75	0,530			
Узраст оралне контрацепције	0,92	0,16-5,21	0,922			
Орална контрацепција са прекидима	1,33	0,22-8,22	0,757			
Пушење цигарета	1,00	0,55-1,83	1,000			
Почетак пушења цигарета	1,47	0,43-4,98	0,539			
Број цигарета/дневно	1,00	0,14-7,40	1,000			

Табела 24. (наставак табеле)

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Престанак пушења цигарета	1,78	0,80-3,96	0,158			
Конзумирање алкохола	1,18	0,53-2,59	0,688			
Учесталост конзумирања	1,06	0,84-1,34	0,630			
Количина конзумирања	1,08	0,62-1,88	0,779			
Индекс телесне масе	1,34	0,73-2,47	0,350			
Бављење спортом	1,66	0,52-5,30	0,391			
Бављење рекреацијом	1,56	0,84-2,89	0,160			
Коришћење лекова за смирење	2,54	1,31-4,94	0,006			
Рак грлића материце у породици	1,49	0,54-4,10	0,446			
Степен сродства	0,72	0,27-1,95	0,520			
Други гинеколошки рак у породици	2,16	0,77-6,06	0,142			
Степен сродства	--	--	--			
Остали малигни тумори у породици	0,50	0,26-0,99	0,046			
Степен сродства	1,36	0,67-2,74	0,396			
Полне болести	1,35	0,29-6,22	0,701			
Врста полне болести	--	--	--			
Тумори у личној анамнези	1,22	0,36-4,14	0,756			
Врста тумора	0,61	0,14-2,65	0,513			
Друге хроничне болести у анамнези	1,43	0,68-3,03	0,345			
Врста хроничне болести у анамнези	1,07	0,52-2,19	0,855			
Анксиозност у анамнези	--	--	--			
Депресивност у анамнези	4,49	1,22-16,52	0,024			
Болови након скрининга у анамнези	1,32	0,47-3,72	0,600			
Крварење након скрининга у анамнези	1,30	0,57-2,98	0,530			
Појачана секреција после скрининга	0,75	0,35-1,59	0,445			
Пријем обавештења о позитивном налазу скрининг теста	1,01	0,81-1,26	0,955			
Информисаност о термину дисплазија	1,10	0,60-2,03	0,755			
Психолошки дистрес по <i>CDDQ</i> скали						
-Напетост и нелагодност	1,67	1,00-2,77	0,048			
-Непријатност	1,50	1,07-2,10	0,020			
-Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	1,42	0,86-2,33	0,167			
-Забринутост за здравствене последице	1,91	1,32-2,78	0,001			
Психосоцијални статус по <i>POSM</i> скали						
-Забринутост	1,07	1,03-1,10	0,000	1,06	1,01-1,10	0,008
-Информисаност/подршка	0,98	0,95-0,99	0,034			
Ниво депресивности по <i>CES-D</i> скали	10,43	4,85-22,44	0,000	6,44	2,52-16,43	0,000

OR (Odds Ratio); 95%CI (Confidence Interval=интервал поверења); P (Probability=вероватноћа). * Референтна категорија.

Табела 25. Предиктори анксиозности (по *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом после дијагностичких процедура

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>
Узраст	1,04	0,79-1,35	0,798			
Место боравка	0,25	0,11-0,57	0,001	0,21	0,06-0,76	0,017
Место рођења	0,42	0,19-0,95	0,038			
Занимање			0,966			
-Домаћица	1*					
-Пољопривредник	--	--	--			
-Радник	0,93	0,43-2,03	0,861			
-Службеник	1,16	0,47-2,88	0,745			
-Стручњак	0,77	0,26-2,24	0,631			
Ниво образовања	0,97	0,46-2,06	0,940			
Брачно стање	1,44	0,67-3,10	0,353			
Верска припадност	0,81	0,38-1,73	0,586			
Узраст прве менструације	0,96	0,52-1,77	0,886			
Регуларност менструације	2,22	1,05-4,67	0,036			
Менопауза	1,53	0,81-2,91	0,190			
Узраст менопаузе	3,15	0,36-27,92	0,303			
Трајање менопаузе	0,39	0,14-1,14	0,086			
Трудноћа	0,72	0,29-1,76	0,466			
Узраст прве трудноће	1,45	0,72-2,95	0,302			
Број трудноћа	1,64	0,97-2,74	0,057			
Абортус	1,82	0,88-3,76	0,106			
Број абортуса	1,26	0,79-2,03	0,334			
Спонтани абортус	3,51	1,36-9,04	0,009	3,44	1,15-10,31	0,027
Укупан број спонтаних абортуса	0,83	0,27-2,51	0,741			
Намерни абортус	0,13	0,02-1,03	0,054			
Укупан број намерних абортуса	1,44	0,87-2,38	0,152			
Деца	0,62	0,27-1,41	0,258			
Број деце	1,40	0,78-2,50	0,264			
Узраст првог сексуалног искуства	1,41	0,66-3,02	0,382			
Број сексуалних партнера			0,587			
-1						
-2	0,64	0,23-1,74	0,378			
-≥3	0,75	0,36-1,53	0,427			
Орална контрацепција	0,89	0,38-2,05	0,783			
Узраст оралне контрацепције	6,00	0,61-59,33	0,125			
Орална контрацепција са прекидима	1,50	0,22-10,08	0,677			
Пушење цигарета	1,30	0,70-2,41	0,410			
Почетак пушења цигарета	3,11	0,64-15,10	0,159			
Број цигарета/дневно	0,54	0,07-4,01	0,548			

Табела 25. (наставак табеле)

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Престанак пушења цигарета	0,73	0,32-1,67	0,452			
Конзумирање алкохола	0,56	0,25-1,24	0,153			
Учесталост конзумирања	0,87	0,69-1,11	0,258			
Количина конзумирања	0,69	0,39-1,20	0,184			
Индекс телесне масе	1,12	0,60-2,10	0,726			
Бављење спортом	1,98	0,63-6,16	0,240			
Бављење рекреацијом	1,40	0,75-2,63	0,291			
Коришћење лекова за смирење	2,06	1,03-4,14	0,042			
Рак грлића материце у породици	1,56	0,52-4,64	0,426			
Степен сродства	1,23	0,38-3,89	0,726			
Други гинеколошки рак у породици	1,71	0,58-5,03	0,333			
Степен сродства	--	--	--			
Остали малигни тумори у породици	0,81	0,41-1,58	0,531			
Степен сродства	0,97	0,48-1,95	0,932			
Полне болести	0,82	0,18-3,80	0,804			
Врста полне болести	--	--	--			
Тумори у личној анамнези	1,71	0,44-6,71	0,439			
Врста тумора	--	--	--			
Друге хроничне болести у анамнези	1,25	0,57-2,71	0,578			
Врста хроничне болести у анамнези	0,92	0,44-1,98	0,847			
Анксиозност у анамнези	0,62	0,04-10,07	0,736			
Депресивност у анамнези	4,47	0,98-20,50	0,054			
Болови након скрининга у анамнези	1,98	0,61-6,41	0,255			
Крварење након скрининга у анамнези	0,74	0,32-1,70	0,481			
Појачана секреција после скрининга	1,18	0,54-2,58	0,681			
Пријем обавештења о позитивном налазу скрининг теста	1,10	0,88-1,37	0,416			
Информисаност о термину дисплазија	1,24	0,66-2,34	0,502			
Психолошки дистрес по <i>CDDQ</i> скали						
-Напетост и нелагодност	2,04	1,19-3,48	0,009			
-Непријатност	1,40	0,98-1,20	0,062			
-Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	1,22	0,74-2,03	0,441			
-Забринутост за здравствене последице	1,61	1,11-2,32	0,012			
Психосоцијални статус по <i>POSM</i> скали						
-Забринутост	1,03	1,00-1,06	0,044			
-Информисаност/подршка	0,97	0,95-0,99	0,024			
Ниво депресивности по <i>CES-D</i> скали	14,37	4,88-42,34	0,000	5,28	1,29-21,68	0,021

OR (Odds Ratio); 95%CI (Confidence Interval=интервал поверења); P (Probability=вероватноћа). * Референтна категорија.

На следећим табелама су представљени резултати униваријантне и мултиваријантне регресионе анализе, којима су анализирани предиктори депресивности код жена са позитивним папаниколау тестом пре и после дијагностичких процедура.

За депресивност (по *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре дијагностичких процедура, униваријантна логистичка регресија је указала на потенцијални прогностички значај старијег узраста, занимања, рекреације, коришћења лекова за смирење, психосоцијалног статуса по *POSM* скали (за домен забринутост) и нивоа депресивности по *CES-D* скали, док је мултиваријантна логистичка регресија указала да су узраст ($OR=1,46$; $96\%CI=1,03-2,07$; $p=0,034$), психосоцијални статус по *POSM* скали - за домен забринутост ($OR=1,04$; $96\%CI=1,01-1,08$; $p=0,016$) и ниво депресивности по *CES-D* скали ($OR=4,50$; $96\%CI=2,05-9,88$; $p=0,000$) значајни независни предиктори депресивности (Табела 26).

За депресивност (по *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом после дијагностичких процедура, униваријантна логистичка регресија је указала на следеће значајне предикторе депресивности: место боравка, место рођења, трајање менопаузе, коришћење лекова за смирење, психолошки дистрес по *CDDQ* скали (за домен Напетост и непријатност), психосоцијални статус по *POSM* скали (за домене Забринутост и Информисаност/подршка) и ниво депресивности по *CES-D* скали, Према резултатима мултиваријантне логистичке регресије значајни независни предиктори депресивности је било само место боравка ($OR=0,11$; $96\%CI=0,02-0,67$; $p=0,016$) (Табела 27).

Табела 26. Предиктори депресивности (по *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре дијагностичких процедура

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>
Узраст	1,48	1,19-1,97	0,06	1,46	1,03-2,07	0,034
Место боравка	0,55	0,27-1,08	0,084			
Место рођења	0,51	0,24-1,05	0,067			
Занимање			0,165			
-Домаћица	1*					
-Пољопривредник	--	--	--			
-Радник	1,21	0,56-2,63	0,627			
-Службеник	0,76	0,31-1,91	0,562			
-Стручњак	0,18	0,04-0,86	0,032			
Ниво образовања	0,63	0,30-1,31	0,217			
Брачно стање	0,89	0,41-1,94	0,773			
Верска припадност	0,61	0,21-1,75	0,357			
Узраст прве менструације	1,16	0,96-1,40	0,124			
Регуларност менструације	1,21	0,61-2,40	0,593			
Менопауза	1,63	0,87-3,05	0,131			
Узраст менопаузе	1,80	0,37-8,72	0,468			
Трајање менопаузе	0,81	0,31-2,11	0,666			
Трудноћа	0,60	0,22-1,61	0,306			
Узраст прве трудноће	0,85	0,42-1,73	0,659			
Број трудноћа	1,10	0,66-1,86	0,709			
Абортус	0,60	0,29-1,23	0,162			
Број абортуса	1,24	0,77-2,00	0,367			
Спонтани абортус	0,99	0,44-2,24	0,975			
Укупан број спонтаних абортуса	1,02	0,40-2,61	0,962			
Намерни абортус	0,97	0,30-3,15	0,965			
Укупан број намерних абортуса	1,16	0,70-1,91	0,560			
Деца	0,43	0,16-1,13	0,086			
Број деце	1,03	0,59-1,82	0,908			
Узраст првог сексуалног искуства	0,71	0,33-1,55	0,391			
Број сексуалних партнера			0,387			
-1	1*					
-2	0,61	0,21-1,78	0,369			
-≥3	0,63	0,30-1,30	0,210			
Орална контрацепција	0,54	0,22-1,36	0,191			
Узраст оралне контрацепције	1,20	0,18-8,24	0,853			
Орална контрацепција са прекидима	4,25	0,61-29,45	0,143			
Пушење цигарета	0,78	0,41-1,45	0,433			
Почетак пушења цигарета	0,94	0,26-3,36	0,916			
Број цигарета/дневно	1,94	0,26-14,40	0,518			

Табела 26. (наставак табеле)

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Престанак пушења цигарета	1,81	0,78-4,28	0,162			
Конзумирање алкохола	0,68	0,29-1,58	0,370			
Учесталост конзумирања	0,87	0,67-1,12	0,280			
Количина конзумирања	0,77	0,43-1,41	0,405			
Индекс телесне масе	1,08	0,57-2,02	0,822			
Бављење спортом	3,52	0,75-16,40	0,110			
Бављење рекреацијом	2,38	1,22-4,66	0,011			
Коришћење лекова за смирење	2,92	1,51-5,69	0,002			
Рак грлића материце у породици	1,57	0,57-4,30	0,379			
Степен сродства	0,94	0,36-2,51	0,907			
Други гинеколошки рак у породици	1,80	0,68-4,80	0,240			
Степен сродства	--	--	--			
Остали малигни тумори у породици	0,64	0,32-1,29	0,212			
Степен сродства	1,66	0,80-3,44	0,177			
Полне болести	1,28	0,28-5,91	0,753			
Врста полне болести	--	--	--			
Тумори у личној анамнези	0,96	0,27-3,43	0,952			
Врста тумора	0,86	0,19-3,79	0,838			
Друге хроничне болести у анамнези	1,56	0,74-3,31	0,245			
Врста хроничне болести у анамнези	1,87	0,87-4,05	0,111			
Анксиозност у анамнези	1,70	0,10-27,63	0,710			
Депресивност у анамнези	2,06	0,71-5,98	0,183			
Болови након скрининга у анамнези	1,01	0,35-2,94	0,980			
Крварење након скрининга у анамнези	1,43	0,62-3,29	0,398			
Појачана секреција после скрининга	0,77	0,35-1,70	0,514			
Пријем обавештења о позитивном налазу скрининг теста	1,04	0,82-1,31	0,740			
Информисаност о термину дисплазија	1,08	0,57-2,02	0,822			
Психолошки дистрес по <i>CDDQ</i> скали						
-Напетост и нелагодност	0,92	0,55-1,52	0,738			
-Непријатност	1,08	0,78-1,51	0,645			
-Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	1,23	0,75-2,04	0,413			
-Забринутост за здравствене последице	1,25	0,88-1,79	0,214			
Психосоцијални статус по <i>POSM</i> скали						
-Забринутост	1,06	1,03-1,09	0,000	1,04	1,01-1,08	0,016
-Информисаност/подршка	0,99	0,98-1,02	0,755			
Ниво депресивности по <i>CES-D</i> скали	6,16	3,11-12,21	0,000	4,50	2,05-9,88	0,000

OR (Odds Ratio); 95%CI (Confidence Interval=интервал поверења); P (Probability=вероватноћа). * Референтна категорија.

Табела 27. Предиктори депресивности (по *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом после дијагностичких процедура

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>
Узраст	1,04	0,80-1,34	0,788			
Место боравка	0,12	0,05-0,27	0,000	0,11	0,02-0,67	0,016
Место рођења	0,40	0,19-0,84	0,016			
Занимање			0,837			
-Домаћица	1*					
-Пољопривредник	--	--	--			
-Радник	0,97	0,45-2,08	0,939			
-Службеник	0,85	0,35-2,04	0,716			
-Стручњак	0,54	0,18-1,61	0,267			
Ниво образовања	0,98	0,47-2,03	0,957			
Брачно стање	1,34	0,62-2,88	0,457			
Верска припадност	0,76	0,34-1,70	0,500			
Узраст прве менструације	0,99	0,83-1,18	0,909			
Регуларност менструације	1,48	0,75-2,90	0,257			
Менопауза	1,51	0,81-2,78	0,192			
Узраст менопаузе	2,27	0,41-12,59	0,350			
Трајање менопаузе	0,33	0,12-0,88	0,027			
Трудноћа	0,57	0,23-1,44	0,236			
Узраст прве трудноће	1,29	0,64-2,58	0,479			
Број трудноћа	1,39	0,84-2,32	0,206			
Абортус	1,71	0,83-3,52	0,148			
Број абортуса	0,75	0,48-1,18	0,214			
Спонтани абортус	1,28	0,58-2,80	0,544			
Укупан број спонтаних абортуса	0,99	0,40-2,45	0,982			
Намерни абортус	0,27	0,07-1,04	0,057			
Укупан број намерних абортуса	0,89	0,55-1,43	0,628			
Деца	0,58	0,25-1,35	0,207			
Број деце	1,51	0,85-2,66	0,157			
Узраст првог сексуалног искуства	1,71	0,82-3,56	0,155			
Број сексуалних партнера			0,521			
-1						
-2	0,83	0,31-2,22	0,703			
-≥3	0,66	0,33-1,34	0,254			
Орална контрацепција	0,48	0,20-1,14	0,096			
Узраст оралне контрацепције	4,00	0,66-24,37	0,133			
Орална контрацепција са прекидима	2,50	0,39-16,05	0,334			
Пушење цигарета	1,18	0,64-2,15	0,598			
Почетак пушења цигарета	3,45	0,87-13,63	0,077			
Број цигарета/дневно	1,00	0,14-7,40	1,000			

Табела 27. (наставак табеле)

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Престанак пушења цигарета	1,04	0,73-1,48	0,842			
Конзумирање алкохола	0,67	0,30-1,49	0,321			
Учесталост конзумирања	0,91	0,72-1,16	0,446			
Количина конзумирања	0,77	0,44-1,35	0,356			
Индекс телесне масе	1,12	0,61-2,07	0,711			
Бављење спортом	1,10	0,35-3,41	0,875			
Бављење рекреацијом	1,53	0,83-2,84	0,176			
Коришћење лекова за смирење	2,01	1,05-3,86	0,036			
Рак грлића материце у породици	1,61	0,58-4,43	0,362			
Степен сродства	1,63	0,52-5,15	0,405			
Други гинеколошки рак у породици	1,39	0,52-3,70	0,514			
Степен сродства	--	--	--			
Остали малигни тумори у породици	0,88	0,46-1,70	0,705			
Степен сродства	1,15	0,58-2,30	0,693			
Полне болести	1,45	0,32-6,69	0,633			
Врста полне болести	--	--	--			
Тумори у личној анамнези	1,31	0,38-4,46	0,667			
Врста тумора	12,00	0,81-176,85	0,070			
Друге хроничне болести у анамнези	1,35	0,64-2,85	0,425			
Врста хроничне болести у анамнези	0,62	0,29-1,31	0,210			
Анксиозност у анамнези	--	--	--			
Депресивност у анамнези	1,25	0,43-3,61	0,681			
Болови након скрининга у анамнези	0,82	0,29-2,31	0,705			
Крварење након скрининга у анамнези	0,83	0,37-1,90	0,666			
Појачана секреција после скрининга	0,94	0,44-2,00	0,876			
Пријем обавештења о позитивном налазу скрининг теста	1,11	0,88-1,39	0,380			
Информисаност о термину дисплазија	1,24	0,67-2,28	0,495			
Психолошки дистрес по <i>CDDQ</i> скали						
-Напетост и нелагодност	1,74	1,05-2,91	0,033			
-Непријатност	1,12	0,81-1,55	0,505			
-Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	1,36	0,83-2,23	0,221			
-Забринутост за здравствене последице	1,35	0,95-1,91	0,092			
Психосоцијални статус по <i>POSM</i> скали						
-Забринутост	1,03	1,01-1,06	0,016			
-Информисаност/подршка	0,97	0,95-0,99	0,024			
Ниво депресивности по <i>CES-D</i> скали	5,23	2,56-10,69	0,000			

OR (Odds Ratio); 95%CI (Confidence Interval=интервал поверења); P (Probability=вероватноћа). * Референтна категорија.

На табелама 28. и 29. су представљени резултати униваријантне и мултиваријантне регресије, којом је анализиран значај потенцијалних предиктора депресивности по *CES-D* скали пре и после дијагностичких процедура којима су подвргнуте испитанице са позитивним Папаниколау тестом пре и после дијагностичке процедуре..

Иако је униваријантном логистичком регресијом, од анализираних социо-демографских и епидемиолошких карактеристика, навика, личне и породичне здравствене историје запажено више потенцијалних предиктивних фактора за депресивност (по *CES-D* скали) код испитаница пре дијагностичких процедура (као што су занимање, број абортуса, спонтани абортус, намерни абортус и број намерних абортуса, број сексуалних партнера, коришћење лекова за смирење, ближи степен сродства за остале малигне туморе у породици, депресивност у личној анамнези, психолошки дистрес по *CDDQ* скали за домен Забринутост за здравствене последице, психосоцијални статус по *POSM* скали - за домене Забринутост и Информисаност/подршка, ниво анксиозности по *HADS* скали и ниво депресивности по *HADS* скали), мултиваријантна логистичка регресиона анализа је показала да је значајна независан предиктор депресивности по *CES-D* скали само спонтани абортус ($OR=3,62$; $96\%CI=1,11-11,84$; $p=0,034$) (Табела 28).

Значајни независни предиктори депресивности по *CES-D* скали после дијагностичких процедура, према резултатима мултиваријантне логистичке регресије, су били психосоцијални статус по *POSM* скали - за домен Забринутост ($OR=1,05$; $96\%CI=1,01-1,09$; $p=0,009$) и ниво анксиозности по *HADS* скали ($OR=7,40$; $96\%CI=1,98-25,74$; $p=0,003$) (Табела 29). Униваријантна логистичка регресиона анализа је указала и на значај који могу имати коришћење лекова за смирење, ближи степен сродства за остале малигне туморе у породици, податак за депресивност у личној здравственој историји, психолошки дистрес по *CDDQ* скали (за све домене: Напетост и Нелагодност, Непријатност, Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице и Забринутост за здравствене последице), као и ниво депресивности по *HADS* скали, али то, према мултиваријантној логистичкој регресији, нису били значајни независни предиктори депресивности по *CES-D* скали.

Табела 28. Предиктори депресивности по CES-D скали код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре дијагностичких процедура

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Узраст	1,01	0,78-1,32	0,930			
Место боравка	0,60	0,30-1,19	0,140			
Место рођења	0,65	0,31-1,34	0,242			
Занимање			0,282			
-Домаћица	1*					
-Пољопривредник	--	--	--			
-Радник	0,98	0,45-2,12	0,949			
-Службеник	0,61	0,24-1,54	0,297			
-Стручњак	0,26	0,07-1,00	0,050			
Ниво образовања	1,48	0,68-3,25	0,327			
Брачно стање	0,86	0,40-1,88	0,714			
Верска припадност	1,10	0,51-2,35	0,810			
Узраст прве менструације	0,98	0,53-1,83	0,948			
Регуларност менструације	1,80	0,91-3,57	0,091			
Менопауза	1,24	0,66-2,34	0,498			
Узраст менопаузе	1,16	0,24-5,63	0,857			
Трајање менопаузе	0,93	0,35-2,46	0,884			
Трудноћа	0,47	0,16-1,33	0,155			
Узраст прве трудноће	1,27	0,62-2,62	0,516			
Број трудноћа	1,61	0,92-2,82	0,097			
Абортус	1,86	0,86-4,01	0,116			
Број абортуса	1,63	1,02-2,60	0,042			
Спонтани абортус	2,24	1,01-4,97	0,047	3,62	1,11-11,84	0,034
Укупан број спонтаних абортуса	2,24	0,74-6,75	0,151			
Намерни абортус	0,25	0,07-0,85	0,027			
Укупан број намерних абортуса	1,81	1,08-3,03	0,023			
Деца	0,69	0,28-1,68	0,413			
Број деце	1,45	0,81-2,59	0,214			
Узраст првог сексуалног искуства	0,83	0,39-1,76	0,621			
Број сексуалних партнера			0,046			
-1						
-2	0,15	0,03-0,70	0,015			
-≥3	1,02	0,50-2,05	0,964			
Орална контрацепција	1,02	0,44-2,39	0,962			
Узраст оралне контрацепције	1,39	0,24-8,07	0,712			
Орална контрацепција са прекидима	5,00	0,72-34,92	0,105			
Пушење цигарета	1,38	0,73-2,59	0,322			
Почетак пушења цигарета	2,36	0,69-8,07	0,170			
Број цигарета/дневно	1,54	0,21-11,42	0,672			
Престанак пушења цигарета	1,30	0,90-1,88	0,164			

Табела 28. (наставак табеле)

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Конзумирање алкохола	0,84	0,37-1,92	0,680			
Учесталост конзумирања	0,97	0,75-1,24	0,786			
Количина конзумирања	0,79	0,43-1,44	0,442			
Индекс телесне масе	0,91	0,48-1,72	0,769			
Бављење спортом	2,02	0,54-7,63	0,300			
Бављење рекреацијом	1,31	0,69-2,49	0,410			
Коришћење лекова за смирење	2,43	1,26-4,70	0,008			
Рак грлића материце у породици	1,24	0,45-3,43	0,682			
Степен сродства	0,61	0,19-1,94	0,405			
Други гинеколошки рак у породици	2,38	0,89-6,39	0,085			
Степен сродства	--	--	--			
Остали малигни тумори у породици	0,51	0,24-1,05	0,066			
Степен сродства	3,33	1,43-7,76	0,005			
Полне болести	1,31	0,28-6,06	0,728			
Врста полне болести	--	--	--			
Тумори у личној анамнези	0,99	0,28-3,52	0,985			
Врста тумора	0,86	0,19-3,79	0,838			
Друге хроничне болести у анамнези	0,88	0,40-1,92	0,747			
Врста хроничне болести у анамнези	1,33	0,63-2,81	0,451			
Анксиозност у анамнези	--	--	--			
Депресивност у анамнези	3,93	1,28-12,07	0,017			
Болови након скрининга у анамнези	1,39	0,49-3,93	0,536			
Крварење након скрининга у анамнези	1,48	0,64-3,39	0,360			
Појачана секреција после скрининга	0,93	0,43-2,04	0,857			
Пријем обавештења о позитивном налазу скрининг теста	0,89	0,71-1,11	0,307			
Информисаност о термину дисплазија	1,01	0,54-1,90	0,976			
Психолошки дистрес по <i>CDDQ</i> скали						
-Напетост и нелагодност	1,51	0,90-2,53	0,122			
-Непријатност	1,39	0,99-1,95	0,053			
-Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	1,66	1,00-2,77	0,052			
-Забринутост за здравствене последице	1,71	1,18-2,48	0,005			
Психосоцијални статус по <i>POSM</i> скали						
-Забринутост	1,06	1,03-1,09	0,000			
-Информисаност/подршка	0,97	0,95-0,99	0,030			
Ниво анксиозности по <i>HADS</i> скали	10,43	4,85-22,44	0,000			
Ниво депресивности по <i>HADS</i> скали	6,16	3,12-12,21	0,000			

OR (Odds Ratio); 95%CI (Confidence Interval=интервал поверења); P (Probability=вероватноћа). * Референтна категорија.

Табела 29. Предиктори депресивности по CES-D скали код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом после дијагностичких процедура

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Узраст	1,00	0,76-1,32	0,990			
Место боравка	0,65	0,32-1,31	0,226			
Место рођења	0,56	0,27-1,19	0,132			
Занимање			0,576			
-Домаћица	1*					
-Пољопривредник	--	--	--			
-Радник	0,75	0,33-1,67	0,474			
-Службеник	0,84	0,33-2,11	0,711			
-Стручњак	0,31	0,08-1,22	0,092			
Ниво образовања	1,14	0,52-2,52	0,741			
Брачно стање	0,92	0,41-2,08	0,853			
Верска припадност	0,86	0,36-2,06	0,732			
Узраст прве менструације	0,90	0,75-1,10	0,301			
Регуларност менструације	1,30	0,64-2,63	0,470			
Менопауза	0,92	0,48-1,78	0,804			
Узраст менопаузе	0,34	0,04-3,03	0,335			
Трајање менопаузе	0,73	0,26-2,05	0,557			
Трудноћа	1,25	0,49-3,19	0,637			
Узраст прве трудноће	0,92	0,44-1,93	0,823			
Број трудноћа	1,19	0,68-2,07	0,551			
Абортус	1,03	0,48-2,21	0,950			
Број абортуса	1,47	0,89-2,43	0,129			
Спонтани абортус	2,22	0,96-5,10	0,061			
Укупан број спонтаних абортуса	1,25	0,51-3,08	0,628			
Намерни абортус	0,40	0,13-1,26	0,118			
Укупан број намерних абортуса	1,61	0,92-2,77	0,089			
Деца	1,31	0,56-3,08	0,540			
Број деце	1,44	0,78-2,65	0,239			
Узраст првог сексуалног искуства	0,91	0,41-1,99	0,806			
Број сексуалних партнера			0,199			
-1						
-2	0,38	0,10-1,44	0,156			
-≥3	1,30	0,63-2,71	0,477			
Орална контрацепција	1,31	0,56-3,08	0,540			
Узраст оралне контрацепције	0,60	0,09-3,89	0,592			
Орална контрацепција са прекидима	2,00	0,32-12,59	0,460			
Пушење цигарета	1,20	0,63-2,30	0,583			
Почетак пушења цигарета	2,19	0,65-7,40	0,209			
Број цигарета/дневно	0,65	0,07-6,46	0,710			
Престанак пушења цигарета	1,40	0,60-3,26	0,435			

Табела 29. (наставак табеле)

Варијабле	Униваријантна логистичка регресија			Мултиваријантна логистичка регресија		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Конзумирање алкохола	0,89	0,38-2,11	0,798			
Учесталост конзумирања	0,99	0,77-1,28	0,928			
Количина конзумирања	1,02	0,57-1,83	0,950			
Индекс телесне масе	0,73	0,38-1,43	0,360			
Бављење спортом	1,62	0,43-6,14	0,478			
Бављење рекреацијом	1,32	0,68-2,57	0,417			
Коришћење лекова за смирење	2,15	1,10-4,21	0,027			
Рак грлића материце у породици	1,18	0,41-3,37	0,758			
Степен сродства	0,95	0,34-2,67	0,927			
Други гинеколошки рак у породици	1,41	0,51-3,85	0,508			
Степен сродства	--	--	--			
Остали малигни тумори у породици	0,58	0,28-1,23	0,154			
Степен сродства	3,91	1,60-9,58	0,003			
Полне болести	1,63	0,35-7,55	0,532			
Врста полне болести	--	--	--			
Тумори у личној анамнези	0,45	0,09-2,17	0,322			
Врста тумора	1,37	0,22-8,46	0,735			
Друге хроничне болести у анамнези	1,14	0,52-2,50	0,743			
Врста хроничне болести у анамнези	1,00	0,48-2,10	1,000			
Анксиозност у анамнези	--	--	--			
Депресивност у анамнези	4,98	1,61-15,38	0,005			
Болови након скрининга у анамнези	1,31	0,45-3,81	0,620			
Крварење након скрининга у анамнези	1,31	0,56-3,08	0,540			
Појачана секреција после скрининга	0,49	0,20-1,20	0,117			
Пријем обавештења о позитивном налазу скрининг теста	1,01	0,80-1,28	0,936			
Информисаност о термину дисплазија	1,60	0,84-3,07	0,156			
Психолошки дистрес по <i>CDDQ</i> скали						
-Напетост и нелагодност	2,57	1,44-4,58	0,001			
-Непријатност	1,65	1,16-2,34	0,005			
-Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице	1,68	1,00-2,84	0,051			
-Забринутост за здравствене последице	1,70	1,16-2,50	0,007			
Психосоцијални статус по <i>POSM</i> скали						
-Забринутост	1,06	1,03-1,09	0,000	1,05	1,01-1,09	0,009
-Информисаност/подршка	0,98	0,96-1,00	0,090			
Ниво анксиозности по <i>HADS</i> скали	14,37	4,88-42,34	0,000	7,40	1,98-27,74	0,003
Ниво депресивности по <i>HADS</i> скали	5,23	2,56-10,69	0,000			

OR (Odds Ratio); 95%CI (Confidence Interval=интервал поверења); P (Probability=вероватноћа). * Референтна категорија.

На табели 30. су представљени резултати мултиваријантне линеарне регресије, која је анализирала потенцијални предиктивни значај социо-демографских и епидемиолошких карактеристика, навика, личне и породичне здравствене историје за настанак депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Соматске тегобе”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом.

Већа „Забринутост” по *POSM* скали и виши ниво депресивности по *HADS* скали били су значајни ($p=0,010$ и $p=0,004$) предиктори за домен „Соматске тегобе” пре дијагностичких процедура. Мултиваријантна линеарна регресија није потврдила предиктивни значај места боравка, занимања, броја намерних абортуса, коришћења таблета за смирење, бављења спортом, оболевања најближих сродника од осталих малигнух тумора, психолошког дистреса по *CDDQ* скали (за Напетост и нелагодност, Непријатност, Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице, Забринутост за здравствене последице), и нивоа анксиозности по *HADS* скали на које је указала униваријантна линеарна регресија.

Већи укупан број абортуса је био значајан ($p=0,046$) независан предиктор за настанак депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Соматске тегобе” после дијагностичких процедура по резултатима мултиваријантне линеарне регресије. Мултиваријантна линеарна регресија није потврдила предиктивни значај менопаузе, коришћења таблета за смирење, броја намерних абортуса, оболевања најближих сродника од осталих малигнух тумора, болова након Папаниколау теста, депресивности у личној анамнези, психолошког дистреса по *CDDQ* скали (за Непријатност и Забринутост за здравствене последице), и нивоа анксиозности и депресивности по *HADS* скали на које је указала униваријантна линеарна регресија.

Табела 30. Предиктори депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Соматске тегобе”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом: према резултатима мултиваријантне линеарне регресије

Варијабле	Пре дијагностичких процедура			После дијагностичких процедура		
	β	95%CI	P	β	95%CI	P
Број абортуса				0,835	0,071;7,395	0,046
Психосоцијални статус по <i>POSM</i> скали						
-Забринутост	0,191	0,015;0,106	0,010			
Ниво депресивности по <i>HADS</i> скали	0,303	0,090;0,455	0,004			

β (Стандардизовани коефицијент бета); 95%CI (Conficence Interval= интервал поверења); P (Probability=вероватноћа).

На табели 31. су представљени резултати мултиваријантне линеарне регресије, која је анализирила потенцијални предиктивни значај социо-демографских и епидемиолошких карактеристика, навика, личне и породичне здравствене историје за настанак депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Позитивни афекат”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом.

Краће трајање менопаузе и позитивна породична историја за друге гинеколошке малигне туморе су били значајни предиктори за домен „Позитивни афекат” пре дијагностичких процедура: дужа менопауза је смањивала афекат ($p=0,048$), док је појава других гинеколошких малигнух тумора у породици повећавала афекат ($p=0,027$). Мултиваријантна линеарна регресија није потврдила предиктивни значај броја абортуса, пушења цигарета, депресивности личној здравственој историји, и нивоа анксиозности и депресивности по *HADS* скали на које је указала униваријантна линеарна регресија.

Место боравка у граду и прва менструација у ранијем узрасту (≤ 13 година) били су значајни ($p < 0,001$ и $p = 0,034$) предиктори за домен „Позитивни афекат” пре дијагностичких процедура. Ни једна од других анализираних социодемографских и епидемиолошких карактеристика, навика, личне и породичне здравствене историје није представљала потенцијални предиктор за домен „Позитивни афекат” пре дијагностичких процедура по униваријантној линеарној регресији.

Табела 31. Предиктори депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Позитивни афекат”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом: резултати мултиваријантне линеарне регресије

Варијабле	Пре дијагностичких процедура			После дијагностичких процедура		
	β	95%CI	P	β	95%CI	P
Место боравка				0,273	0,875;2,838	0,000
Узраст прве менструације				-0,156	-1,816;-0,070	0,034
Трајање менопаузе	-0,266	-3,963;-0,022	0,048			
Други гинеколошки рак у породици	0,316	0,359;5,684	0,027			

β (Стандардизовани коефицијент бета); 95%CI (Conficence Interval= интервал поверења); P (Probability=вероватноћа).

На табели 32. су представљени резултати мултиваријантне линеарне регресије, која је анализирана потенцијални предиктивни значај социо-демографских и епидемиолошких карактеристика, навика, личне и породичне здравствене историје за настанак депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Негативни афекат”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом.

Виши ниво депресивности по *HADS* скали је био значајни позитивни предиктор за домен „Негативни афекат” пре дијагностичких процедура ($p=0,012$). Мултиваријантна линеарна регресија није потврдила предиктивни значај укупног броја абортуса, спонтаног абортуса, коришћења лекова за смирење, осталих малигних тумора код блиских сродника, депресивности у личној здравственој историји, психолошког дистреса по *CDDQ* скали (за Напетост и нелагодност, Непријатност, Забринутост за сексуалне и репродуктивне последице, Забринутост за здравствене последице), „Забринутост” по *POSM* скали, и нивоа анксиозности по *HADS* скали на које је указала униваријантна линеарна регресија.

Ни једна од анализираних социодемографских и епидемиолошких карактеристика, навика, личне и породичне здравствене историје није представљала значајни предиктор за домен „Позитивни афекат” после дијагностичких процедура, иако је униваријантна линеарна регресија указала на потенцијални предиктивни значај оралне контрацепције, укупног броја абортуса, спонтаног абортуса, коришћења лекова за смирење, осталих малигних тумора код блиских сродника, депресивности у личној здравственој историји, домена „Непријатност” по *POSM* скали, и нивоа анксиозности по *HADS* скали.

Табела 32. Предиктори депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Негативни афекат”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом: резултати мултиваријантне линеарне регресије

Варијабле	Пре дијагностичких процедура			После дијагностичких процедура		
	β	95%CI	P	β	95%CI	P
Ниво депресивности по <i>HADS</i> скали	0,626	0,202;1,446	0,012			

β (Стандардизовани коефицијент бета); 95%CI (Confidence Interval= интервал поверења); P (Probability=вероватноћа).

На табели 33. су представљени резултати мултиваријантне линеарне регресије, која је анализирана потенцијални предиктивни значај социо-демографских и епидемиолошких карактеристика, навика, личне и породичне здравствене историје за настанак депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Интерперсонални односи”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом.

Депресивност у личној здравственој историји и виши ниво психолошког дистреса по *CDDQ* скали (за Забринутост за здравствене последице) су били значајни предиктори за домен „Интерперсонални односи” пре дијагностичких процедура ($p=0,019$ односно $p=0,026$). Мултиваријантна линеарна регресија није потврдила предиктивни значај броја трудноћа, индекса телесне масе, домена „Забринутост” по *POSM* скали, и нивоа анксиозности и депресивности по *HADS* скали на које је указала униваријантна линеарна регресија.

Близуак степен сродства са оболелима од других гинеколошких малигнух тумора у породици је био значајни ($p=0,002$) предиктор за домен „Интерперсонални односи” после дијагностичких процедура. Мултиваријантна линеарна регресија није потврдила предиктивни значај места боравка, коришћења лекова за смирење, позитивне породичне историје за рак грлића материце и домена „Непријатност” по *POSM* скали, на које је указала униваријантна линеарна регресија.

Табела 33. Предиктори депресивности (по *CES-D* скали), у домену „Интерперсонални односи”, пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом: резултати мултиваријантне линеарне регресије

Варијабле	Пре дијагностичких процедура			После дијагностичких процедура		
	β	95%CI	P	β	95%CI	P
Степен сродства за други гинеколошки рак у породици				0,425	0,153; 0,668	0,002
Депресивност у анамнези	0,185	0,128; 1,407	0,019			
Психолошки дистрес по <i>CDDQ</i> скали						
-Забринутост за здравствене последице	0,185	0,031; 0,483	0,026			

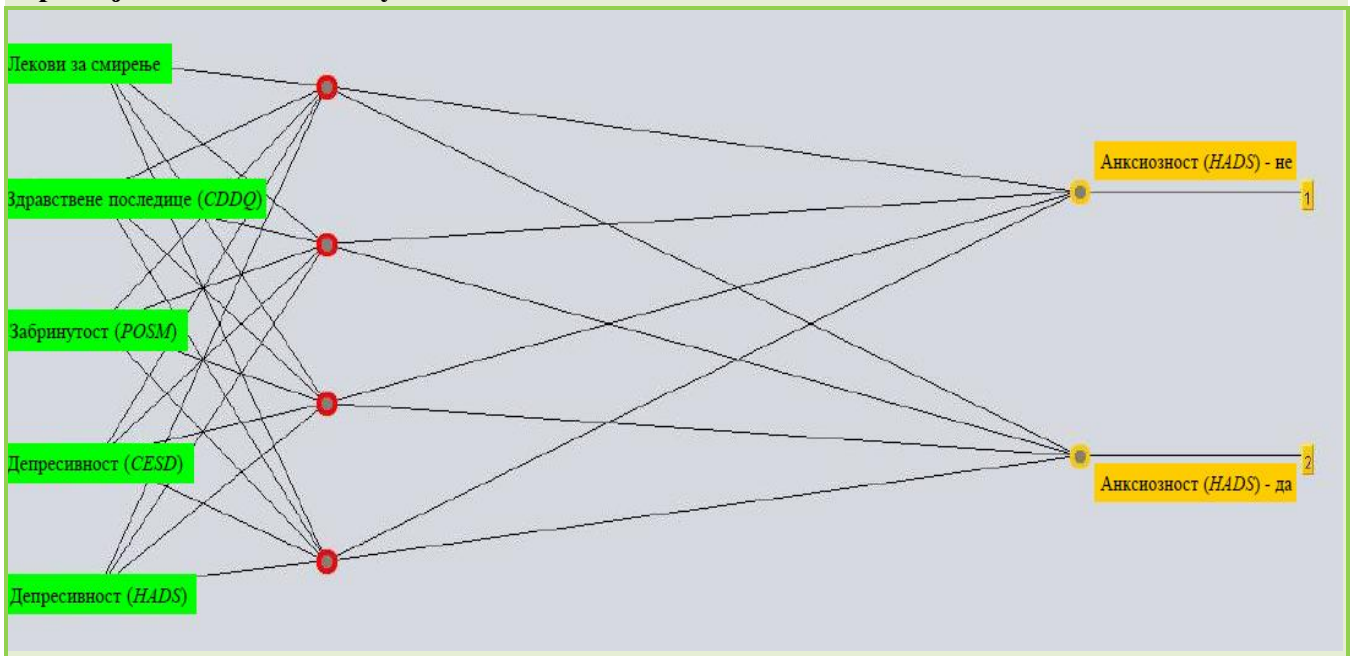
β (Стандардизовани коефицијент бета); 95%CI (Conficence Interval= интервал поверења); P (Probability=вероватноћа).

4.4. Предиктивни модели генерисани применом вештачких неуронских мрежа и њима идентификовани фактори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура

Модели вишеслојног перцептрона су, за сваку предикцију, прво конструисани на делу базе коју је чинило 80% података. Величина подсета података за тренирање је 60% и величина подсета за валидацију 20%. Ови подаци су коришћени за тренирање и валидацију модела вишеслојног перцептрона кроз 10-оструку унакрсну валидацију, односно подешавање хиперпараметара неуронске мреже, укључујући број скривених слојева, број неурона у скривеним слојевима, стопу учења, моментум и број епоха. Методом „покушаја и погрешке” (*trial & error*) вршено је конструисање модела, како би се одабрао модел са најбољим перформансама. Екстерна валидација је извршена применом тест-подсета података, који је чинило 20% података из базе који су били потпуно непознати неуронској мрежи. Валидацијом је евалуирана могућност генерализације добијених резултата.

Параметри модела вештачких неуронских мрежа за анксиозност пре дијагностичких поступака су укључили стопу учења од 0,6 уз моментум од 0,1 и са 500 епоха и половином збира броја атрибута и броја класа као број неурона у скривеном слоју за конструисање модела са свим атрибутима. За конструисање модела са селектованим атрибутима примењени су стопа учења од 0,6 уз моментум од 0,1 и са 500 епоха и 7 неурона у скривеном слоју. Архитектура модела приказана је на Графикону 1. Процес селекције атрибута кроз евалуацију њихових корелација са класом издвојио је 5 варијабли које су најзначајније за предикцију анксиозности код жена са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста пре дијагностичких процедура: *HADS* скор за депресивност, *CESD* скор, скор на подскали Забринутост скале *POSM*, скор на подскали Здравствене последице *CDDQ* скале и коришћење лекова за смирење.

Графикон 1. Структура вишеслојног перцептрона: модел вештачке неуронске мреже са селектованим најзначајнијим атрибутима за предикцију анксиозности по *HADS*-скали пре дијагностичких поступака



Параметри за евалуацију модела који предвиђа анксиозност пре дијагностичких процедура приказани су на Табели 34. Селекцијом атрибута који су повезани са класом (исходом који се предвиђа), добијени су модели који су са већом тачношћу предвиђали исход у односу на моделе са целокупним сетом атрибута. Сензитивност модела за предикцију анксиозности пре дијагностичких процедура је била 76,5%, уз специфичност од 75,0%.

Табела 34. Метрика за евалуацију класификационог модела за предикцију анксиозности по *HADS* скали пре дијагностичких поступака

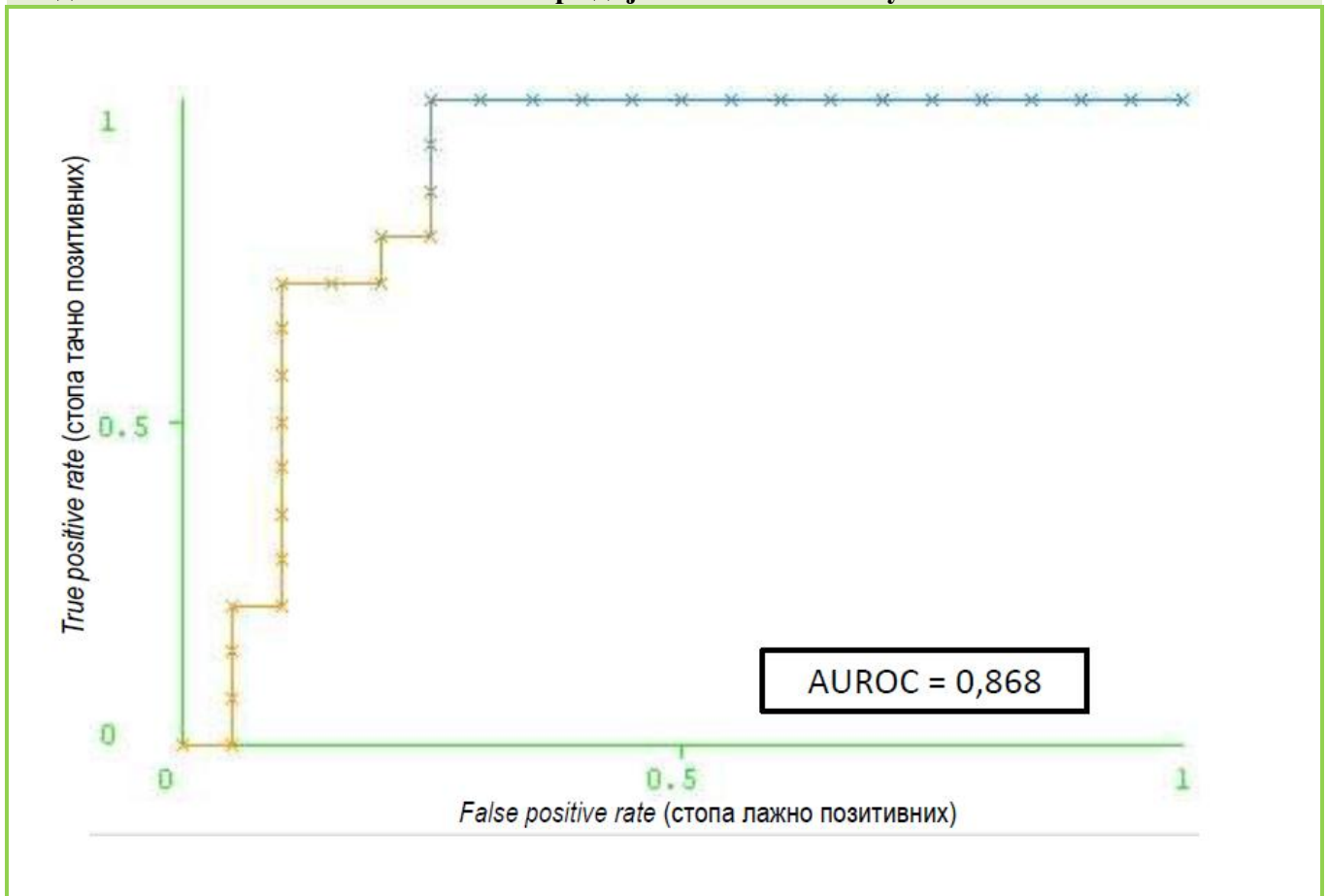
Мере за евалуацију	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима
Тачност	69,5652%	67,6471%	81,8841%	76,4706%
Каппа	0,3894	0,31	0,6377	0,5143
TP Rate*	0,696	0,676	0,819	0,765
FP Rate*	0,307	0,376	0,180	0,250
Прецизност* (PPV)	0,695	0,671	0,820	0,765
NPV	0,7027	0,6364	0,8406	0,7143
ROC Area*	0,714	0,679	0,855	0,868
MCC	0,390	0,316	0,638	0,514

TP (*True Positive rate* – стопа тачно позитивних); FP (*False Positive rate* – стопа лажно позитивних), PPV (*Positive Predictive Value* – позитивна предиктивна вредност); NPV (*Negative Predictive Value* – негативна предиктивна вредност); MCC (*Matthews*-ов коефицијент корелације).

* пондерисана аритметичка средина за обе класе; ** 10-острука унакрсна валидација

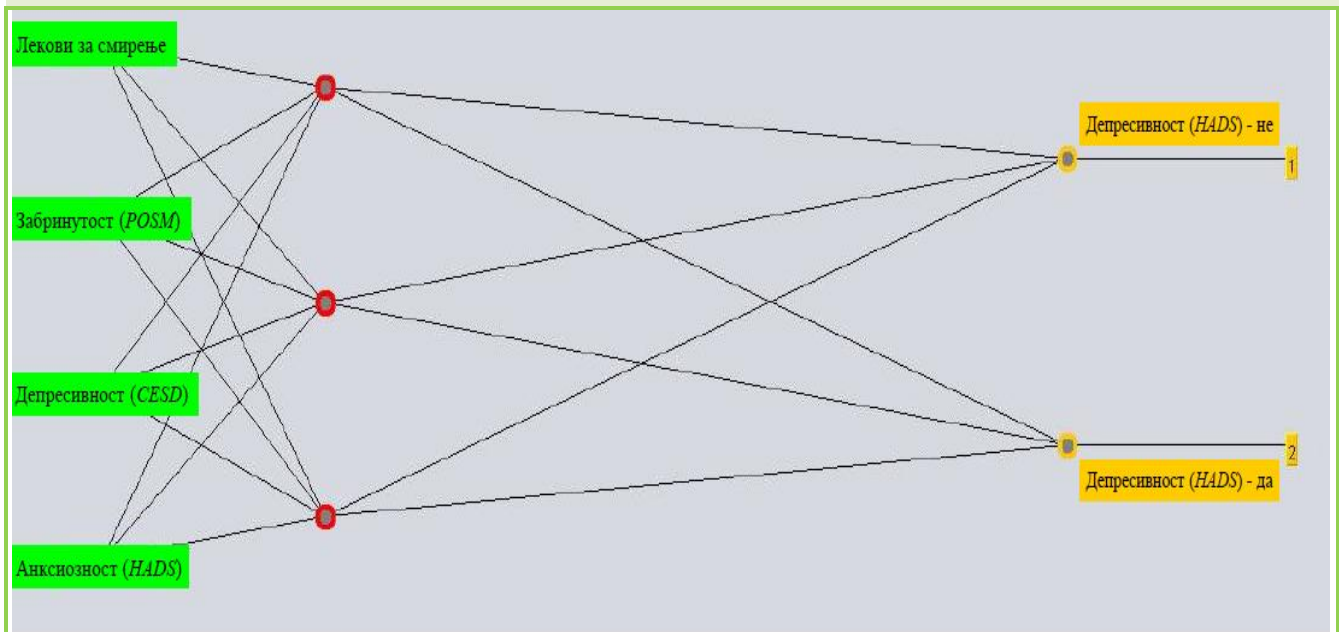
Површина испод ROC криве (AUC) показује да је предиктивни модел за анксиозност по *HADS* скали веома добар класификатор (AUC 0,868 за анксиозност) (Графикон 2).

Графикон 2. Процена успешности модела у класификацији: ROC крива за предиктивни модел анксиозности по *HADS* скали пре дијагностичких поступака



За конструисање одабраног модела вештачких неуронских мрежа за предикцију депресивности по *HADS-D* скали пре дијагностичких поступака коришћени су параметри: стопа учења од 0,3 уз моментум од 0,5 са 1000 епоха и половина збира броја атрибута и броја класа као број неурона у скривеном слоју за модел са свим атрибутима. За модел са селектованим атрибутима коришћени су следећи параметри: стопа учења од 0,3 уз моментум од 0,5 и 1000 епоха и 3 неурона у скривеном слоју. Структура неуронске мреже је приказана на Графикону 3. Селекција атрибута евалуацијом корелације атрибута са класом чију предикцију модел врши издвојене су 4 варијабле које су најзначајније за предикцију депресивности коришћењем *HADS* скале код жена са абнормалним налазом Папаниколау скрининг теста пре дијагностичких процедура: анксиозност по *HADS-A* скали, депресивност по *CESD* скали, скор за домен Забринутост на *POSM* скали и коришћење лекова за смирење.

Графикон 3. Структура вишеслојног перцептрона: модел вештачке неуронске мреже са селектованим најзначајнијим атрибутима за предикцију депресивности по *HADS*-скали пре дијагностичких поступака



Параметри за евалуацију модела који предвиђа депресивности по *HADS-D* скали пре дијагностичких процедура приказани су на Табели 35. Селекцијом атрибута који су повезани са класом (исходом који се предвиђа), добијени су модели који су са већом тачношћу предвиђали исход у односу на моделе са целокупним сетом атрибута. Модели за предвиђање депресивности пре дијагностичких поступака имају сензитивност 79,4% и специфичност 69,7% по *HADS* скали.

Табела 35. Метрика за евалуацију класификационог модела за предикцију депресивности по *HADS* скали пре дијагностичких поступака

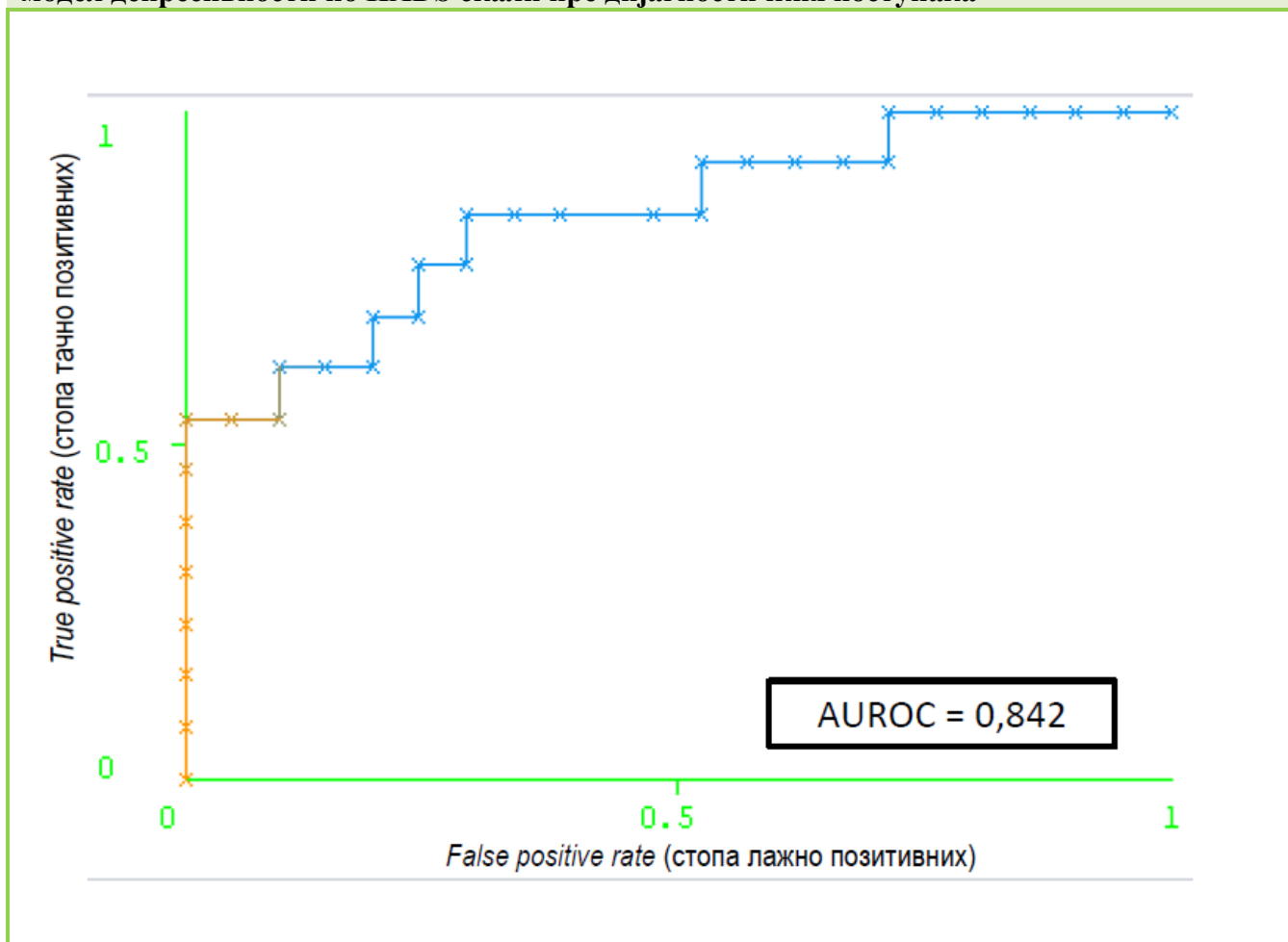
Мере за евалуацију	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима
Тачност	73,913%	70,5882%	84,7826%	79,4118%
Каппа	0,4309	0,3585	0,6849	0,5296
TP Rate*	0,739	0,706	0,848	0,794
FP Rate*	0,315	0,358	0,138	0,303
Прецизност* (PPV)	0,736	0,700	0,859	0,810
NPV	0,6596	0,6364	0,75	0,875
ROC Area*	0,793	0,678	0,889	0,842
MCC	0,432	0,361	0,691	0,562

TP (*True Positive rate* – стопа тачно позитивних); FP (*False Positive rate* – стопа лажно позитивних), PPV (*Positive Predictive Value* – позитивна предиктивна вредност); NPV (*Negative Predictive Value* – негативна предиктивна вредност); MCC (*Matthews-ов* коефицијент корелације).

* пондерисана аритметичка средина за обе класе; ** 10-острука унакрсна валидација

Површина испод ROC криве (AUC) показује да је предиктивни модели за депресивност по *HADS* скали веома добар класификатор (AUC 0,842 за депресивност) (Графикон 4).

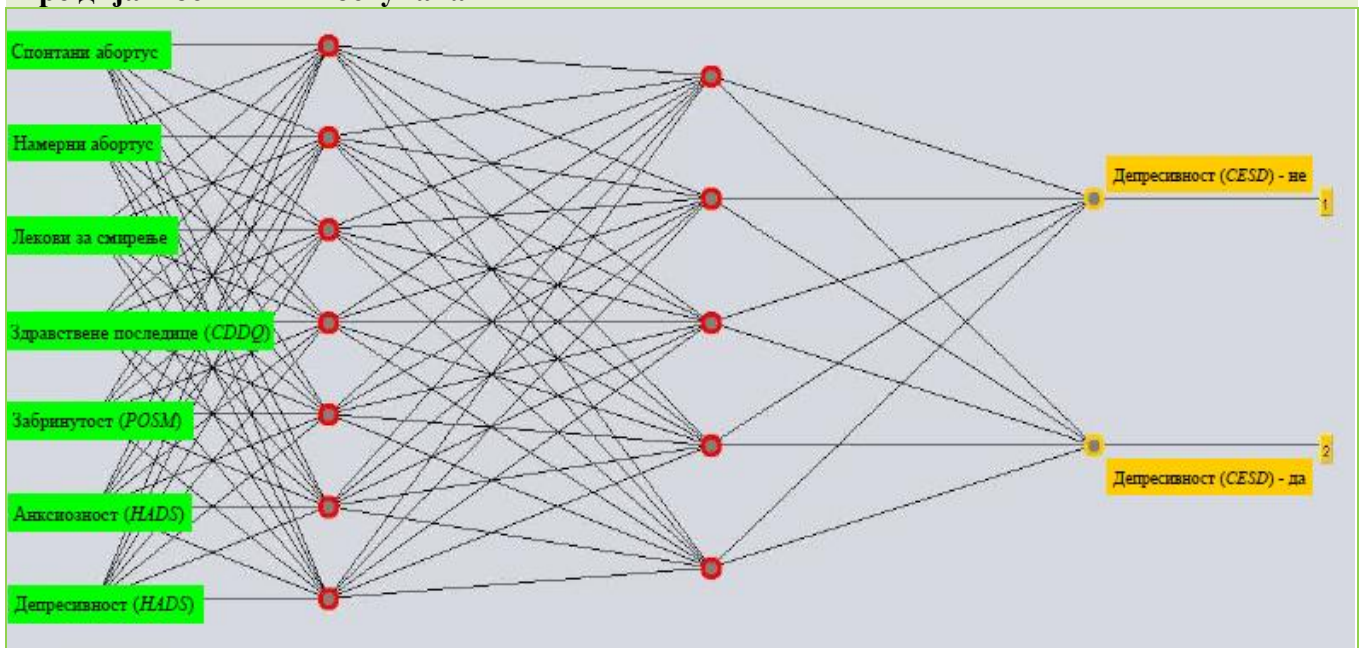
Графикон 4. Процена успешности модела у класификацији: ROC крива за предиктивни модел депресивности по HADS скали пре дијагностичких поступака



За конструисање одабраног модела вештачких неуронских мрежа, са свим атрибутима, за предикцију депресивности по *CESD* скали, коришћени су следећи параметри: стопа учења од 0,4 уз моментум од 0,6 са 1000 епоха и половина збира броја атрибута и броја класа као број неурона у скривеном слоју. За конструисање модела са селектованим атрибутима, коришћени су параметри: стопа учења од 0,4 уз моментум од 0,6 са 1000 епоха и 7 и 5 неурона у два скривена слоја, редом. Структура ове неуронске мреже приказана је на Графикону 5.

Процес евалуације атрибута издвојио је 7 варијабли које су најзначајније за предикцију депресивности по *CESD* скали код жена са абнормалним налазом Папаниколау скрининг теста пре дијагностичких процедура: *HADS-A* скор, *HADS-D* скор, скор за Забринутост на *POSM* скали, скор за домен Здравствене последице на *CDDQ* скали, намерни абортус, спонтани абортус и лекови за смирење.

Графикон 5. Структура вишеслојног перцептрона: модел вештачке неуронске мреже са селектованим најзначајнијим атрибутима за предикцију депресивности по *CESD*-скали пре дијагностичких поступака



Модел *CESD* пре дијагностичких процедура је показао најслабије перформансе за предвиђање, са стопом грешке од скоро 30%, на шта указује и вредност *kappa* статистике од 0,1827 (Табела 36). Модели за предвиђање депресивности пре дијагностичких поступака имају сензитивност 70,6% и специфичност 47,7% по *CESD* скали. На основу ових параметара, модел за предикцију депресивности по *CESD* скали ће у преко 50% случајева погрешно означити жене које нису депресивне као депресивне.

Табела 36. Метрика за евалуацију класификационог модела за предикцију депресивности по *CESD* скали пре дијагностичких поступака

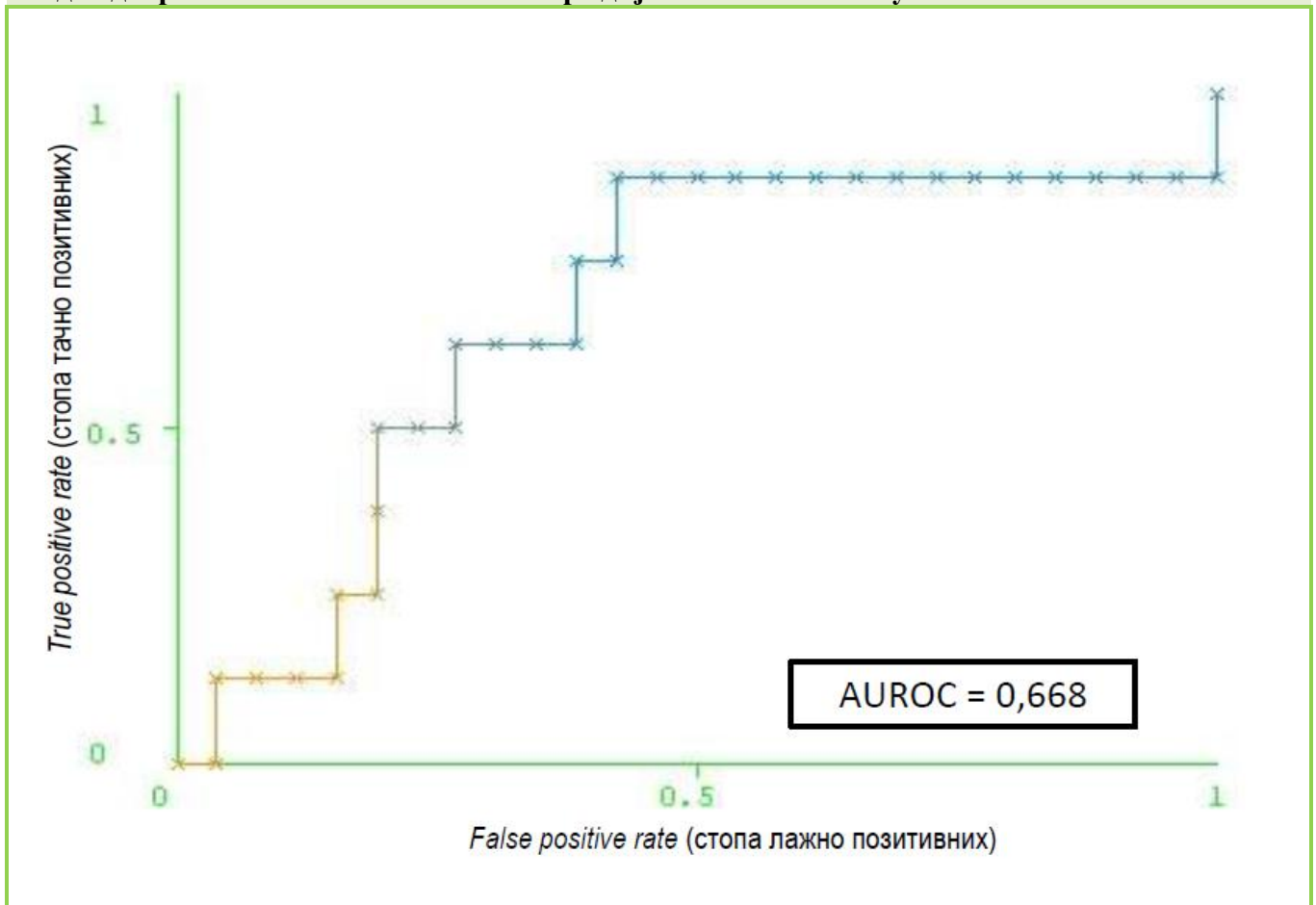
Мере евалуацију	за	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима
Тачност		71,0145%	64,7059%	71,7391%	70,5882%
Каппа		0,3954	0,0973	0,4194	0,1827
TP Rate*		0,710	0,647	0,717	0,706
FP Rate*		0,315	0,541	0,292	0,523
Прецизност* (PPV)		0,710	0,676	0,723	0,706
NPV		0,5556	0,300	0,6333	0,375
ROC Area*		0,787	0,572	0,762	0,668
MCC		0,395	0,098	0,421	0,183

TP (*True Positive rate* – стопа тачно позитивних); FP (*False Positive rate* – стопа лажно позитивних), PPV (*Positive Predictive Value* – позитивна предиктивна вредност); NPV (*Negative Predictive Value* – негативна предиктивна вредност); MCC (*Matthews*-ов коефицијент корелације).

* пондерисана аритметичка средина за обе класе; ** 10-острука унакрсна валидација

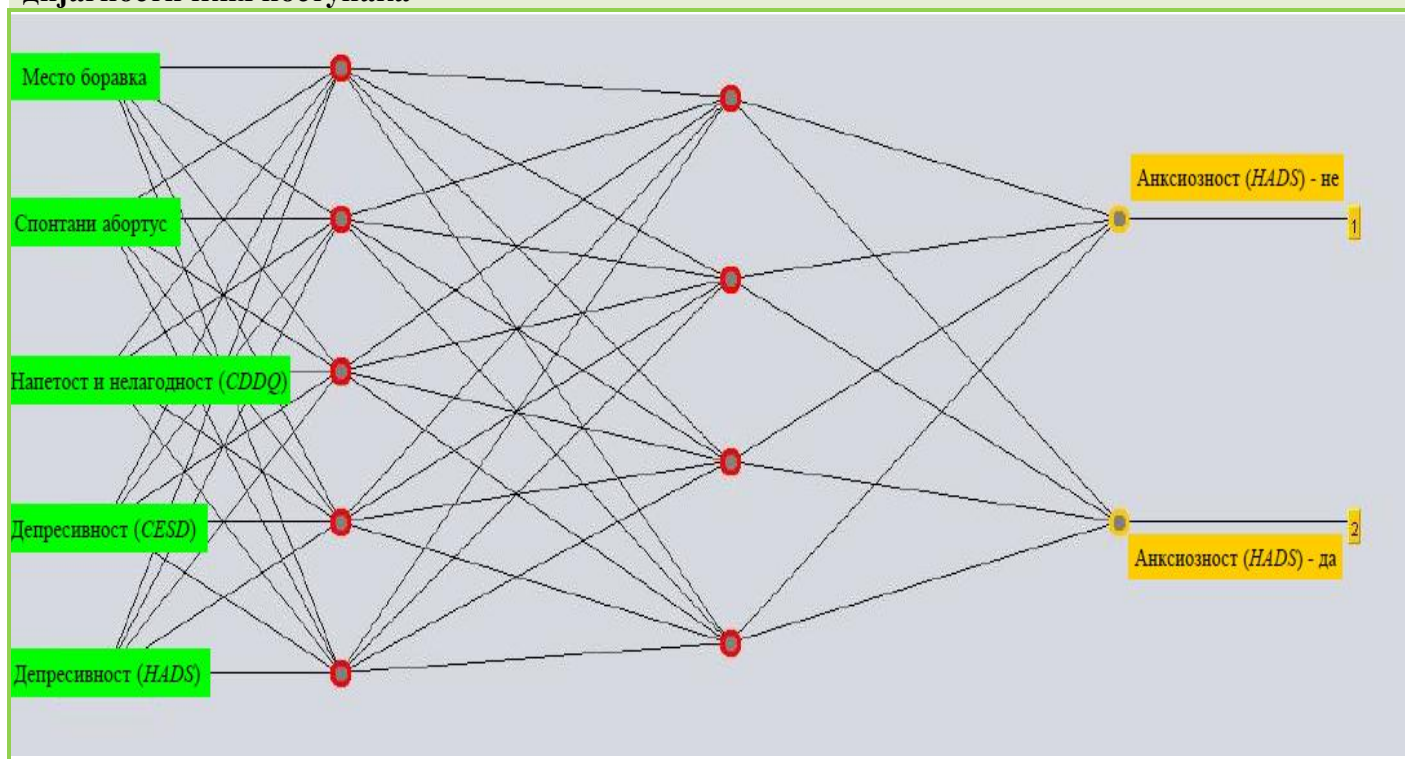
Нижа вредност AUC од 0,668 коју има модел за предикцију депресивности по *CESD* скали указује да се ради о мање добром класификатору, имајући у виду да се вредности $AUC > 0,7$ сматрају прихватљивим када се врше предвиђања у истраживањима психолошких и психијатријских домена (Графикон 6). Жене код којих креирани модели означе одсуство анксиозности и депресивности по *HADS* скали у 71,43% односно 87,5% случајева неће имати анксиозност и депресивност пре дијагностичких поступака, док је овај проценат значајно нижи код модела по *CESD*-у (37,5%).

Графикон 6. Процена успешности модела у класификацији: ROC крива за предиктивни модел депресивности по *CESD* скали пре дијагностичких поступака



За конструисање одабраног модела вештачких неуронских мрежа за анксиозност по *HADS* скали после дијагностичких поступака коришћени су параметри: стопа учења од 0,6 уз моментум од 0,1 и 1000 епоха и збир броја атрибута и броја класа као број неурона у скривеном слоју за конструисање модела са свим атрибутима. За конструисање модела са селектованим атрибутима, коришћени су параметри: стопа учења од 0,4 и моментум од 0,3 уз 1000 епоха и 5 и 4 неурона у два скривена слоја, редом. Структура конструисане вештачке неуронске мреже приказана је на Графикону 7. Пет атрибута је издвојено за најважније предикторе пост-дијагностичке анксиозности: *HADS-D* скор, *CESD* скор, место боравка, спонтани абортус и скор за домен Тензија у оквиру *CDDQ*.

Графикон 7. Структура вишеслојног перцептрона: модел вештачке неуронске мреже са селектованим најзначајнијим атрибутима за предикцију анксиозности по *HADS*-скали после дијагностичких поступака



Модел за предикцију анксиозности после дијагностичких поступака има сензитивност 85,3% и специфичност 79,0% (Табела 37). Вероватноћа да жена за коју модел предвиди развој анксиозности заправо и развије анксиозност је 88,2%.

Табела 37. Метрика за евалуацију класификационог модела за предикцију анксиозности по HADS скали после дијагностичких поступака

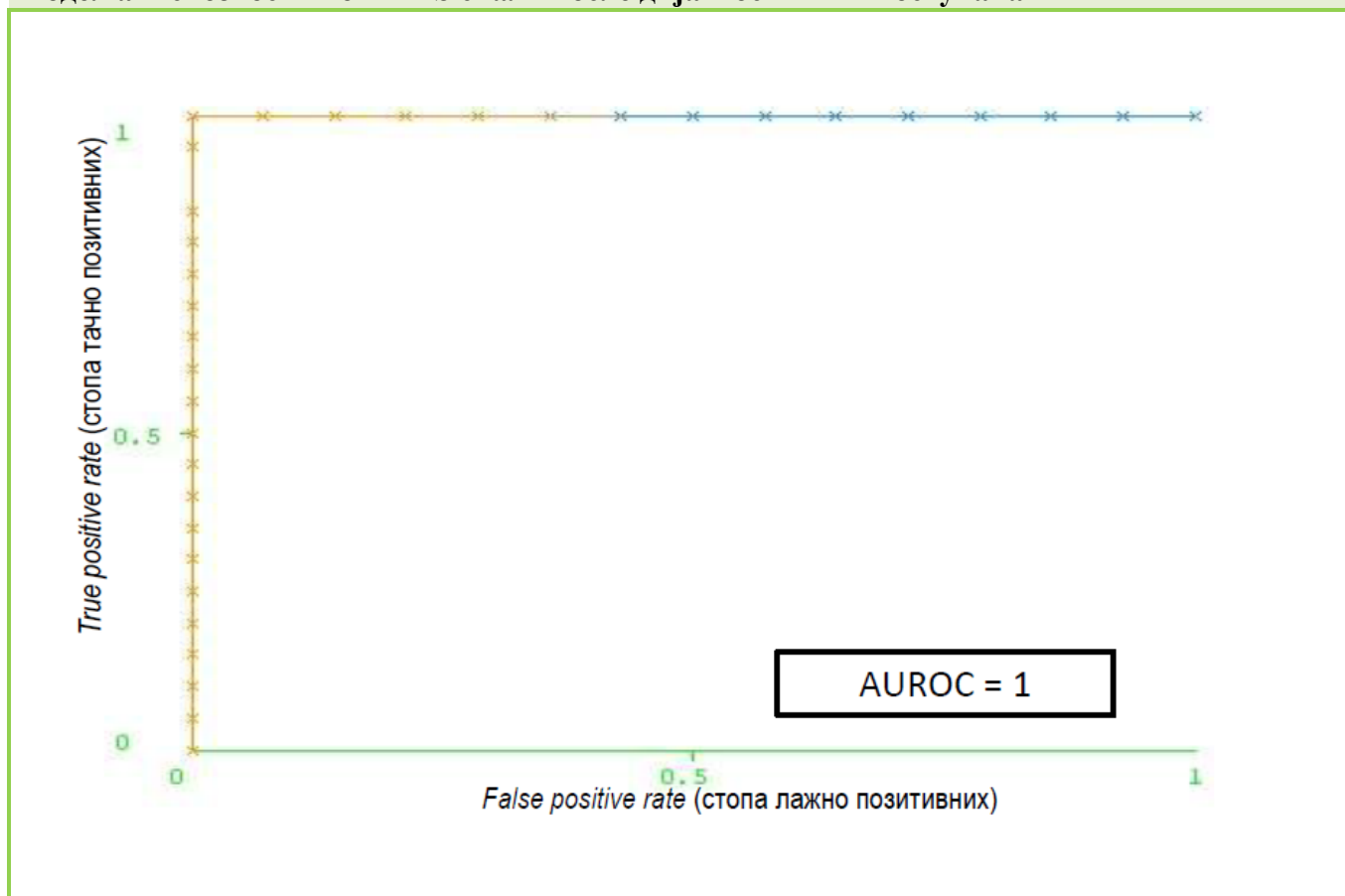
Мере евалуацију	за	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима
Тачност		65,942%	64,7059%	85,5072%	85,2941%
Каппа		0,2608	0,184	0,696	0,6792
TP Rate*		0,659	0,647	0,855	0,853
FP Rate*		0,404	0,483	0,148	0,210
Прецизност* (PPV)		0,654	0,681	0,858	0,882
NPV		0,7143	0,633	0,9024	0,800
ROC Area*		0,752	0,754	0,887	1
MCC		0,262	0,251	0,697	0,717

TP (*True Positive rate* – стопа тачно позитивних); FP (*False Positive rate* – стопа лажно позитивних), PPV (*Positive Predictive Value* – позитивна предиктивна вредност); NPV (*Negative Predictive Value* – негативна предиктивна вредност); MCC (*Matthews*-ов коефицијент корелације).

* пондерисана аритметичка средина за обе класе; ** 10-острука унакрсна валидација

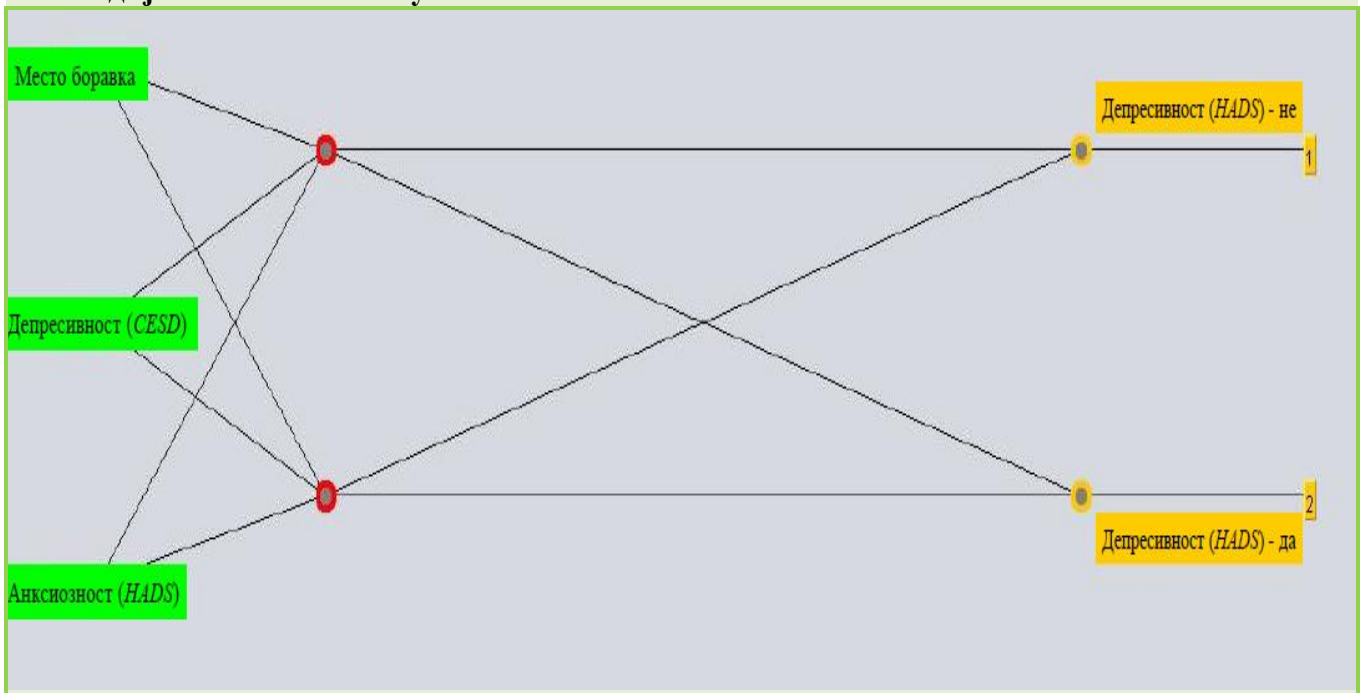
Одличне карактеристике модела као класификатора огледају се у *ROC* вредности од 1, високој вредности *Kappa* статистике (0,6792) и *Matthews*-овог коефицијента корелације (Графикон 8).

Графикон 8. Процена успешности модела у класификацији: ROC крива за предиктивни модел анксиозности по HADS скали после дијагностичких поступака



За конструисање одабраног модела вештачких неуронских мрежа за депресивност по *HADS* скали после дијагностичких поступака коришћени су параметри: стопа учења од 0,3 уз моментум од 0,2 и 1000 епоха и два скривена слоја са половином збира броја атрибута и броја класа као број неурона у једном скривеном слоју, и збиром броја атрибута и броја класа као број неурона у другом слоју, за конструисање модела са свим атрибутима. За конструисање модела са селектованим атрибутима, коришћени су параметри: стопа учења од 0,4 уз моментум од 0,2 и 1000 епоха и половина збира броја атрибута и броја класа као број неурона у скривеном слоју. Структура конструисане вештачке неуронске мреже приказана је на Графикону 9. Као најзначајнији атрибути за предикцију пост-дијагностичке депресивности изражене по *HADS*-скали, издвојили су се *HADS* скор за анксиозност, место боравка и *CESD* скор.

Графикон 9. Структура вишеслојног перцептрона: модел вештачке неуронске мреже са селектованим најзначајнијим атрибутима за предикцију депресивности по *HADS*-скали после дијагностичких поступака



Највишу сензитивност и специфичност (88,2% и 89,6%) међу свим креираним моделима, показао је модел за предикцију депресивности по *HADS* скали после дијагностичке процедуре (Табела 38). Вероватноћа да жена за коју модел предвиди да нема анксиозност заправо нема анксиозност је 94,4%.

Табела 38. Метрика за евалуацију класификационог модела за предикцију депресивности по *HADS* скали после дијагностичких поступака

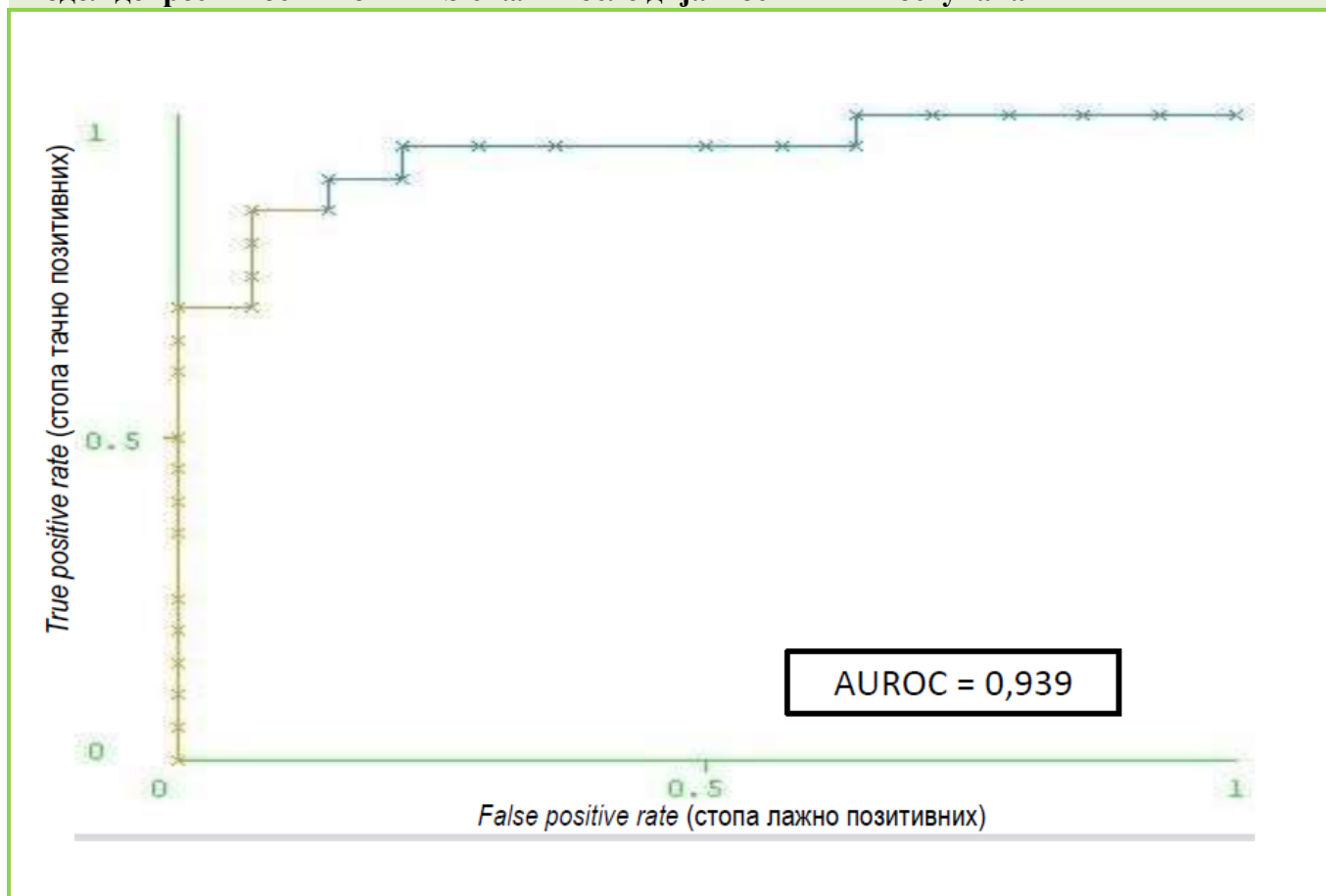
Мере евалуацију	за	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима
Тачност		77,5362%	61,7647%	89,8551%	88,2353%
Каппа		0,5502	0,2508	0,7971	0,7622
TP Rate*		0,775	0,618	0,899	0,882
FP Rate*		0,222	0,353	0,095	0,104
Прецизност* (PPV)		0,778	0,648	0,902	0,890
NPV		0,7353	0,7333	0,8551	0,944
ROC Area*		0,842	0,725	0,924	0,939
MCC		0,552	0,262	0,800	0,768

TP (*True Positive rate* – стопа тачно позитивних); FP (*False Positive rate* – стопа лажно позитивних), PPV (*Positive Predictive Value* – позитивна предиктивна вредност); NPV (*Negative Predictive Value* – негативна предиктивна вредност); MCC (*Matthews-ов* коефицијент корелације).

* пондерисана аритметичка средина за обе класе; ** 10-острука унакрсна валидација

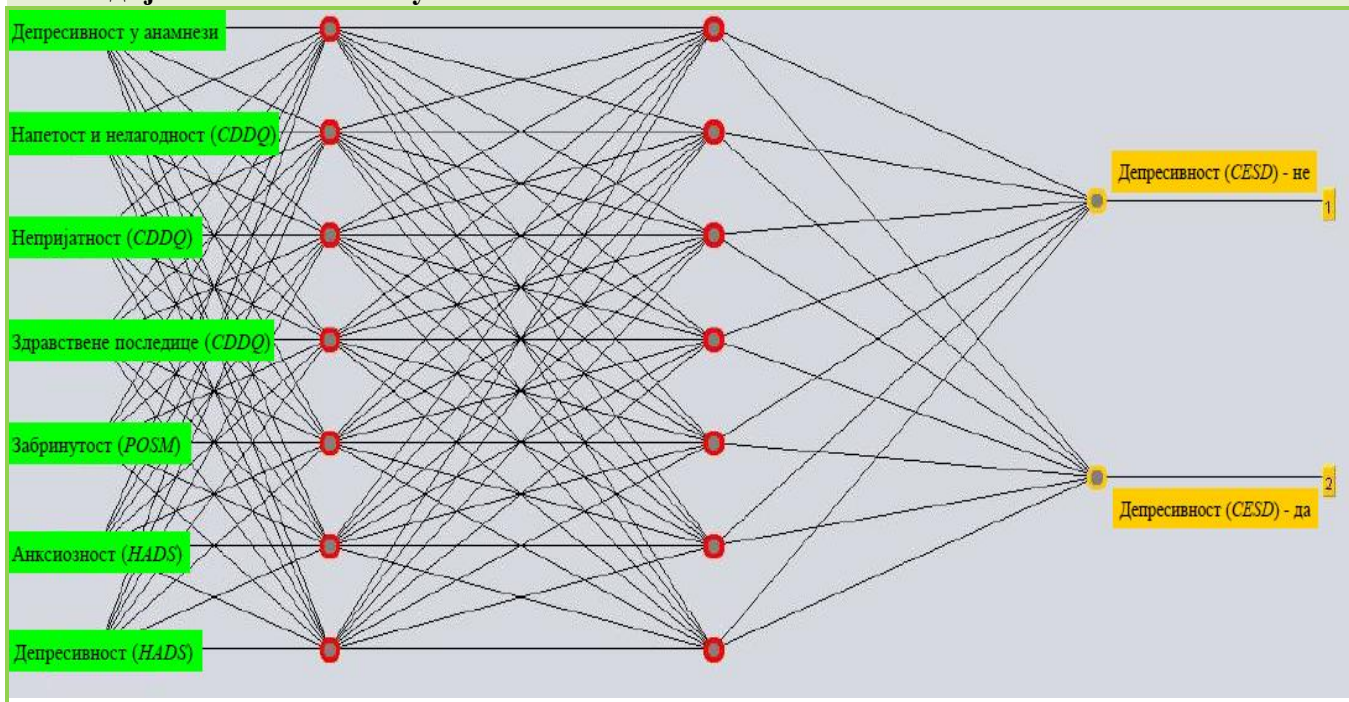
Одличне перформансе модела као предиктора огледају се у веома високом слагању између стварне и предвиђене класе ($MCC=0,768$), као и у површини испод ROC криве (Графикон 10).

Графикон 10. Процена успешности модела у класификацији: ROC крива за предиктивни модел депресивности по HADS скали после дијагностичких поступака



За конструисање одабраног модела вештачких неуронских мрежа за депресивност по *CESD* скали после дијагностичких поступака коришћени су параметри: стопа учења од 0,6 и моментум од 0,3 уз 1000 епоха и два скривена слоја неурона са збиром класа и атрибута као бројем неурона у првом слоју и половином збира броја атрибута и броја класа као бројем неурона у другом скривеном слоју за конструисање модела са свим атрибутима. За конструисање модела са селектованим атрибутима, коришћени су параметри: стопа учења од 0,6 уз моментум од 0,1 и 1000 епоха и два скривена слоја са по 7 неурона у сваком. Графикон 11 илуструје архитектуру конструисане вештачке неуронске мреже. Процес селекције атрибута је издвојио следеће варијабле као најпредиктивније атрибуте за пост-дијагностичку депресивност мерену *CESD*-скалом: *HADS* скор за анксиозност, *HADS* скор за депресивност, скор за Забринутост на *POSM* скали, скор за Тензију на *CDDQ* скали, депресивност у личној здравственој историји, скор за Непријатност на *CDDQ* скали и скор на подскали Здравствене последице *CDDQ* скале.

Графикон 11. Структура вишеслојног перцептрона: модел вештачке неуронске мреже са селектованим најзначајнијим атрибутима за предикцију депресивности по *CESD*-скали после дијагностичких поступака



Модел за предикцију постдијагностичке депресивност по *CESD* скали има сензитивност и специфичност од 70,6 и 72,2% (Табела 39). Код 20,2% жена за које овај модел предвиди депресивност она заправо неће бити присутна, док је тачност свих предвиђања (и за присуство и за одсуство депресивности) 70,6%.

Табела 39. Метрика за евалуацију класификационог модела за предикцију депресивности по *CESD* скали после дијагностичких поступака

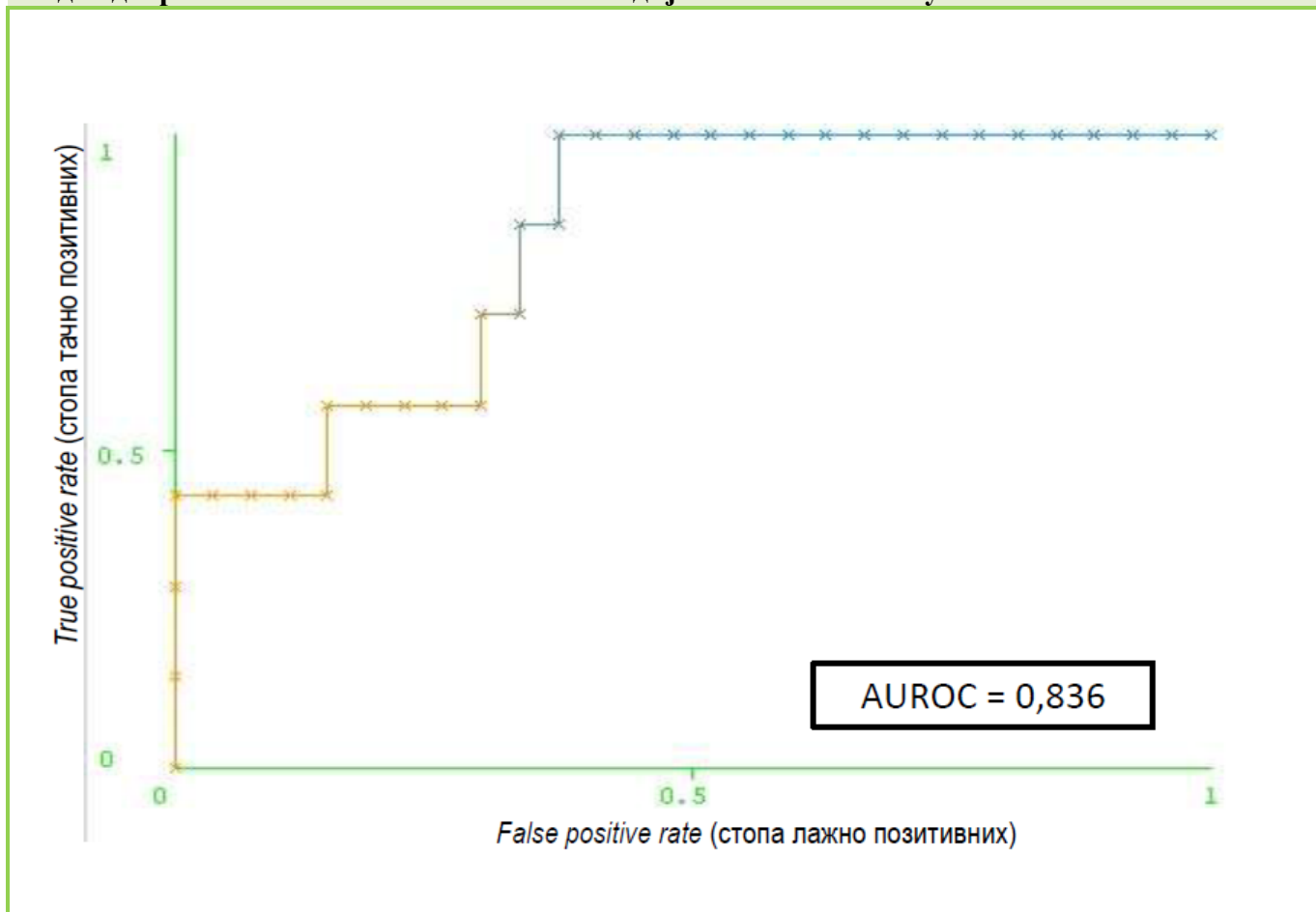
Мере евалуацију	за	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима	Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима	Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима
Тачност		68.1159%	58,8235%	72,4638%	70,5882%
Каппа		0,3106	0,0442	0,4158	0,3173
TP Rate*		0,681	0,588	0,725	0,706
FP Rate*		0,364	0,530	0,293	0,288
Прецизност* (PPV)		0,688	0,690	0,738	0,798
NPV		0,5385	0,2308	0,5893	0,3846
ROC Area*		0,680	0,593	0,744	0,836
MCC		0,311	0,048	0,419	0,348

TP (*True Positive rate* – стопа тачно позитивних); FP (*False Positive rate* – стопа лажно позитивних), PPV (*Positive Predictive Value* – позитивна предиктивна вредност); NPV (*Negative Predictive Value* – негативна предиктивна вредност); MCC (*Matthews-ов* коефицијент корелације).

* пондерисана аритметичка средина за обе класе; ** 10-острука унакрсна валидација

Иако је тачност овог модела 70,6%, релевантнији параметар за бинарну класификацију, површина испод ROC криве, има високу вредност (0,836) (Графикон 12).

Графикон 12. Процена успешности модела у класификацији: ROC крива за предиктивни модел депресивности по CESD скали после дијагностичких поступака



Процес селекције атрибута који корелирају са класом која се посматра је издвојио оне карактеристике испитаница које су биле предиктори анксиозности и депресивности после дијагностичких процедура (Табеле 40 и 41). Фактори који су били повезани са постојањем анксиозности и пре и после дијагностичких процедура били су *HADS* и *CESD* скор за депресивност, док су за анксиозност пре дијагностичких процедура значајни били и скор за Забринутост по *POSM* скали, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали и коришћење лекова за смирење, а за анксиозност после дијагностичких процедура били су значајни и место боравка, спонтани абортус и скор за Тензију на *CDDQ* скали.

За депресивност пре дијагностичких процедура, заједнички предиктори за моделе депресивности по *HADS* скали и *CESD* скали су били скор за Забринутост на *POSM* скали, коришћење лекова за смирење и *HADS* скор за анксиозност. Предиктор депресивности по *HADS* скали био је и *CESD* скор за депресивност. Предиктори депресивности по *CESD* скали били су и *HADS* скор за депресивност, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали, намерни абортус и спонтани абортус.

За депресивност после дијагностичких процедура, заједнички предиктори за моделе депресивности по *HADS* скали и *CESD* скали су били скор за Тензију на *CDDQ* скали и *HADS* скор за анксиозност. Предиктори депресивности по *HADS* скали били су и *CESD* скор за депресивност и место боравка. Предиктори депресивности по *CESD* скали били су и *HADS* скор за депресивност, скор за Забринутост по *POSM* скали, депресивност у личној здравственој историји, скор за Непријатност на *CDDQ* скали и скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали.

Табела 40. Корелациона евалуација атрибута за предикцију анксиозности и депресивности пре дијагностичких поступака: вештачке неуронске мреже

Атрибути	HADS	HADS	CESD
	анксиозност	депресивност	депресивност
Пирсонов коефицијент корелације			
<i>HADS</i> скор за депресивност	0,71224		0,52741
<i>CESD</i> скор за депресивност	0,49229	0,41789	
Скор за Забринутост по <i>POSM</i> скали	0,33459	0,29043	0,29532
Скор за Здравствене последице по <i>CDDQ</i> скали	0,26799		0,21773
Коришћење лекова за смирење	0,21192	0,24591	0,20323
<i>HADS</i> скор за анксиозност		0,62003	0,46719
Намерни абортус			0,21501
Спотани абортус			0,20992

Табела 41. Корелациона евалуација атрибута за предикцију анксиозности и депресивности после дијагностичких поступака: вештачке неуронске мреже

Атрибути	HADS анксиозност	HADS депресивност	CESD депресивност
	Пирсонов коефицијент корелације		
<i>HADS</i> скор за депресивност	0,76261		0,41952
<i>CESD</i> скор за депресивност	0,45475	0,32923	
Место боравка	0,26069	0,41539	
Спонтани абортус	0,23627		
Скор за Тензију на <i>CDDQ</i> скали	0,2021	0,2734	0,25198
<i>HADS</i> скор за анксиозност		0,73337	0,42443
Скор за Забринутост на <i>POSM</i> скали			0,29432
Депресивност у личној здравственој историји			0,22991
Скор за Непријатност на <i>CDDQ</i> скали			0,21929
Скор за Здравствене последице на <i>CDDQ</i> скали			0,20956

5. ДИСКУСИЈА

Ова студија је реализована у циљу процене учесталости анксиозности и депресивности, као и процене потенцијалних предиктора анксиозности и депресивности пре и после колпоскопије и других дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом.

Према *HADS* скали, учесталост анксиозности непосредно пре дијагностичких процедура је била 50,0%, док је након дијагностичких процедура (тј., 2-4 недеље од спроведених дијагностичких поступака, односно пре пријема дефинитивних резултата) износила 61,6%, док је учесталост депресивности износила 37,2% пре дијагностичких процедура и 48,3% након дијагностичких процедура. Насупрот томе, према *CES-D* скали, учесталост депресивности је била мања после дијагностичких процедура (32,0%) него пре дијагностичких процедура (36,6%).

За *CES-D* скалу депресивности је забележено значајно повећање домена „Соматске тегобе” и „Позитиван афекат” после дијагностичких процедура, док је статистички значајно смањење уочено за домен „Негативан афекат”.

Према нашим резултатима, предиктори анксиозности пре дијагностичких поступака били су старији узраст, „Забринутост” по *POSM* скали и депресивност по *CES-D* скали. Такође, исте варијабле су биле и предиктори депресивности пре дијагностичких процедура.

Град као место сталног боравка је био повезан са значајно мањим нивоом и анксиозности и депресивности после дијагностичких процедура. Ниво анксиозности после дијагностичких процедура је повећавао анамнестички податак за спонтани абортус и виши ниво депресивности по *CES-D* скали. Такође, виши ниво депресивности по *CES-D* скали пре дијагностичких процедура је био повезан са анамнестичким податком за спонтани абортус. Предиктори депресивности после дијагностичких поступака били су „Забринутост” по *POSM* скали и анксиозност по *HADS* скали.

Модел вештачких неуронских мрежа сугеришу да на појаву анксиозности пре дијагностичких процедура утичу и *HADS* скор за депресивност, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали и коришћење лекова за смирење, док на појаву анксиозности после дијагностичких процедура утичу и *HADS* скор за депресивност и скор за Тензију на *CDDQ*

скали. Такође, модели вештачких неуронских мрежа сугеришу да на појаву депресивности по *HADS* скали пре дијагностичких процедура утичу и *HADS* скор за анксиозност и коришћење лекова за смирење, док на појаву после дијагностичких процедура утичу и *CESD* скор за депресивност, *HADS* скор за анксиозност и скор за Тензију на *CDDQ* скали. Модели вештачких неуронских мрежа сугеришу да на појаву депресивности по *CESD* скали пре дијагностичких процедура утичу и *HADS* скор за депресивност, скор за Забринутост по *POSM* скали, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали, коришћење лекова за смирење, *HADS* скор за анксиозност и намерни абортус. За депресивност после дијагностичких процедура, предиктори су били и скор за Тензију на *CDDQ* скали, *HADS* скор за депресивност, депресивност у личној здравственој историји, скор за Непријатност на *CDDQ* скали и скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали.

5.1. Учесталост јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура

Познато је да су дијагностичке процедуре којима се жене подвргавају након позитивног резултата Папаниколау скрининг теста повезане са бројним нежељеним психолошким и психосоцијалним последицама [121,127,195]. Имајући то у виду, изненађујућа је чињеница да постоји врло мало студија које су испитивале факторе који су повезани са настанком ових исхода, пре свега са настанком анксиозности, депресивности, дистреса, страха и непријатности [136]. Истовремено, бројне студије су испитивале утицај различитих интервенција на редукцију неких од ових нежељених психолошких последица [196-205].

Не постоји велики број публикованих студија које су за циљ имале одређивање утицаја самих дијагностичких процедура на жене са абнормалним налазом Папаниколау теста, јер су студије углавном биле дизајниране као интервентне студије које су поредиле различите

приступе као могући утицај на нивое анксиозности и депресивности, било да се радило о додатно пруженим информацијама, изложености техникама које за циљ имају смањење напетости, или поређењу различитог приступа праћењу жена са абнормалним цитолошким налазом.

У студији у Великој Британији, код жена са високим степеном дискариозе које су упућене на дијагностичке прегледе, анксиозност недељу дана пре колпоскопског прегледа је била присутна код 25% испитаница (*HADS* скор на подскали за анксиозност ≥ 11), док је још 21% жена имало нивое анксиозности класификоване као граничне (*HADS* скор на подскали за анксиозност 8-10) [159]. Недељу дана након колпоскопског прегледа, постојао је значајан пад у заступљености анксиозности, али је заступљеност и даље била релативно висока – 20% [159]. Такође у Великој Британији, али у студији која је укључила жене са благим степеном дискариозе, забележена је мања преваленција анксиозности (*HADS-A* скор ≥ 11) од 11,4% непосредно пре колпоскопије и биопсије, и 9,4% после 6 недеља од дијагностичких процедура [133]. Обе студије су утврдиле опадање учесталости анксиозности након дијагностичких процедура.

У оквиру *TOMBOLA* студије, *Sharp* и коаутори [133] су током периода праћења од 30 месеци после колпоскопије и биопсије забележили кумулативну преваленцију анксиозности од 26,4% (*HADS-A* скор ≥ 11). Такође, у истој студији је забележено да је кумулативна преваленција депресије (*HADS-D* скор ≥ 8) код жена током 30 месеци праћења износила 21,5%, при чему је пред саму колпоскопију и биопсију износила 7,8%, а 6 недеља након ових процедура 7,9% [133]. Током периода праћења, забележен је статистички значајан пораст нивоа депресивности након дијагностичких процедура.

У студији *Bell*-а и коаутора [159], преваленција анксиозности, дефинисане као присуство скорa ≥ 11 на подскали анксиозност *HADS* скале, износила је око 20% током читавог периода праћења од 12 месеци. Слични резултати су нађени и у другим студијама [134]. Све ове студије су користиле *HADS* скалу за процену анксиозности, тако да је могуће објашњење за разлике у преваленцији примена различитих временских интервала за процену, као и различит одабир испитаница. Наиме, студија *Sharp* и коаутора [133] је укључивала само жене са благим променама на цитолошком тесту, док су *Bell* и коаутори [159] укључили само жене са високим степеном дискариозе упућене на колопоскопију.

У студији која је процењивала депресивност и анксиозност код жена са благо абнормалним налазом Папаниколау теста непосредно пре подвргавања дијагностичким процедурама, које су укључивале колпоскопију и биопсију, средња вредност *CES-D* скорa за депресивну симптоматологију је износила 11,62 ($\pm 8,45$) [206]. Иако је овај скор нижи од граничне вредности 16 која означава присуство значајне депресивне симптоматологије, 28% жена јесте имало скор >16 и означене су као значајно депресивне. Истовремено, умерена до веома озбиљна анксиозност је забележена код 59,7% односно 10,4% жена [206]. Насупрот овим резултатима, висока средња вредност *CES-D* скорa од 21,2 је забележена код жена са абнормалним налазом Папаниколау скрининг теста непосредно пре колпоскопије и биопсије у једној студији у Америци [207]. Значајна депресивна симптоматологија је забележена код 64% испитаница [207].

Учесталост анксиозности (50,0% пре и 61,6% после дијагностичких процедура) и депресивности (37,2% односно 48,3%) у наших испитаница била је нешто већа него у сличним истраживањима, што се може довести у везу са различитим граничним вредностима за исте примењене скале (*HADS* скор на подскали за анксиозност и депресивност у нашој студији је био ≥ 8), различитим интервалима мерења анксиозности и депресивности пре или после дијагностичких процедура, али и разликама у степену абнормалности по Папаниколау брису испитаница које су укључене у истраживања. Могућа објашњења за разлике могу да буду и разлике у демографским, епидемиолошким, репродуктивним карактеристикама испитаница.

Заступљеност анксиозности код жена са абнормалним резултатом Папаниколау теста у студији у Тајланду је износила 14% непосредно пре колпоскопије (*HADS-A* ≥ 11 ; уз средњу вредност *HADS-A* скорa од $6,6 \pm 3,7$; ранг 0-20) [208]. У истој студији, средња вредност *HADS* подскале за депресивност је износила $3,9 \pm 2,9$ (ранг 0-14). У другој студији у Тајланду [209], више средње вредности *HADS* подскала за анксиозност (*HADS-A* $8,7 \pm 2,5$) и депресивност (*HADS-D* $6,0 \pm 2,5$) су забележене у студији која је нашла анксиозност код 15% испитаница и депресивност код 1% пре колпоскопије. Међутим, аутори ове студије су презентовали податке за заступљеност депресије дефинисане као *HADS-D* скор ≥ 11 , док се вредност ≥ 8 сматра релевантном у овој популацији [133]. Наша студија је забележила сличне просечне вредности скорa за *HADS-A*, *HADS-D* и *CES-D* скале.

У студији у Великој Британији, заступљеност значајне депресивности код 1660 жена са цитолошким абнормалностима ниског степена које су упућене на колпоскопију непосредно пред извођење дијагностичких процедура износила је 7,9%, уз коришћење вредности скорa на *HADS* скали од ≥ 8 [121]. У истој групи жена, на крају периода праћења од 30 месеци, проценат значајног нивоa депресивности износио је 16% [121]. Такође у Великој Британији, али у једној ранијој студији [153], забележен је значајно већи проценат жена са депресивном симптоматологијом, где је исти скор на *HADS* подскали за депресивност имало 23% испитаница недељу дана пре колпоскопског прегледа; недељу дана после колпоскопског прегледа, овај проценат је пао на 20%. Посматрајући поткатогије за дефинисање степена депресивности по *HADS* подскали, нађено је да је опао проценат жена у граничној групи (са 19% на 12%), док је проценат жена са израженом депресивном симптоматологијом (*HADS* скор на подскали за депресивност ≥ 11) порастао дупло, са 4% на 8% након извођења дијагностичке процедуре. Највероватније објашњење за разлике у резултатима ове две студије јесте у студијској популацији, јер је студија *Sharp* и коаутора [121] укључила жене са благим степеном дискарриозе, док је друга студија [153] укључила само жене са високим степеном дискарриозе. Ипак, обе студије су детектовале скоро двоструко већу заступљеност депресивности након дијагностичких процедура у односу на вредности непосредно пре.

Веома високи нивои анксиозности пре колпоскопије су забележени и у Енглеској [199] и Холандији [200], при чему аутори истичу да овако високи нивои анксиозности превазилазе оне забележене код особа упућених на друге медицинске процедуре. Истовремено, није забележен повишен ниво депресивности пре колпоскопије код ових испитаница са абнормалним резултатом Папаниколау теста [200]. Сличне резултате за учесталост анксиозности пре и после дијагностичких процедура (колпоскопије и биопсије и/или ендоцервикалне киретаже) су забележили и други аутори: иако је знатно опала, анксиозност је и даље била присутна (средњи скор по *STAI* скали 50 пре и 40 после дијагностичких процедура) у једној студији [201], док је у другој студији [202], после колпоскопских процедура, ниво анксиозних симптома био нижи од границе која указује на значајан ниво присутне анксиозности.

У великом узорку од 1085 испитаница које су упућене на колпоскопију због абнормалног налаза Папаниколау скрининг теста, 1-3 недеље након колпоскопије забележен је висок проценат жена са анксиозношћу, преко 60% [143]. Средња вредност скорa по *STAI* скали за цео

узорак је износила $40,91 \pm 13,48$, што је ниже него вредности забележене непосредно пре колпоскопије у другим студијама [157,197,198], а више него у студији која је процењивала ниво анксиозности 4 недеље након колпоскопије [144]. Овакав временски образац нивоа анксиозности указује на више вредности непосредно пре дијагностичких процедура, а затим пад након процедура, с тим да су аутори у многим студијама нашли да се после извесног времена ипак одржава одређен ниво анксиозности без даљег пада [133,198].

Студија која је поредила психолошки статус жена са абнормалним резултатом Папаниколау скрининг теста пре и после колпоскопије и дијагностичких процедура, утврдила је да је непосредно пре прегледа ниво анксиозности веома висок (скор по *STAI* скали $45,94 \pm 13,99$; скор по *General Health Questionnaire* (*GHQ*) $6,64 \pm 5,29$, где скор ≥ 4 индикује случај), док је 6 недеља након колпоскопије ниво анксиозности значајно опао (скор по *STAI* скали $36,91 \pm 12,18$; скор по *GHQ* $5,45 \pm 4,16$) [203]. Иако је средња вредност скорa за депресивност била виша пре него после дијагностичке процедуре, она није достигла ниво који указује на присуство значајне симптоматологије (скор по *GHQ* скали $2,14 \pm 4,03$ пре и $1,45 \pm 2,09$ после колпоскопије) [203].

Насупрот резултатима ових студија, истраживање које је укључило 102 жене упућене на дијагностичке процедуре након абнормалног резултата Папаниколау теста, није показало повишену анксиозност и депресивност код ових жена ни пре ни после спроведених дијагностичких процедура [144]. Међутим, могуће је да ове промене нису забележене јер су се иницијално анкетирање и интервју одиграли 4 недеље пре заказане дијагностичке процедуре, док су у осталим студијама испитанице процењиване непосредно пред извођење дијагностичких процедура.

С друге стране, студија која је испитивала анксиозност непосредно пред обављање колпоскопије и биопсије код жена са абнормалним резултатима Папаниколау скрининг теста, показала је веома висок ниво анксиозности (средњи скор по *STAI* скали $46,8 \pm 14,6$), док је поновљено мерење анксиозности вршено одмах по обављању дијагностичке процедуре када је забележен нижи ниво анксиозности (средњи скор по *STAI* скали $44,2 \pm 13,6$), али је она и даље била присутна [204]. Интересантно је да је ова студија заправо за циљ имала поређење различитих интервенција које би могле да утичу на анксиозност после колпоскопије, али да су испитанице које су биле изложене смирујућој музици и техникама визуелизације имале више нивое анксиозности и пре и после дијагностичких процедура у односу на контролну групу која

је прошла кроз уобичајен дијагностички протокол [204]. Могући разлози за ове резултате укључују и ограничења саме студије, која није у потпуности контролисала све параметре интервенције (као што су јачина музике, дужина слушања, могућност да се чују инструкције и информације лекара) и укључила је узорак жена које су биле нижег степена образовања и социо-економског статуса.

Интензитет депресивне симптоматологије непосредно пре подвргавања колпоскопији и биопсији може остати значајно висок и након 2 године од дијагностичке процедуре. Једна студија у Шведској је показала да оне испитанице код којих су забележени највиши скорови за депресивну симптоматологију (применом *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-self-rate, MADRS-S*), две године након дијагностичких процедура и даље имају значајно повишен ниво депресивности и анксиозности, док једна трећина и даље има страх од рака [19]. У овој студији, код скоро 30% жена са абнормалним Папаниколау тестом је забележен висок ниво депресивне симптоматологије непосредно пре колпоскопије и биопсије, док је 6 месеци после дијагностичких процедура проценат жена са скором индикативним за депресивност остао исти, али се средња вредност *MADRS-S* скорa значајно смањила, са 18,2 на 12,2 [19]. Током времена, ниво анксиозности и депресивности су опадали, при чему су те разлике биле значајне за анксиозност у свим временским тренуцима када је понављано анкетирање, док је депресивност забележила значајан пад само у тренутку од 6 месеци након колпоскопије и биопсије.

Скала која процењује забринутост и информисаност/подршку испитаница, *POSM* скала, примењена је код жена са абнормалним резултатом цитолошког скрининг теста које су упућене на дијагностичке процедуре које су укључивале колпоскопију и биопсију. Пре ових процедура, медијана *POSM* скорa је износила 31 (интерквартилни опсег 26-35), док је 12, 18, 24 и 30 месеци након ових процедура медијана *POSM* скорa била нижа (25-23,5), означавајући нижи ниво забринутости у периоду након дијагностичких процедура [133]. Студија која је пратила испитанице након колпоскопије са или без биопсије такође је открила високе нивое дистреса међу испитаницама, $46,6 \pm 14,7$ након 4 месеца, $44,2 \pm 13,5$ након 8 месеци и $42,2 \pm 13,9$ након 12 месеци, што указује да ниво дистреса опада са временом [122].

Испитивање психосоцијалног утицаја дијагностичких процедура (колпоскопије и других одговарајућих процедура) на које су жене упућене због абнормалног налаза цервикалне цитологије (благе до умерене дискариозе) показало је да је непосредно пред сам колпоскопски

преглед био веома висок ниво анксиозности (средњи скор по *STAI* скали $48,82 \pm 11,9$) [148]. Аутори ове студије су поновили анкетирање 6 месеци након дијагностичких процедура и открили значајно нижи, али и даље повишен ниво анксиозности (средњи скор по *STAI* скали $40,59 \pm 14,6$). Потенцијално објашњење за ове резултате може бити у томе што је, у овом периоду, већина жена добила дефинитивну дијагнозу а неке прошле и процедуре лечења. Није било статистички значајних разлика у нивоу анксиозности између ових испитаница и друге студијске групе жена које су пре колпоскопије добиле додатне едукативне памфлете [148].

Нека истраживања су показала да код жена са абнормалним налазом Папаниколау скрининг теста није било значајне разлике у нивоу анксиозности пре и после колпоскопије и биопсије [110,144]. Међутим, поред малог узорка, аутори наводе да је могуће да је на непостојање разлике у анксиозности утицало чекање на резултате биопсије и неизвесност током тог периода пре добијања дефинитивних резултата [110]. Жене са вишим нивоом анксиозности значајно чешће истичу неопходност боље информисаности, краћег временског периода чекања од резултата скрининг теста до спровођења дијагностичке процедуре и од спровођења дијагностичке процедуре до добијања резултата, у циљу смањења анксиозности [140].

Испитивање психолошког статуса жена у тренутку након што су добиле позитиван резултат Папаниколау скрининг теста и један дан пре колпоскопске процедуре, на коју су упућене ради постављања дијагнозе, показало је умерен ниво психолошког дистреса [210]. Поновљена евалуација, након обављене дијагностичке процедуре, је показала пад нивоа психолошког дистреса. Аутори претпостављају да су ниво несигурности и негативних расположења опадали јер је подвргавање дијагностичким процедурама женама доносило очекивање разрешења у погледу степена и врсте здравственог проблема. Након добијеног резултата скрининг теста и пре подвргавања дијагностичким процедурама, жене развијају стратегије диверзивног размишљања како би смањиле дистрес и негативна осећања док чекају преглед [210].

Резултате различитих студија би требало упоређивати са доста опреза, јер потичу из популација које имају значајно различита искуства у реализацији скрининг програма (док се у Србији тек имплементира организовани скрининг за рак грлића материце, у развијеним земљама постоји вишедеценијска пракса цервикалног скрининга), у доступности скрининга за рак грлића материце, у оптерећењу популације раком грлића материце. Такође, различите

студије су укључиле испитанице са различитим степеном абнормалности Папаниколау бриса, током тих студија су примењени различити интервали праћења и тестирања испитаница, у различитим земљама су постојали различити протоколи за спровођење скрининга и даљих дијагностичких процедура и праћења. У неким студијама су приказани подаци за популацију, док су у неким приказани резултати из једног здравственог центра. Испитанице су се међу неким студијама разликовале по узрасту, у складу са протоколом за скрининг у тој популацији.

Додатно, проблем у поређењу резултата представља и примена веома широког спектра мерних скала за евалуацију заступљености испитиваних исхода. Такође, студије су за процену анксиозности и депресивности користиле различите упитнике без документовања доказа о валидацији. Са друге стране, неке студије су користиле исте упитнике, али су у својим истраживањима примењивали различите скорове за класификацију испитаница. Имајући то у виду, наша студија је користила широко примењиване и валидиране упитнике, чије смо психометријске карактеристике проценили, као и упитнике који су специфични за популацију жена са абнормалним налазом Папаниколау скрининг теста које се подвргавају колпоскопији и другим дијагностичким процедурама.

Примена валидираних упитника у нашој студији олакшава поређење са резултатима других студија. У нашој студији, резултати по доменима за скале *HADS* и *CES-D* пре и после дијагностичких процедура су се значајно (мада дискретно) разликовали, осим за *CES-D* домен „Забринутост за здравствене последице”. То може бити због тога што су наше испитанице биле са сличним абнормалностима Папаниколау бриса када су упућене на даљу дијагностичку процедуру, али и зато што су све биле без било каквих симптома.

Такође, аутори једног систематског прегледа су закључили да је додатан проблем то што су малобројне студије које су и процењивале утицај фактора на ове исходе, примењивале статистичке процедуре које нису довољно адекватне за извођење релевантних закључака, пре свега јер не узимају у обзир интеракције међу овим факторима које се никада са сигурношћу не могу искључити [136]. Коначно, у нашој студији смо применили статистичке процедуре и методе вештачке интелигенције, које су нам омогућиле свеобухватан увид у факторе повезане са анксиозношћу и депресивношћу испитаница пре и после дијагностичких процедура.

5.2. Предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура

Мада су неки аутори известили о веома високом нивоу анксиозности пре колпоскопије [199,200], истичући да овако високи нивои анксиозности превазилазе оне забележене код особа упућених на друге медицинске процедуре, у доступној литератури нема много информација о предикторима анксиозности код жена са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста пре и после дијагностичких процедура.

Холандска студија [139], која је регистровала веома висок ниво анксиозности код жена са абнормалним резултатом Папаниколау скрининг теста непосредно пре колпоскопског прегледа, забележила је значајно виши ниво анксиозности код жена без партнера, жена које су сматрале да је период између резултата скрининг теста и дијагностичке колпоскопије дуг, жена које су сматрале недовољним информације добијене од лекара опште праксе или гинеколога, и жена којима сама колпоскопска процедура није објашњена. С друге стране, са анксиозношћу нису били значајно повезани узраст, ниво образовања, резултат скрининг теста, деца и позитивна породична историја за рак. Нижи ниво анксиозности је забележен код оних жена које имају партнера, што се тумачи протективним ефектом постојања емотивне и социјалне подршке. Одсуство значајног утицаја нивоа образовања и позитивне породичне историје за малигне туморе на ниво анксиозности код жена у овој студији се може протумачити њиховим евентуалним недовољним разумевањем значења позитивног резултата скрининг теста и циља колпоскопске процедуре [139,211].

Значајни предиктори анксиозности код жена са абнормалним резултатом Папаниколау скрининг теста које су упућене за колпоскопију и биопсију били су депресивност, број сексуалних партнера од 1 до 4 и преко 10, статус са партнером, незадовољство односом са партнером, употреба психоактивних супстанци, незадовољство финансијском ситуацијом и условима живота и незадовољство односима на послу [212]. С друге стране, две студије у Кини са сличном величином узорка су пронашле да висок ниво анксиозности пред саму колпоскопију

[213] и после колпоскопије [205] није значајно зависио од узраста, прихода, нивоа образовања, занимања, вероисповести, брачног статуса и претходне бриге у вези са неопходним медицинским процедурама. Такође, ниво анксиозности после колпоскопије није зависио од тога да ли је током дијагностичке процедуре урађена и биопсија [213].

Неке студије нису пронашле значајне разлике у нивоу депресивности и анксиозности жена упућених на колпоскопију и биопсију у односу на њихов узраст, ниво образовања и пушење, док су пронађене разлике у нивоу анксиозности у односу на налаз Папаниколау теста [212]. Насупрот томе, у једној студији Немачкој, предиктори смањења нивоа анксиозности пре и после дијагностичких процедура су били пушење ($p=0,029$) и индекс телесне масе ($p=0,033$) [201].

Квалитативна истраживања су указала да високи нивои анксиозности постоје код жена пре дијагностичких процедура, пре свега колпоскопије, које следе након позитивног резултата Папаниколау теста, и то услед страха од рака, непријатности, страха од бола током прегледа, дужег периода чекања резултата, и незадовољства количином добијених информација [214,215]. Када се ради о пост-дијагностичком дистресу, после колпоскопије и биопсије, разлози које су жене најчешће наводиле укључивали су само физичко искуство током прегледа, као и забринутост за могућност да имају децу, да добију рак или да имају сексуалне активности [136]. Предиктори вишег нивоа анксиозности су били неприпремљеност за процедуре, негативно искуство током саме процедуре, долазак на преглед без пратње, намера да се остваре у улози родитеља у будућности. Као протективан фактор, идентификован је долазак на колпоскопски преглед у пратњи блиске особе [136].

Фактори повезани са нижим нивоом анксиозности пре колпоскопије су виши ниво образовања, информисаност од стране лекара опште праксе, нижи ниво абнормалности на цитолошком тесту и долазак жене саме, без пратње, на дијагностичку процедуру (није нађена корелација између брачног стања и доласка без пратње) [200]. Истовремено, виши ниво знања о проблему (значењу скрининга и резултата Папаниколау теста, значењу појмова дисплазија, колпоскопија, биопсија, о факторима ризика) значајно корелира са вишим нивоом анксиозности, али и са већим нивоом подвргавања дијагностичким процедурама [216]. Испитивање које је открило јако високе нивое анксиозности код испитаница са абнормалним налазом Папаниколау теста непосредно пре самих дијагностичких процедура, показало је да су

виши нивои анксиозности забележени код жена узраста 40 и више година, жена са нижим нивоом образовања, жена афро-америчког порекла, жена без сексуалних партнера и пушача, међутим ниједна од ових разлика није достигла статистичку значајност [217]. Такође, као предиктори виших нивоа анксиозности истичу се и позитивна лична историја проблема са менталним здрављем, нижи ниво самопоуздања, друштвена неприлагођеност и незадовољство сопственим изгледом, као и проблеми у сексуалном функционисању, док ниво информисаности и знања није био повезан са анксиозношћу [159].

Један од могућих узрока анксиозности пре дијагностичких процедура јесте то што су жене неретко поистовећивале термин пре-канцерозно стање и рак у раној фази [197,218], те су због тога нивои анксиозности били значајно повишени када су упућене на додатне прегледе након обавештења о томе да је њихов цервикални брис показао дискариозу [197]. Ово је посебно долазило до изражаја уколико су жене имале блиског сродника који је боловао од рака. Бересфорд и коаутори [218] указују на неопходност разговора између лекара који изводи колпоскопију и жене која је упућена на преглед након позитивног резултата Папаниколау теста, како би се продискутовале било какве нејасноће које постоје код жена које су упућене на колпоскопију и остале неопходне дијагностичке процедуре пре извођења ових прегледа. Након подвргавања колпоскопски вођеној биопсији, иста студија је показала да су најважнији аспекти забринутости код ових жена страх од рака (присутан код 100% испитаница), страх од губитка репродуктивне способности и сексуалних активности, страх од медицинских процедура (колпоскопије, биопсије) и страх од тога да нешто није у реду са функционисањем њиховог организма [218].

Изразито повишен ниво анксиозности код жена непосредно пре дијагностичких процедура показује јачу повезаност са бригом жене у вези са самом процедуром, него у вези са исходом [157]. Веза између нивоа анксиозности пре колпоскопије и резултата Папаниколау скрининг теста, паритета или времена протеклог од добијања абнормалног резултата цервикалног бриса није била значајна у овој студији, док је откривена значајна веза са специфичном напетосту у вези са процедуром и могућим резултатом, као и са несигурношћу шта преглед подразумева и забринутошћу због бола [157]. Међутим, због малог узорка ове резултате је неопходно узети са резервом.

Независни предиктори вишег нивоа пре-колпоскопске анксиозности, идентификовани у студији која је испитивала широк спектар могућих утицаја на дистрес који жене са позитивним резултатом цервикалне цитологије доживљавају приликом дијагностичких процедура, укључивали су жене које су без партнера и жене које имају децу [153], као и анксиозност због саме процедуре и страх од бола. С друге стране, страх од мање интензивног бола је показао инверзну повезаност са нивоом анксиозности [153]. Насупрот овим резултатима, други аутори нису забележили значајну повезаност анксиозности пре и после дијагностичких процедура са паритетом, узрастом и нивоом образовања [201,209,206,219]. Неки аутори су нашли да је виша пре-колпоскопска анксиозност била повезана са млађим узрастом и стресним догађајима у приватном животу, док су информисаност, подршка и избегавање размишљања о проблему били одговорни за опадање анксиозности [220]. Такође, резултати исте студије [220] показују да, код жена које се подвргавају колпоскопији због абнормалног цитолошког резултата, искуство са малигним болестима у породици (било које локализације или гинеколошког малигног тумора) није значајно утицало на ниво анксиозности.

Предиктори пост-колпоскопске анксиозности су пре-колпоскопска анксиозност, негативни афекат и бол током самих дијагностичких процедура [18,153,201,221]. Узраст, брачни статус, деца и биопсија током колпоскопске процедуре нису били значајни предиктори настанка пост-колпоскопске анксиозности [202,153], док је друга студија пронашла да је узраст значајно корелирао са пост-колпоскопском анксиозношћу [221].

У литератури постоје различити подаци о томе да ли је паритет протективан фактор када је у питању појава анксиозности код жена које се подвргавају дијагностичким прегледима због абнормалног резултата Папаниколау теста. Док су неке студије пронашле да жене које имају децу показују мању анксиозност [214], резултати других истраживања нису потврдили ове налазе [153,201,220]. С једне стране, може се сматрати очекиваним да жене које имају децу не буду анксиозне више од оних које немају децу, јер су се оствариле као мајке, али истовремено је могуће да су забринуте управо због свог здравственог стања и могућности да брину о деци, или због жеље да имају још деце.

Предиктор депресивне симптоматологије код жена са абнормалним налазом Папаниколау скрининг теста које се подвргавају колпоскопији је био коришћење пасивне стратегије суочавања са проблемима или стратегије избегавања проблема [159]. Позитивни

предиктор анксиозности је био виши степен одсуства друштвене интеракције и виши степен абнормалности на Папаниколау тесту [143].

У тајландској студији [208] су навели да ни један од испитиваних демографских или клиничких фактора (узраст, паритет, брачни статус, конзумирање алкохола, број сексуалних партнера, постојање хроничних обољења, позитивна лична историја за рак, позитивна породична историја за рак, постојање некога ко би се бринуо о испитаници, вероисповест, ниво образовања, просек примања, број Папаниколау тестова којима се испитаница подвргла до сада) није био независни предиктивни фактор за појаву анксиозности код испитаница пре подвргавања колпоскопији [208].

Свеобухватан Кохрејнов систематски преглед литературе је показао да интервенције попут индивидуалних консултација или информативних памфлета не редукују довољно пре-колпоскопску анксиозност [196]. Међутим, резултати једне холандске студије, чији аутори су чак пронашли виши ниво анксиозности код жена са абнормалним резултатом скрининг теста које су добиле додатне информације путем едукативног видеа (средња вредност скорa по *STAI* скали $46,8 \pm 10,4$), у односу на жене које су прошле стандардну процедуру (средња вредност скорa по *STAI* скали $44,2 \pm 10,6$); пре-колпоскопска анксиозност је била повишена у целом узорку (средња вредност скорa по *STAI* скали $45,5 \pm 10,5$) [222]. Истовремено, средње вредности скорa за анксиозност и депресивност пре колпоскопије по *HADS* скали су биле испод 8, што је гранична вредност која указује на њихово присуство [222].

Интервентна студија која је процењивала утицај видео-колпоскопије на ниво анксиозности код жена пре и после процедуре, демонстрирала је присуство екстремно високог нивоа анксиозности код свих жена пре колпоскопије (скор по *STAI* скали – $51,47 \pm 12,73$; арбитрарна гранична вредност која указује на присуство анксиозности је 39) [223]. У групи жена са абнормалним цитолошким резултатом које су подвргнуте стандардној колпоскопији, нађени ниво анксиозности је био висок пре колпоскопије (скор по *STAI* скали – $51,62-52,33$), док је након дијагностичких процедура забележено значајно смањење анксиозности, мада је она и даље била присутна код испитаница (скор по *STAI* скали $44,38-44,78$) [223]. Ова студија је доказала да употреба видео-колпоскопије значајно редукује ниво анксиозности код жена, због тога што су жене боље разумеле саму процедуру и осећале се укљученим у неопходне медицинске процедуре [223]. Међутим, резултати студија нису конзистентни када је у питању

редукција анксиозности пре и после саме процедуре у односу на стандардну колпоскопију [223,224].

Могуће тумачење за изостанак значајног ефекта који пружање додатних информација (усмено, путем памфлета, коришћењем видео анимација) има на ниво анксиозности је у самој анксиозности. Наиме, пријем, обрада и разумевање информација у стању анксиозности није исто као и код особе која није анксиозна [143]. Поред самог медијума за пружање информација, веома је битан и тренутак (пре скрининг теста, при саопштавању резултата скрининг теста, пре дијагностичке процедуре, у даљем току праћења/лечења) [139], као и то да ли се информације пружају индивидуално или кроз групне сесије [213].

Такође, не може се искључити могућност да додатне информације саме по себи стварају анксиозност код неких жена, јер се код особе могу појавити или појачати страх и стрепња од исхода. Дакле, веза између нивоа знања и развоја анксиозности није једноставна, а немогуће је раздвојити је од интеракције са другим индивидуалним карактеристикама и искуствима сваке особе [213].

Када се говори о психосоцијалном дистресу и дијагностичким процедурама које се изводе након позитивног налаза Папаниколау скрининг теста, појављује се појам краткорочног и дугорочног дистреса [210]. Не постоји велики број студија које су испитивале дугорочне последице, али су њихови резултати слични [19,133,134,148]. У студији у Ирској, значајни предиктори дуготрајне анксиозности након колпоскопије (након периода од 4, 8 и 12 месеци) били су недостатак приватног здравственог осигурања ($OR=1,84$; $95\% CI=1,20-2,84$), друга националност поред ирске ($OR=2,13$; $95\% CI=1,13-4,01$) и позитивна лична историја за депресију ($OR=2,33$; $95\% CI=1,51-3,60$), док је виши степен задовољства сопственим животом био повезан са значајно нижим ризиком за појаву анксиозности ($OR=0,67$; $95\% CI=0,59-0,76$) [134].

Групе аутора су испитивале утицај додатног пружања информација женама које су упућене на дијагностичке процедуре због абнормалног налаза скрининг теста за рак грлића материце, на тај начин испитујући претпоставку да ниво знања и информисаности жена заправо утиче на ниво анксиозности и депресивности. Међутим, резултати ових студија нису конзистентни. Истраживање у Холандији није показало статистички значајне разлике у психолошком дистресу жена које су добиле додатне едукативне информације у односу на жене које су добиле стандардан сет информација, иако су жене у групи без додатне информисаности

имале више нивое анксиозности и депресивности. Средња вредност скорa на *HADS* подскалама за анксиозност и депресивност није прелазила праг од 8 ни у једној групи испитаница ни пре ни после дијагностичких процедура, док је средња вредност скорa на *STAI* скали указала на постојање анксиозности пре колпоскопије, и на пораст тог нивоa након извођења дијагностичких процедура [162]. Међу женама учесницама скрининга рака грлића материце, оне које су упућене на колпоскопију и биопсију показале су значајно виши ниво депресивности и анксиозности у односу на оне које нису упућене на ове дијагностичке процедуре [212]. Жене које учествују у програму скрининга за рак грлића материце имају, у извесној мери, очекивања да ће резултат теста бити негативан, самим тим што се ради о рутинском тестирању коме су се одазвале, без постојања било каквих тегоба или симптома. Претпоставља се да је ово један од разлога због којег се код неких од ових жена јавља психосоцијални дистрес када добију позитиван резултат теста и упут за обављање неопходних дијагностичких процедура [110,225]. Овај спектар негативних осећања укључује забринутост и страх уопште, као и забринутост због могуће појаве рака, утицаја на сексуални и репродуктивни живот.

Прегледни рад, који је за циљ имао истраживање фактора који утичу на одзив жена на дијагностичке процедуре након добијања абнормалног цитолошког резултата, указао је да су анксиозност, депресивност и страх фактори који смањују одзив [226].

Наша студија је нашла да су предиктори анксиозности пре дијагностичких процедура били старији узраст, виши степен забринутости по *POSM* скали и виши терет депресивности по *CES-D* скали. Предиктори анксиозности после дијагностичких процедура код жена са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста су били место боравка у селу, спонтани абортус и виши терет депресивности по *CES-D* скали.

Наши резултати показују да је депресивност пре дијагностичких процедура повезана са узрастом, спонтаним абортусом, психосоцијалним статусом по *POSM* скали - за домен Забринутост, и нивоa депресивности по *CES-D* скали. Депресивност после дијагностичких процедура је била повезана са местом боравка у селу, психосоцијалним статусом по *POSM* скали - за домен Забринутост и нивоом анксиозности по *HADS* скали.

Старији узраст, као предиктор више анксиозности и депресивности пре дијагностичких процедура код наших испитаница, може се довести у везу са чињеницом да је у старијем узрасту већа заступљеност депресивних поремећаја уз присуство непрепознатих анксиозних

поремећаја [227], мањим нивоом знања старијих жена о раку грлића материце, чињеницом да је рак грлића материце чешћи у старијем узрасту и веровања да рак чешће погађа старије жене, или мањом емоционалном контролом код старијих жена које су већ прошле искуство бројних неповољних животних догађаја.

Утицај места боравка у селу као предиктора више анксиозности и депресивности после дијагностичких процедура могао би се објаснити повезаношћу са неким другим, потенцијалним предикторима који нису потврђени као значајни у нашој студији (као што су информисаност о резултату Папаниколау теста, познавање термина дисплазија, ниво образовања и занимање, на које је указала униваријантна логистичка регресија). Са друге стране, познато је да урбани начин живота карактерише лакша доступност здравствених служби, лакши транспорт, боља доступност информација, као и виши ниво образовања, што је могуће објашњење за негативну повезаност боравка у граду и нивоа анксиозности и депресивности после дијагностичких процедура [228].

Спонтани абортус, као предиктор анксиозности после дијагностичких поступака и депресивности пре дијагностичких поступака, може се довести у везу са могућим поремећајима хормонског миљеа, неплодношћу, па чак и психолошким симптомима за депресивност и анксиозност [229]. Иако је доступна само ретка научна литература о последицама повезаним са губитком фетуса, као што су депресија, анксиозност и дуготрајни бол, неке студије су забележиле да се анксиозност јавила код 20% жена после спонтаног абортуса [230,231], а трансформисала у болест код 10-20%.

Познато је да су виши степен забринутости по *POSM* скали и виши ниво анксиозности по *HADS* скали значајни предиктори депресивности код жена са абнормалним резултатом Папаниколау скрининг теста пре и после дијагностичких процедура [123], што је потврђено и у нашој студији. Појачани дистрес је вероватно последица и неких других фактора, а које ми нисмо испитивали, као што су забринутости везане за ХПВ инфекцију, статус сексуалних партнера у погледу полних болести, итд [144,114,232].

5.3. Предиктивни модели генерисани применом вештачких неуронских мрежа и њима идентификовани фактори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура

И поред детаљног претраживања, у доступној литератури нема података о примени модела вештачких неуронских мрежа за идентификацију жена које су у ризику за анксиозност и депресивност пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом.

У истраживању карцинома грлића материце, *ANNs* су до сада коришћене за класификацију цитолошких налаза [233-235] и процену преживљавања [236]. Једна од најзаступљенијих примена вештачких неуронских мрежа у медицини је у области цитопатологије грлића материце: систем *PAPNET* (*PAPNET system, Cytologic Screening System for Quality Control of Cervical Smears; Neuromedical Systems, Inc., Suffern, NY*) је аутоматизовани систем за цитолошки скрининг цервикалних брисева, који показује бољу или једнаку тачност у односу на гледање под светлосним микроскопом [234,237].

До сада су истраживања у свету укључивала развијање модела вештачких неуронских мрежа за предикцију постманичне депресије [238], депресије у геријатријској популацији у Индији [239,240], у популацији трудница у Шпанији [241] за предикцију постпорођајне депресије. Поред примене различитих врста вештачких неуронских мрежа у овим студијама, истраживања су укључивала различите популације, различите скале за процену депресивности, различите врсте података о испитаницима, укључујући и генетске анализе и резултате неурорадиолошких снимања. Једна студија у Америци [242] је показала да тачност у предвиђању различитих психолошких поремећаја, укључујући анксиозност и депресивност, након потреса мозга просечно износи око 82,35%, што је у складу са тачношћу добијеном у нашем истраживању. За разлику од наше студије, која је показала већу тачност у предикцији анксиозности, средња вредност тачности за предикцију је била најнижа за анксиозност у овој америчкој студији [242].

Нажалост, у доступној литератури нема података о резултатима сличних истраживања у свету, односно о примени вештачких неуронских мрежа у циљу идентификације предикторских атрибута анксиозности и депресивности пре и после дијагностичких процедура код жена са позитивним налазом Папаниколау теста.

Међу атрибутима које су вештачке неуронске мреже издвојиле у нашем истраживању за анксиозност и депресивност код жена са позитивним налазом Папаниколау скрининг теста пре и после дијагностичких процедура се налазе сви значајни предиктори на које су указале мултиваријантна логистичка регресија и линеарна регресија. Додатно, наши модели вештачких неуронских мрежа сугеришу да су предикторски атрибути анксиозности и депресивности пре и после дијагностичких процедура и *HADS* скор за депресивност, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали, коришћење лекова за смирење, *HADS* скор за анксиозност, намерни абортус, *HADS* скор за депресивност и скор за Тензију на *CDDQ* скали, депресивност у личној здравственој историји, скор за Непријатност на *CDDQ* скали и скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали. Вештачке неуронске мреже нису идентификовале једино узраст као предиктор, на који су указале мултиваријантна логистичка и линеарна регресија.

Неке од наших резултата модела вештачких неуронских мрежа, које карактеришу виша сензитивност и специфичност би, у контексту значаја питања квалитета програма скрининга за рак грлића материце, могли бити од значаја у циљу побољшања перформанси карактеристика скрининга за рак грлића материце.

За успешност скрининг програма значајан је одзив жена на дијагностичке процедуре које су прописане у случају позитивног резултата скрининг теста. Методологија нашег истраживања је омогућила да се открију фактори који су повезани са анксиозношћу и депресивношћу жена са абнормалним резултатом Папаниколау теста пре и после дијагностичких процедура, као и да се развије модел који омогућава предвиђање ових реакција жена, чиме би се могло позитивно утицати на обухват дијагностичким процедурама.

Постојање анксиозности и депресивне симптоматологије пре, и перзистирање након обављених дијагностичких процедура, чини неопходним да се та група жена идентификује како

би се пружањем адекватних информација и саветовањем смањио психолошки дистрес код жена са позитивним налазом Папаниколау скрининг теста које се подвргавају дијагностичким процедурама. Познато је да је важан предуслов за ефикасност примене Папаниколау теста као скрининг теста у превенцији инвазивног рака грлића материце управо одазивање жена неопходним дијагностичким процедурама, и даљем лечењу [226].

Постизање високих стопа покривености скринингом за рак грлића материце представља изазов и за земље у развоју и за развијене земље [23]. У Сједињеним Америчким Државама је 13% случајева инвазивног рака грлића материце могло бити избегнуто да су се жене са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста одазвале прописаним дијагностичким процедурама [243]. На почетку XXI века, у Србији и другим земљама са ограниченим ресурсима, рак грлића материце је и даље озбиљан јавно здравствени проблем [34].

Адекватан одзив дијагностичким процедурама би помогао да се смањи проценат инвазивног рака грлића материце, када је преживљавање значајно мање него у ранијим стадијумима болести, и смање трошкови лечења. Ово се може постићи откривањем и адекватном контролом предиктивних фактора појаве анксиозности и депресивности код жена са позитивним налазом Папаниколау теста пре и после дијагностичких процедура, а кроз циљано креиране и специфично усмерене информације које ће се активно пружати овим женама.

5.4. Снага и лимитације истраживања

Према литературним подацима, до сада није било студија које су биле посвећене примени вештачких неуронских мрежа и идентификацији предиктивних модела за анксиозност и депресивност код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура. Такође, нису идентификовани фактори који код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом воде анксиозности и депресивности пре и после дијагностичких поступака.

Наше истраживање је спроведено у једном центру, што је обезбедило узорак без пристрасности избора. У нашу студију су испитанице укључене регрутацијом на јединој гинеколошкој клиници за целу популацију која је обухваћена скринингом, што указује да су све испитанице имале исту шансу да учествују у студији. Следствено, узорак није селектован, што сугерише репрезентативност студијског узорка за целу популацију која је обухваћена скринингом за рак грлића материце у Крагујевцу.

У нашем истраживању су коришћени само валидирани упитници [169,175]. Нема у светској литератури много специфичних упитника за испитивање анксиозности и депресивности код жена које учествују у скринингу за рак грлића материце. У нашем истраживању су коришћени једини упитници познати у доступној литератури (*CDDQ*, *POSM*) као упитници специфични за процену психолошког дистреса и психосоцијалног статуса код жена после спроведеног скрининга за рак грлића материце. Наша студија је реализована коришћењем валидираних *CDDQ* и *POSM* упитника. Такође, ово је прва студија која испитује психометријске карактеристике *HADS* и *CES-D* упитника у популацији жена са позитивним резултатом Папаниколау скрининг теста у Србији.

Ипак, ова студија има неколико ограничења. Поред познатих недостатака дизајна студије пресека, ограничење ове студије је у коришћењу упитника за самоизвештавање. Не може се са сигурношћу искључити постојање информационе пристрасности, јер, иако је приватност свих информација била загарантована, увек постоји могућност да неке испитанице нису желеле да

открију симптоме депресивности и/или анксиозности. Међутим, анксиозност и депресивност наших испитаница су процењени применом стандардизованих, валидираних упитника, који минимизирају могуће пристрасности.

Такође, питање репрезентативности узорка увек постоји, било због баријера у ангажовању учесница за истраживање било због страха од кршења поверљивости,

У студији није одређен ниво анксиозности и депресивности пре Папаниколау скрининг теста, што би додатно могло да помогне у разјашњењу утицаја гинеколошких процедура на анксиозност и депресивност. Такође, није било клиничке потврде анксиозности и депресивности, нити увида у њихову медицинску документацију, осим налаза везаних за скрининг за рак грлића материце.

Такође, ова студија није пружила податке о осталим потенцијалним предикторима анксиозности и депресивности (као што је социо-економски статус, забринутост везана за ХПВ инфекцију, статус сексуалних партнера у погледу полних болести, итд). Поред тога, не може се са сигурношћу искључити утицај неких других фактора којима су можда испитанице биле у међувремену експонирани а који би могли да утичу на ниво анксиозности и депресивности после дијагностичких процедура.

Према нашем најбољем сазнању, у свету у доступној литератури нема много студија које су испитивале анксиозност и депресивност код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура. Постојеће студије су углавном реализоване у развијеним земљама, са различитом учесталостју рака грлића материце и искуством везаним за скрининг за рак грлића материце, што значајно отежава компарацију резултата.

Резултати наших истраживања, подржани савременом компјутерском технологијом, омогућиће лекарима да успешно доносе одлуке по питању правовременог пружања психолошке подршке женама са позитивним Папаниколау скрининг тестом за рак грлића материце, а све у циљу да се дијагностичким поступцима обухвати што већи број жена и самим тим правовремено започне са лечењем и смањи број компликација и смртних исхода.

6. ЗАКЉУЧЦИ

- Учесталост анксиозности (према *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау тестом је била 50% пре дијагностичких процедура, а после (тј. 2-4 недеље од спроведених дијагностичких поступака, односно пре пријема дефинитивних резултата) - 61,6%.
- Учесталост депресивности (према *HADS* скали) код жена са позитивним Папаниколау тестом износила је 37,2% пре, а 48,3% након дијагностичких процедура.
- Према *CES-D* скали, учесталост депресивности код жена са позитивним Папаниколау тестом је била 36,6% пре, а 32,0% после дијагностичких процедура.
- За *CES-D* скалу депресивности је забележено значајно повећање домена „Соматске тегобе” и „Позитиван афекат” после дијагностичких процедура, док је статистички значајно смањење уочено за домен „Негативан афекат”.
- Према резултату мултиваријантне логистичке регресије, значајни независни предиктори анксиозности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких поступака били су узраст, „Забринутост” по *POSM* скали и депресивност по *CES-D* скали. .
- Град као место сталног боравка је био повезан са значајно мањим степеном анксиозности и депресивности после дијагностичких процедура. Ниво анксиозности после дијагностичких процедура је повећавао анамнестички податак за спонтани абортус и виши ниво депресивности по *CES-D* скали.
- Виши ниво депресивности по *CES-D* скали пре дијагностичких процедура је био повезан са анамнестичким податком за спонтани абортус. Предиктори депресивности после дијагностичких поступака били су „Забринутост” по *POSM* скали и анксиозност по *HADS* скали.

- Модели вештачких неуронских мрежа сугеришу да на појаву анксиозности код жена са позитивним Папаниколау тестом пре дијагностичких процедура утичу *HADS* скор за депресивност, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали и коришћење лекова за смирење, док на појаву анксиозности после дијагностичких процедура *HADS* скор за депресивност и скор за Тензију на *CDDQ* скали.
- Модели вештачких неуронских мрежа сугеришу да на појаву депресивности по *HADS* скали код жена са позитивним Папаниколау тестом пре дијагностичких процедура утичу *HADS* скор за анксиозност и коришћење лекова за смирење, док на појаву депресивности по ХАДС скали после дијагностичких процедура утичу *CESD* скор за депресивност, *HADS* скор за анксиозност и скор за Тензију на *CDDQ* скали.
- Модели вештачких неуронских мрежа сугеришу да на појаву депресивности по *CESD* скали код жена са позитивним Папаниколау тестом пре дијагностичких процедура утичу *HADS* скор за депресивност, скор за Забринутост по *POSM* скали, скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали, коришћење лекова за смирење, *HADS* скор за анксиозност и намерни абортус. Предиктори за депресивност после дијагностичких процедура су: скор за Тензију на *CDDQ* скали, *HADS* скор за депресивност, депресивност на основу личне анамнезе, скор за Непријатност на *CDDQ* скали и скор за Здравствене последице по *CDDQ* скали.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014;111(5):965-9.
2. Pettersson BF, Hellman K, Vaziri R, Andersson S, Hellström AC. Cervical cancer in the screening era: who fell victim in spite of successful screening programs? *J Gynecol Oncol* 2011;22(2):76-82.
3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999;318(7188):904-908.
4. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001;164(7):1017–1025.
5. Ilic M, Ilic I. Cancer mortality in Serbia, 1991-2015: an age-period-cohort and joinpoint regression analysis. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38(1):10. doi: 10.1186/s40880-018-0282-3.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed June 05, 2019.
7. Mihajlović J, Pehlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Zivkovic S, Postma MJ. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999-2009. *BMC Cancer*. 2013;13:18. doi: 10.1186/1471-2407-13-18.
8. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. NACIONALNI vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice. Beograd: Agencija Format, 2013.
9. Mlange R, Matovelo D, Rambau P, Kidenya B. Patient and disease characteristics associated with late tumour stage at presentation of cervical cancer in northwestern Tanzania. *BMC Womens Health*. 2016;16:5. doi: 10.1186/s12905-016-0285-7.
10. Mwaka AD, Garimoi CO, Were EM, Roland M, Wabinga H, Lyratzopoulos G. Social, demographic and healthcare factors associated with stage at diagnosis of cervical cancer: cross-sectional study in a tertiary hospital in Northern Uganda. *BMJ Open*. 2016;6:e007690. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007690.
11. Peterson NB, Han J, Freund KM. Inadequate follow-up for abnormal Pap smears in an urban population. *J Natl Med Assoc* 2003;95(9):825-832.

12. Breitkopf CR, Dawson L, Grady JJ, Breitkopf DM, Nelson-Becker C, Snyder RR. Intervention to improve follow-up for abnormal Papanicolaou tests: a randomized clinical trial. *Health Psychol* 2014;33(4):307-316.
13. Marcus AC, Kaplan CP, Crane LA, Berek JS, Bernstein G, Gunning JE, et al. Reducing loss-to-follow-up among women with abnormal Pap smears. Results from a randomized trial testing an intensive follow-up protocol and economic incentives. *Med Care*. 1998;36:397-410.
14. Hui SK, Miller SM, Wen KY, Fang Z, Li T, Buzaglo J, et al. Psychosocial barriers to follow-up adherence after an abnormal cervical cytology test result among low-income, inner-city women. *J Prim Care Community Health*. 2014;5(4):234-241.
15. Nelson W, Moser RP, 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.
16. Fish LJ, Moorman PG, Wordlaw-Stintson L, Vidal A, Smith JS, Hoyo C. Factors Associated With Adherence to Follow-up Colposcopy. *Am J Health Educ*. 2013; 44: 293-298.
17. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al; TOMBOLA group. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer*. 2006; 94:1253-1262.
18. Sharp L, Cotton S, Carsin AE, Gray N, Thornton A, Cruickshank M, et al; TOMBOLA Group. Factors associated with psychological distress following colposcopy among women with low-grade abnormal cervical cytology: a prospective study within the Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears (TOMBOLA). *Psychooncology*. 2013;22(2):368-380.
19. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. A 2-year follow-up study of anxiety and depression in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. *BJOG* 2008;115(2):212-218.
20. Kaida A, Colman I, Janssen PA. Recent Pap tests among Canadian women: is depression a barrier to cervical cancer screening? *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(7):1175-1181.
21. Pirraglia PA, Sanyal P, Singer DE, Ferris TG. Depressive symptom burden as a barrier to screening for breast and cervical cancers. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13(6):731-738.
22. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of

- individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075.
23. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008;5(6):e132. doi:10.1371/journal.pmed.
 24. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol*. 1999;73(3):348-353.
 25. World Health Organisation. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision (ICD-10). Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1992.
 26. Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21(4):314-326.
 27. Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix--a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):1543-1548.
 28. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997;8:755-763.
 29. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(9):2191-2199.
 30. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
 31. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends. *Int J Cancer*. 2017;141(10):1997-2001.
 32. Kulhánová I, Bray F, Fadhil I, Al-Zahrani AS, El-Basmy A, Anwar WA, et al. Profile of cancer in the Eastern Mediterranean region: The need for action. *Cancer Epidemiol*. 2017;47:125-132.
 33. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017;389(10071):847-860.
 34. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*. 2012;380(9856):1840-1850.

35. Vaccarella S, Franceschi S, Zaridze D, Poljak M, Veerus P, Plummer M, et al. Preventable fractions of cervical cancer via effective screening in six Baltic, central, and eastern European countries 2017-40: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1445-1452.
36. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F. The incremental benefits of implementing effective cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2016;138(1):254-255.
37. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
38. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer.* 2014;111(5):965-969.
39. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3262-3273.
40. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer.* 2013;49(7):1683-1691.
41. Ferlay J, Forman D, Mathers CD, Bray F. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. *Lancet.* 2012;379(9824):1390-1391.
42. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2675-2686.
43. Arbyn M, Antoine J, Mägi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer.* 2011;128(8):1899-1907.
44. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2640-2648.
45. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Møller H, 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(3):677-686.

46. 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(3):418-424.
47. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, Brotons M, Poljak M, Arbyn M. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 7:H32-45.
48. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
49. IARC. World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention. Wild CRP, Weiderpass E and Stewart BW. (eds), IARC Press, Lyon, 2019.
50. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors (2017) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version)*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr>, accessed [16/07/2019].
51. American Cancer Society. (2014) *Global Cancer Facts & Figures 2014*. American Cancer Society, Atlanta, GA.
52. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of age on cervical cancer survival in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(8):464-469.
53. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleccek B, Bielska-Lasota M, et al; EUROCORE-5 Working Group;. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2191-2205.
54. Foley G, Alston R, Geraci M, Brabin L, Kitchener H, Birch J. Increasing rates of cervical cancer in young women in England: an analysis of national data 1982-2006. *Br J Cancer*. 2011;105(1):177-184.
55. Seppä K, Pitkaniemi J, Malila N, Hakama M. Age-related incidence of cervical cancer supports two aetiological components: a population-based register study. *BJOG*. 2016;123(5):772-778.
56. Minozzi S, Armaroli P, Espina C, Villain P, Wiseman M, Schüz J, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Process of reviewing the scientific evidence and revising the recommendations. *Cancer Epidemiol*. 2015;39 Suppl 1:S11-19.

57. Ilic M, Ilic I. Gynaecological cancer mortality in Serbia, 1991-2010: a joinpoint regression analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(1):157-162.
58. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 19/05/2019.
59. Центар за превенцију и контролу незаразних болести. Инциденција и морталитет од рака у Централној Србији, 1999-2015. Београд: Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“; 2018.
60. Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997;71(2):159-165.
61. Nacionalni program organizovanog skrininga za rak grlića materice. Republička stručna komisija za prevenciju i kontrolu raka grlića materice, April 2013.
62. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2012:90–100.
63. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* 2010; 21(7):999–1007.
64. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 91, Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. Lyon: IARCPress; 2007. Available at: <http://www-cie.iarc.fr/>
65. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599):1609–1621.
66. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjose S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147029. doi: 10.1371/journal.pone.0147029.
67. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1-580.e9.

68. International Agency for Research on Cancer. A Review of Human Carcinogens Part B: Biological Agents. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 100B. Lyon: IARC Press; 2011. Available at: <http://www-cie.iarc.fr/>
69. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e495-e504.
70. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-91.
71. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518–527.
72. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos T R Soc B*. 2017;372(1732):20160273.
73. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.
74. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(1):1-7.
75. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Solomon D, Guillén D, Alfaro M, Morales J, Hutchinson M. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):315-24.
76. Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedalscience*. 2015;9:526.
77. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: biological agents. World Health Organization; 2012. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/>
78. Castellsagué X, and Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):20–28.
79. International Agency for Research on Cancer (IARC). Evaluations of agents, mixtures, and exposures (as of Jan., 2008). Available at: <http://www-cie.iarc.en/>
80. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(2):99-106.

81. IARC, Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–124. Available at: <http://www-cie.iarc.en/> Last update: 8 July 2019
82. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. 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(6):1481-1495.
83. 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):265-270.
84. Plummer M, Peto J, Franceschi S; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(11):2638-2644.
85. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Familial clustering of cancer at human papillomavirus-associated sites according to the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*. 2008; 122(8): 1873-1878.
86. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(24):1827-1839.
87. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):394-407.
88. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. 2018;118(8):1130-1141.
89. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366(9499):1784-1793.

90. Министарство здравља Републике Србије. Правилник о имунизацији и начину заштите лековима. Сл. гласник РС 104/2018. Београд; 2018.
91. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(2):352-362.
92. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-19.
93. Parkin DM. International variation. *Oncogene.* 2004;23(38):6329-6340.
94. Sigurdsson K. Quality assurance in cervical cancer screening: the Icelandic experience 1964-1993. *Eur J Cancer.* 1995;31A(5):728-734.
95. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Kancelarija za skrining raka. Skrining raka grlića materice. Dostupno na: <http://www.skriningsrbija.rs/srl/skrining-raka-grlica-materice/>
96. Papanicolaou GN, Traut H F. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(3):211-224.
97. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med.* 2008;5(6):e132. doi: 10.1371/journal.pmed.0050132.
98. American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures 4th Edition.* Atlanta: American Cancer Society; 2018.
99. *Ginekologija i akušerstvo*, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, 2006; ISBN 86-7117-168-X.
100. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2114-2119.
101. Rygaard C. The Danish Quality Database for Cervical Cancer Screening. *Clin Epidemiol.* 2016;8:655-660.
102. Canfell K, Sitas F, Beral V. Cervical cancer in Australia and the United Kingdom: comparison of screening policy and uptake, and cancer incidence and mortality. *Med J Aust.* 2006; 185(9): 482-486.
103. Australian Institute of Health and Welfare. *Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books.* Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2011.

104. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
105. Habbema D, Weinmann S, Arbyn M, Kamineni A, Williams AE, M C M de Kok I, et al. Harms of cervical cancer screening in the United States and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1215-1222.
106. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633.:i3633.
107. Castle PE, Wheeler CM, Campos NG, Sy S, Burger EA, Kim JJ; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Inefficiencies of over-screening and under-screening for cervical cancer prevention in the U.S. *Prev Med*. 2018;111:177-179.
108. Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Nolte S, Smith D. Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(3):658–662.
109. Paskett ED, Rimer BK. Psychosocial effects of abnormal Pap tests and mammograms: a review. *J Womens Health*. 1995;4(1):73–82.
110. Doherty IE, Richardson PH, Wolfe CD, Raju KS. The assessment of the psychological effects of an abnormal cervical smear result and subsequent medical procedures. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1991;12(4):319–324.
111. Lerman CE, Rimer BK. Psychosocial impact of cancer screening. *Oncology*. 1993;7(4):67–72.
112. Milenkovic M, Naumovic T, Perisic Z, Milenkovic D. Organised cervical cancer screening programme in the Belgrade municipality of Cukarica - Evaluation of process indicators. *J BUON*. 2017;22(1):44-47.
113. McKee MD, Lurio J, Marantz P, Burton W, Mulvihill M. Barriers to follow-up of abnormal Papanicolaou smears in an urban community health center. *Arch Fam Med*. 1999;8(2):129-134.
114. Khanna N, Phillips MD. Adherence to care plan in women with abnormal Papanicolaou smears: a review of barriers and interventions. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(2):123-130.

115. Zapka J, Taplin SH, Price RA, Cranos C, Yabroff R. Factors in quality care--the case of follow-up to abnormal cancer screening tests--problems in the steps and interfaces of care. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):58–71.
116. Percac-Lima S, Aldrich LS, Gamba GB, Bearse AM, Atlas SJ. Barriers to follow-up of an abnormal Pap smear in Latina women referred for colposcopy. *J Gen Intern Med.* 2010;25(11):1198–1204.
117. Romocki LS, Des Marais A, Cofie L, Anderson C, Curington T, Smith JS. Use of Short Messaging Service to Improve Follow-Up for Abnormal Pap Test Results in Minority and Medically Underserved Women in North Carolina: Questionnaire on Attitudes and Acceptability. *JMIR Form Res.* 2019;3(3):e12675. doi: 10.2196/12675.
118. Chase DM, Osann K, Sepina N, Wenzel L, Tewari KS. The challenge of follow-up in a low-income colposcopy clinic: characteristics associated with noncompliance in high-risk populations. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(4):345–351.
119. Rattanalappaiboon D, Kietpeerakool C, Kleebkaow P, Chumworathayi B, Launratanakorn S, Santipongsapakorn T. Factors affecting compliance in the first year of postcolposcopy surveillance among women with a high incidence of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(2):160-163.
120. Kola S, Walsh JC. Dysplasia severity, but not experiences during colposcopy, predicts adherence to follow-up colposcopy. *Psychooncology.* 2012;21(3):291-296.
121. Sharp L, Cotton S, Little J, Gray NM, Cruickshank M, Smart L, et al; TOMBOLA Group. Psychosocial impact of alternative management policies for low-grade cervical abnormalities: results from the TOMBOLA randomised controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(12):e80092. doi: 10.1371/journal.pone.0080092.
122. O'Connor M, O'Brien K, Waller J, Gallagher P, D'Arcy T, Flannelly G, et al; Irish Cervical Screening Research Consortium (CERVIVA). Physical after-effects of colposcopy and related procedures, and their inter-relationship with psychological distress: a longitudinal survey. *BJOG.* 2017;124(9):1402-1410.
123. Cotton SC, Sharp L, Little J, Gray NM, Walker LG, Whyntes DK, et al; TOMBOLA Group. A normal colposcopy examination fails to provide psychological reassurance for women who have had low-grade abnormal cervical cytology. *Cytopathology.* 2015;26(3):178-187.

124. Kelly KM, Schoenberg N, Wilson TD, Atkins E, Dickinson S, Paskett E. Cervical cancer worry and screening among appalachian women. *J Prim Prev.* 2015;36(2):79-92.
125. Sharp L, Cotton S, Carsin AE, Gray N, Thornton A, Cruickshank M, et al; TOMBOLA group. Factors associated with psychological distress following colposcopy among women with low-grade abnormal cervical cytology: a prospective study within the Trial Of Management of Borderline and Other Low grade Abnormal smears (TOMBOLA). *Psychooncology.* 2013;22:368–380.
126. Korfage I, van Ballegooijen M, Wauben B, Looman C, Habbema J, Essink-Bot M. Having a Pap smear, quality of life before and after cervical screening: a questionnaire study. *BJOG.* 2012;119(8):936-944.
127. Heinonen A, Tapper AM, Leminen A, Sintonen H, Roine RP. Health-related quality of life and perception of anxiety in women with abnormal cervical cytology referred for colposcopy: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):387-391.
128. Oscarsson MG, Benzein EG, Wijma BE. Reasons for non-attendance at cervical screening as reported by non-attendees in Sweden. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2008;29(1):23-31.
129. Lofters AK, Telner D, Kalia S, Slater M. Association Between Adherence to Cancer Screening and Knowledge of Screening Guidelines: Feasibility Study Linking Self-Reported Survey Data With Medical Records. *JMIR Cancer.* 2018;4(2):e10529. doi: 10.2196/10529.
130. 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. doi: 10.1186/1471-2458-11-264.
131. Catarino RR, Vassilakos PP, Royannez-Drevard II, Guillot CC, Alzuphar SS, Fehlmann AA, et al. Barriers to Cervical Cancer Screening in Geneva (DEPIST Study). *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(2):135-138.
132. Sharp L, Cotton S, Cruickshank M, Gray N, Smart L, Whynes D, et al; TOMBOLA Group. Impact of post-colposcopy management on women's long-term worries: results from the UK population-based TOMBOLA trial. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2016;42(1):43-51.
133. Sharp L, Cotton S, Gray N, Avis M, Russell I, Walker L, et al; TOMBOLA Group. Long-term psychosocial impact of alternative management policies in women with low-grade abnormal

- cervical cytology referred for colposcopy: a randomised controlled trial. *Br J Cancer*. 2011;104:255-264.
134. O'Connor M, O'Leary E, Waller J, Gallagher P, D'arcy T, Flannelly G, et al; Irish Cervical Screening Research Consortium (CERVIVA). Trends in, and predictors of, anxiety and specific worries following colposcopy: a 12-month longitudinal study. *Psychooncology*. 2016;25(5):597-604.
 135. Monsonogo J, Cortes J, da Silva DP, Jorge AF, Klein P. Psychological impact, support and information needs for women with an abnormal Pap smear: comparative results of a questionnaire in three European countries. *BMC Womens Health*. 2011;11:18. doi: 10.1186/1472-6874-11-18.
 136. O'Connor M, Gallagher P, Waller J, Martin CM, O'Leary JJ, Sharp L; Irish Cervical Screening Research Consortium (CERVIVA). Adverse psychological outcomes following colposcopy and related procedures: a systematic review. *BJOG*. 2016;123(1):24-38.
 137. Mirowsky J, Ross CE. Measurement for a human science. *J Health Soc Behav*. 2002;43:152-170.
 138. Scheid T & Brown T. Approaches to Mental Health and Illness: Conflicting Definitions and Emphases. In T. Scheid & T. Brown (Eds.), *A Handbook for the Study of Mental Health: Social Contexts, Theories, and Systems* (pp. 1-162). Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
 139. Bekkers RL, van der Donck M, Klaver FM, van Minnen A, Massuger LF. Variables influencing anxiety of patients with abnormal cervical smears referred for colposcopy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2002;23(4):257–261.
 140. Tahseen S, Reid PC. Psychological distress associated with colposcopy: patient's perceptions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139:90–94.
 141. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Manual for State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press Inc., 1970.
 142. Balasubramani L, Orbell S, Hagger M, Brown V, Tidy J. Do women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia prefer a see and treat option in colposcopy? *BJOG*. 2007;114:39–45.
 143. Orbell S, Hagger M, Brown V, Tidy J. Appraisal theory and emotional sequelae of first visit to colposcopy following an abnormal cervical screening result. *Br J Health Psychol*. 2004;9:533–555.

144. Gath DH, Hallam N, Mynors-Wallis L, Day A, Bond SA. Emotional reactions in women attending a UK colposcopy clinic. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49:79–83.
145. Heinonen A, Tapper AM, Leminen A, Sintonen H, Roine RP. Health-related quality of life and perception of anxiety in women with abnormal cervical cytology referred for colposcopy: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169:387–391.
146. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. A longitudinal 2-year follow-up of quality of life in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147:221–225.
147. Hellsten C, Lindqvist PG, Sjöström K. A longitudinal study of sexual functioning in women referred for colposcopy: a 2-year follow up. *BJOG*. 2008;115:205–211.
148. Howells RE, Dunn PD, Isasi T, Chenoy R, Calvert E, Jones PW, et al. Is the provision of information leaflets before colposcopy beneficial? A prospective randomised study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:528–534.
149. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Westenberg SM, Helmerhorst T, Habbema JD, van Ballegooijen M. How distressing is referral to colposcopy in cervical cancer screening? a prospective quality of life study. *Gynecol Oncol*. 2014;132:142–148.
150. Bekkers RL, van der Donck M, Klaver FM, van Minnen A, Massuger LF. Variables influencing anxiety of patients with abnormal cervical smears referred for colposcopy. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2002;23(4): 257–261.
151. Lauver DR, Baggot A, Kruse K. Women's experiences in coping with abnormal Papanicolaou results and follow-up colposcopy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1999;28(3):283–290.
152. Neale J, Pitts MK, Dunn PD, Hughes GM, Redman CW. An observational study of precolposcopy education sessions: what do women want to know? *Health Care Women Int*. 2003;24(5):468–475.
153. Kola S, Walsh JC. Determinants of preprocedural state anxiety and negative affect in first-time colposcopy patients: implications for intervention. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(4):469–476.
154. Kola S, Walsh JC. Patients' psychological reactions to colposcopy and LLETZ treatment for further evaluation of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146:96–99.

155. Jones MH, Singer A, Jenkins D. The mildly abnormal cervical smear: patient anxiety and choice of management. *J R Soc Med.* 1996;89(5):257–260.
156. Miller SM, Roussi P, Altman D, Helm W, Steinberg A. Effects of coping style on psychological reactions of low-income, minority women to colposcopy. *J Reprod Med.* 1994;39(9):711–718.
157. Marteau TM, Walker P, Giles J, Smail M. Anxieties in women undergoing colposcopy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:859-861.
158. Tiersma ESM, van der Lee ML, Peters AAW, Visser AP, Fleuren GJ, Garssen B, et al. Psychosocial factors and the grade of cervical intra-epithelial neoplasia: A semi-prospective study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:603–610.
159. Bell S, Porter M, Kitchener H, Fraser C, Fisher P, Mann E. Psychological response to cervical screening. *Prev Med.* 1995;24(6):610–616.
160. Valdini A, Esielionis P. Measurement of colposcopy-associated distress using the psychosocial effects of having an abnormal pap smear-questionnaire in a Latina population. *J Low Genit Tract Dis.* 2004;8(1):25-32.
161. Boag FC, Dillon AM, Catalan J, Edwards R, Barton SE. Assessment of psychiatric morbidity in patients attending a colposcopy clinic situated in a genitourinary medicine clinic. *Genitourin Med.* 1991;67(6):481-484.
162. Ketelaars PJ, Buskes MH, Bosgraaf RP, van Hamont D, Prins JB, Massuger LF, et al. The effect of video information on anxiety levels in women attending colposcopy: a randomized controlled trial. *Acta Oncologica.* 2017;56(12):1728-1733.
163. Shinn E, Basen-Engquist K, Le T, Hansis-Diarte A, Bostic D, Martinez-Cross J, et al. Distress after an abnormal Pap smear result: scale development and psychometric validation. *Prev Med.* 2004;39(2):404-412.
164. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurement.* 1977;1:385-401.
165. Zigmond AS and Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370.
166. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Avis M, Philips Z, Russell I, et al; TOMBOLA Group. Developing a questionnaire to measure the psychosocial impact of an abnormal cervical smear

- result and its subsequent management: The TOMBOLA (Trial of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears) trial. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1553–1562.
167. Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract.* 1998;48(433):1509-1514.
168. Bennetts A, Irwig L, Oldenburg B, Simpson JM, Mock P, Boyes A, et al. PEAPS-Q: a questionnaire to measure the psychosocial effects of having an abnormal pap smear. *Psychosocial Effects of Abnormal Pap Smears Questionnaire. J Clin Epidemiol.* 1995;48(10):1235-1243.
169. Ilic I, Babic G, Dimitrijevic A, Ilic M, Sipetic Grujicic S. Psychological distress among women with abnormal pap smear results in Serbia: Validity and reliability of the Cervical Dysplasia Distress Questionnaire. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218070. doi: 10.1371/journal.pone.0218070.
170. Fortner KB, Zite NB, Wallace LS. In my own words: misunderstanding of Pap smears and colposcopy among Appalachian women. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(4):251-257.
171. Pruitt SL, Parker PA, Peterson SK, Le T, Follen M, Basen-Engquist K. Knowledge of cervical dysplasia and human papillomavirus among women seen in a colposcopy clinic. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3 Suppl 1):S236-244.
172. Nagele E, Reich O, Greimel E, Dorfer M, Haas J, Trutnovsky G. Sexual Activity, Psychosexual Distress, and Fear of Progression in Women With Human Papillomavirus-Related Premalignant Genital Lesions. *J Sex Med.* 2016;13:253-259.
173. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. Cervical cancer screening. Response by country. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2018.
174. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol.* 2006;62(1):123-146.
175. Ilic I, Babic G, Dimitrijevic A, Ilic M and Sipetic Grujicic S. Reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale in Serbian women with abnormal Papanicolaou smear results. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29(6):996-1002. doi: 10.1136/ijgc-2019-000219.
176. Fountoulakis K, Iacovides A, Kleanthous S, Samolis S, Kaprinis SG, Sitzoglou K, et al. Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale. *BMC Psychiatry.* 2001;1:3.

177. Heo EH, Choi KS, Yu JC, Nam JA. Validation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Korean Adolescents. *Psychiatry Investig.* 2018;15(2):124-132.
178. Morin AJ, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just JL, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2011;59(5):327-340.
179. Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(21):1464-1488.
180. Klügel S, Lücke C, Meta A, Schild-Suhren M, Malik E, Philipsen A, et al. Concomitant psychiatric symptoms and impaired quality of life in women with cervical cancer: a critical review. *Int J Womens Health.* 2017;9:795-805.
181. Hann D, Winter K, Jacobsen P. Measurement of depressive symptoms in cancer patients: evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). *J Psychosom Res.* 1999;46(5):437-443.
182. Gallach M, Vergara M, da Costa JP, Miquel M, Casas M, Sanchez-Delgado J, et al. Impact of treatment with direct-acting antivirals on anxiety and depression in chronic hepatitis C. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208112. doi: 10.1371/journal.pone.0208112.
183. Li Q, Lin Y, Xu Y, Zhou H. The impact of depression and anxiety on quality of life in Chinese cancer patient-family caregiver dyads, a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):230. doi: 10.1186/s12955-018-1051-3.
184. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77.
185. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry.* 2014;14:354. doi: 10.1186/s12888-014-0354-0.
186. Leung CM, Wing YK, Kwong PK, Lo A, Shum K. Validation of the Chinese-Cantonese version of the hospital anxiety and depression scale and comparison with the Hamilton Rating Scale of Depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;100(6):456-461.
187. Michopoulos I, Douzenis A, Kalkavoura C, Christodoulou C, Michalopoulou P, Kalemi G, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Ann Gen Psychiatry.* 2008;7:4. doi: 10.1186/1744-859X-7-4.

188. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):277-283.
189. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med*. 1997;27(2):363-370.
190. Kirkøen B, Berstad P, Botteri E, Åvitsland TL, Ossum AM, de Lange T, et al. Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening. *Br J Cancer*. 2016;114(5):497-504.
191. Rothnie K, Cotton SC, Fielding S, Gray NM, Little J, Cruickshank ME, et al; TOMBOLA Group. Measuring the psychosocial burden in women with low-grade abnormal cervical cytology in the TOMBOLA trial: psychometric properties of the Process and Outcome Specific Measure (POSM). *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:154. doi: 10.1186/s12955-014-0154-8.
192. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3186-3191.
193. Cotton S, Sharp L, Cochran C, Gray N, Cruickshank M, Smart L, et al; TOMBOLA Group. After-effects reported by women having follow-up cervical cytology tests in primary care: a cohort study within the TOMBOLA trial. *Br J Gen Pract*. 2011;61(587):e333-339.
194. Farrington J, Mantingh F, Corbex M, Jurgutis A, Gambaryan M, Popovich M, et al. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems. Serbia country assessment. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2018.
195. Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG*. 2002;109(4):364-368.
196. Galaal K, Bryant A, Deane KH, Al-Khaduri M, Lopes AD. Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy In: The Cochrane Collaboration, Galaal K, editor., eds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2011.
197. Wilkinson C, Jones JM, McBride J. Anxiety caused by abnormal result of cervical smear test: a controlled trial. *BMJ*. 1990;300(6722):440.
198. Richardson PH, Doherty I, Wolfe CD, Carman N, Chamberlain F, Holtom R, Raju KS. Evaluation of cognitive—behavioural counselling for the distress associated with an abnormal cervical smear result. *Br J Health Psychol*. 1996;1(4):327-338.

199. Kincey J, Statham S, McFarlane T. Women undergoing colposcopy: their satisfaction with communication, health knowledge and level of anxiety. *Health Educ J.* 1991;50(2):70-72.
200. De Bie RP, Massuger LF, Lenselink CH, Derksen YH, Prins JB, Bekkers RL. The role of individually targeted information to reduce anxiety before colposcopy: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2011;118(8):945-950.
201. Hilal Z, Alici F, Tempfer CB, Seebacher V, Rezniczek GA. Video colposcopy for reducing patient anxiety during colposcopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):411-419.
202. Kola-Palmer S, Walsh JC. Correlates of psychological distress immediately following colposcopy. *Psychooncology.* 2015;24(7):819-824.
203. Byrom J, Clarke T, Neale J, Dunn PD, Hughes GM, Redman CW, Pitts M. Can pre-colposcopy sessions reduce anxiety at the time of colposcopy? A prospective randomised study. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(4):415-420.
204. Danhauer SC, Marler B, Rutherford CA, Lovato JF, Asbury DY, McQuellon RP, Miller BE. Music or guided imagery for women undergoing colposcopy: a randomized controlled study of effects on anxiety, perceived pain, and patient satisfaction. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(1):39-45.
205. Chan YM, Lee PW, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. The use of music to reduce anxiety for patients undergoing colposcopy: a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):213-217.
206. Meana M, Stewart DE, Lickrish GM, Murphy J, Rosen B. Patient preference for the management of mildly abnormal Papanicolaou smears. *J Womens Health Gen Based Med.* 1999;8(7):941-947.
207. Savard J, Miller SM, Mills M, O'Leary A, Harding H, Douglas SD, et al. Association between subjective sleep quality and depression on immunocompetence in low-income women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med.* 1999;61(4):496-507.
208. Jerachotechueantaveechai T, Charoenkwan K, Wongpakaran N. Prevalence and predicting factors for anxiety in Thai women with abnormal cervical cytology undergoing colposcopy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(4):1427-1430.
209. Phuakpoolpol S, Suwannarurk K, Jaisin K, Punyashthira A, Pattaraarchachai J, Bhamarapratana K. Anxiety and Depression in Thai Women with Abnormal Cervical Cytology

- who Attended Colposcopic Unit in Thammasat University Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(10):2985-2989.
210. Lauver DR, Kruse K, Baggot A. Women's uncertainties, coping, and moods regarding abnormal papanicolaou results. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999;8(8):1103-1112.
211. O'Connor M, Waller J, Gallagher P, Martin CM, O'Leary JJ, D'Arcy T, et al; Irish Screening Research Consortium (CERVIVA). Understanding women's differing experiences of distress after colposcopy: a qualitative interview study. *Womens Health Issues.* 2015;25(5):528-534.
212. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. A prospective Swedish cohort study on psychosocial factors influencing anxiety in women referred for colposcopy. *BJOG.* 2007;114(1):32-38.
213. Chan YM, Lee PW, Ng TY, Ngan HY. Could precolposcopy information and counseling reduce women's anxiety and improve knowledge and compliance to follow-up?. *Gynecol Oncol.* 2004;95(2):341-346.
214. Bosgraaf RP, de Jager WC, Servaes P, Prins JB, Massuger LF, Bekkers RL. Qualitative insights into the psychological stress before and during colposcopy: a focus group study. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2013;34(4):150-156.
215. Twinn S. Balancing uncertainty and acceptance: understanding Chinese women's responses to an abnormal cervical smear result. *J Clin Nurs.* 2006;15(9):1140-1148.
216. Brooks SE, Gordon NJ, Keller SJ, Thomas SK, Chen TT, Moses G. Association of knowledge, anxiety, and fear with adherence to follow up for colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2002;6(1):17-22.
217. Tomaino-Brunner C, Freda MC, Damus K, Runowicz CD. Can precolposcopy education increase knowledge and decrease anxiety?. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1998;27(6):636-645.
218. Beresford JM, Gervaize PA. The emotional impact of abnormal Pap smears on patients referred for colposcopy. *J Gynecol Surg.* 1986;2(2):83-87.
219. 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):4053-4056.
220. Nugent LS, Tamlyn-Leaman K, Isa N, Reardon E, Crumley J. Anxiety and the colposcopy experience. *Clin Nurs Res.* 1993;2(3):267-277.

221. Handelzalts JE, Krissi H, Levy S, Broitman M, Binyamin L, Peled Y. Multidimensional associations of pain and anxiety before and after colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(3):297-300.
222. Wouters T, Soomers J, Smink M, Smit RA, Plaisier M, Houterman S, et al. The effect of an animation video on consultation time, anxiety and satisfaction in women with abnormal cervical cytology: Animation video reduces colposcopy time. *Prev Med Rep.* 2019;13:238-243.
223. Walsh JC, Curtis R, Mylotte M. Anxiety levels in women attending a colposcopy clinic: a randomised trial of an educational intervention using video colposcopy. *Patient Educ Couns.* 2004;55(2):247-251.
224. Rickert VI, Kozlowski KJ, Warren AM, Hendon A, Davis P. Adolescents and colposcopy: the use of different procedures to reduce anxiety. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(2):504-508.
225. Le T, Hopkins L, Menard C, Hicks-Boucher W, Lefebvre J, Fung MF. Psychologic morbidities prior to loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):1089-1093.
226. Eggleston KS, Coker AL, Das IP, Cordray ST, Luchok KJ. Understanding barriers for adherence to follow-up care for abnormal pap tests. *Journal Womens Health (Larchmt).* 2007;16(3):311-330.
227. Beekman ATF, de Beurs E, van Balkom AJLM, Deeg DJH, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety and Depression in Later Life: Co-Occurrence and Communality of Risk Factors. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):89-95.
228. Coughlin SS, Thompson TD, Hall HI, Logan P, Uhler RJ. Breast and cervical carcinoma screening practices among women in rural and nonrural areas of the United States, 1998-1999. *Cancer.* 2002;94(11):2801-2812.
229. Jung SJ, Shin A, Kang D. Hormone-related factors and post-menopausal onset depression: results from KNHANES (2010-2012). *J Affect Disord.* 2015;175:176-183.
230. Bryant R, McNally R, Ehlers A. Acute stress disorder. *Psychol Science Public Interest* 2003;4(2):53-55.
231. Neugebauer R. Depressive symptoms at two months after miscarriage: interpreting study findings from an epidemiological versus clinical perspective. *Depress Anxiety.* 2003;17(3):152-161.

232. Kwan TT, Cheung AN, Lo SS, Lee PW, Tam KF, Chan KK, et al. Psychological burden of testing positive for high-risk human papillomavirus on women with atypical cervical cytology: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(5):445-451.
233. Bengtsson E, Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med.* 2014;2014:842037. doi: 10.1155/2014/842037.
234. Cenci M, Nagar C, Vecchione A. PAPNET-assisted primary screening of conventional cervical smears. *Anticancer Res.* 2000;20(5C):3887-3889.
235. Koss LG, Lin E, Schreiber K, Elgert P, Mango L. Evaluation of the PAPNET cytologic screening system for quality control of cervical smears. *Am J Clin Pathol.* 1994;101(2):220-229.
236. Ochi T, Murase K, Fujii T, Kawamura M, Ikezoe J. Survival prediction using artificial neural networks in patients with uterine cervical cancer treated by radiation therapy alone. *Int J Clin Oncol.* 2002;7(5):294-300.
237. Pouliakis A, Karakitsou E, Margari N, Bountris P, Haritou M, Panayiotides J, et al. Artificial neural networks as decision support tools in cytopathology: past, present, and future. *Biomed Eng Comput Biol.* 2016;7:1-18.
238. Jefferson MF, Pendleton N, Lucas CP, Lucas SB, Horan MA. Evolution of artificial neural network architecture: prediction of depression after mania. *Methods Inf Med.* 1998;37(03):220-225.
239. Sau A, Bhakta I. Artificial neural network (ANN) model to predict depression among geriatric population at a slum in Kolkata, India. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):VC01-VC04.
240. Bhakta I, Sau A. Prediction of depression among senior citizens using machine learning classifiers. *Int J Comput Appl.* 2016;144(7):11-16.
241. Tortajada S, García-Gómez JM, Vicente J, Sanjuan J, De Frutos R, Martín-Santos R, et al. Prediction of postpartum depression using multilayer perceptrons and pruning. *Methods Inf Med.* 2009;48(03):291-298.
242. Dabek F, Caban JJ. A neural network based model for predicting psychological conditions. In *International conference on brain informatics and health 2015* (pp. 252-261). Springer, Cham.
243. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(9):675-683.

8. ПРИЛОГ

ЭПИДЕМИОЛОШКИ УПИТНИК

О Вама:

(уписати одговор, подвући одговор или заокружити 1 од понуђених одговора)

1. Име и презиме
2. Датум рођења
3. Место рођења
4. Место сталног боравка
- Телефон: Адреса:
5. Занимање Који посао обављате?
6. Школска спрема: 1. без школе 6. виша школа
2. непотпуна осмогодишња школа 7. висока школа
3. осмогодишња школа 8. Факултет
4. средња школа без матуре 9. последипломске студије
5. средња школа с матуrom 10. докторат
7. Колико сте година школе укупно завршили
8. Брачно стање:
 1. Неудата
 2. Ванбрачна зај.
 3. Удата
 4. Живи одвојено
 5. Разведена
 6. Удовица
 7. Друго
9. Да ли имате деце? **1- Не; 2- Да** Уколико ДА, упишите број деце:
10. Да ли сте икада имали менструацију? **1- Не; 2- Да**
11. Са колико година сте добили прву менструацију _____
12. Да ли сте прву менструацију добили спонтано: **1- Не; 2- Да**
13. Какве су биле Ваше менструације? (заокружити 1 или више одговора који описују Вашу менструацију)
 1. редовне (једанпут месечно, 28 ± 7 и трају 3-5 дана) 2. нередовне
 3. болне 4. обилне 5. оскудне 6. нормалне
14. Да ли сада?
 1. Имате менструацију

2. Менструација престала спонтано
3. Менструација престала после гинеколошких операција _____
4. Тренутно трудна _____ 5. Породила се (када) _____
15. У ком узрасту сте имали последњу менструацију _____
16. Колико пута сте до сада били трудни без обзира на исход сваке трудноће _____
17. Ако сте били трудни, наведите датум прве трудноће, без обзира на исход _____
18. Да ли сте до сада користили пилуле за контрацепцију? **1- Не; 2- Да**
19. Ако ДА, наведите од када (узраст) _____
20. Колико дуго (без обзира на прекиде) _____
21. Да ли сте узимали: **1. Са прекидима 2. Без прекида**
22. Ако сте користили друга средства за контрацепцију, наведите _____
23. Са колико година сте доживели прво сексуално искуство _____
24. Са колико година сте почели водити уредан сексуални живот _____
25. Колико дуго траје (је трајао) _____
26. Са колико партнера сте имали сексуални однос, укључујући и мужа _____
27. Колико абортуса сте имали укупно до сада? _____
28. Колико спонтаних абортуса сте имали укупно до сада? _____
29. Колико намерних абортуса сте имали укупно до сада? _____
30. Вероисповест: **Православна Католичка Муслиманска Друго**
31. Да ли сте икада пушили цигарете? **1- Не; 2- Да** 32. Ако ДА, када сте почели да пушите?
.....
33. Колико просечно цигарета дневно пушите? 34. Да ли сте престали да пушите? **1- Не; 2- Да**
35. Да ли конзумирате алкохол? **1- Не; 2- Да**
36. Колико често?
1. Сваки дан; 2. 1-2 пута недељно; 3. 1-2 пута месечно; 4. 1-2 пута годишње.
37. Колико просечно алкохола конзумирате?
.....
38. Да ли узимате лекове за смирење? **1- Не; 2- Да**
39. Да ли се бавите спортом? **1- Не; 2- Да**
40. Да ли се бавите рекреацијом? **1- Не; 2- Да**
41. Колико сте високи (цм) _____
42. Колика је била Ваша телесна тежина (кг) у последњих годину дана (ка болести, односно анкетирања)

43. Да ли је у породици неко боловао од рака грлића материце? **1- Не; 2- Да**
44. Ако ДА, ко је боловао? _____

45. Да ли је у породици неко боловао од других гинеколошких малигнух тумора? **1- Не; 2- Да**
46. Ако ДА, ко је у породици боловао од тумора? _____
47. Да ли је у породици неко боловао од осталих малигнух тумора? **1- Не; 2- Да**
48. Ако ДА, ко је боловао од ког тумора? _____
49. Да ли сте боловали од тумора? **1- Не; 2- Да**
50. Ако ДА, од којих тумора сте боловали? _____
51. Колико сте тада имали година? _____
52. Да ли сте боловали од неке полне болести? **1- Не; 2- Да**
53. Ако ДА, заокружите од које полне болести? **ХПВ инфекција, хламидијаза, гонореја, сифилис, друго**
54. Да ли болујете од неке хроничне болести? **1- Не; 2- Да**
- Ако да, објасните
.....
55. Који лек узимате као терапију?
.....
56. Да ли имате неког да брине о Вама? **1- Не; 2- Да**
57. Да ли сте икада пре овог прегледа били на скрининг тесту – Папаниколау тесту до сада? **1- Не; 2- Да**
58. Када први пут (уписату календарску годину)? _____
59. Колико пута укупно до сада? _____
60. Да ли сте имали болове након последњег Папаниколау теста? **1- Не; 2- Да**
61. Колико дана су болови трајали? _____
62. Да ли сте имали крварење након последњег Папаниколау теста? **1- Не; 2- Да**
63. Колико дана је крварење трајало након последњег Папаниколау теста? _____
64. Да ли сте имали појачану секрецију након последњег Папаниколау теста? **1- Не; 2- Да**
65. Колико дана је трајала појачана секреција након последњег Папаниколау теста? _____
66. Да ли је некада био абнормалан резултат Папаниколау теста? **1- Не; 2- Да**
67. Када (уписати календарску годину)? _____
68. Да ли сте до сада имали интервенцију или били на лечењу због гинеколошких проблема? **1- Не; 2- Да**
69. Којих гинеколошких проблема? _____
70. Да ли је било промена на грлићу материце? **1- Не; 2- Да**
71. Да ли сте некада имали абнормалан налаз колпоскопије? **1- Не; 2- Да**
72. Да ли вам је претходно постављена дијагноза или сте лечени од депресивности - потиштености? **1- Не; 2- Да**
- Ако ДА, објасните
73. Да ли вам је претходно постављена дијагноза или сте лечени од анксиозности ? **1- Не; 2- Да**
- Ако ДА, објасните
74. Како сте обавештени о свом абнормалном налазу Папаниколау теста? (Означите-подвуците један одговор).
Телефонски разговор са лекаром која је радио Папаниколау тест

- Телефонски разговор са лекаром/здравственим радником који није радио Папаниколау тест
- Обавештена сам електронском поштом
- Не могу да се сетим.....
- Друго
75. Какву врсту информације сте добили пре колпоскопске процедуре, о самом таквом прегледу (заокружите-
подвуците један одговор)
- Усмено
- Летак
- Видео
- Предавање
76. Да ли сте били задовољни са информацијом за пацијента која вам је пружена пре посете када сте радили
колпоскопију? (Заокружите-подвуците један одговор)
- Не уопште
- Мало
- Довољно
- Поприлично
- Веома
77. Да ли имате жељу да разговарате о стварима које вас брину са лекаром који изводи колпоскопски преглед?
- 1-Не; 2-Да**
- Ако ДА, објасните
78. Да ли је ово ваш први колпоскопски преглед или контролни колпоскопски преглед?
- Први преглед
- Контролни преглед
79. Да ли сте били упознати са терминима дисплазија или преканцероза пре вашег последњег Папаниколау теста?
- 1- Не; 2- Да**
80. Колико често сте радили Папаниколау тест пре него што сте добили абнормалан резултат теста?
81. Како сте се осећали након што сте добили абнормални резултат Папаниколау теста?
- Објасните

9. СКРАЋЕНИЦЕ

- *CDDQ* – Специфични упитник за процену психолошког дистреса код испитаница у скринингу за рак грлића материце: „Психолошки дистрес код цервикалне дисплазије” (енгл. *Cervical Dysplasia Distress Questionnaire, CDDQ*);
- *CES-D* – Упитник за процену депресивности: „Скала депресивности Центра за епидемиолошке студије” (енгл. *The Center for Epidemiologic Studies Depression scale, CES-D*);
- *HADS* – Упитник за процену анксиозности и депресивности: „Болничка скала анксиозности и депресивности” (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*);
 - *HADS-A* – Упитник за процену анксиозности и депресивности: „Болничка скала анксиозности и депресивности” (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*), домен анксиозности (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-A*);
 - *HADS-D* – Упитник за процену анксиозности и депресивности: „Болничка скала анксиозности и депресивности” (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*), домен депресивности (енгл. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D*);
- *POSM* – Специфични упитник за психосоцијални статус испитаница у скринингу за рак грлића материце примењен у студији „Испитивање управљања граничним и другим абнормалностима цервикалног бриса ниског степена, ТОМБОЛА”, (енгл. *Trial of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal Smears, TOMBOLA*), тј. специфична скала „Специфична мера процеса и исхода” (енгл. *Process and Outcome Specific Measure, POSM*).
- $\bar{X} \pm SD$ (аритметичка средина \pm стандардна девијација);
- χ^2 -тест – Хи-квадрат тест;
- *OR (Odds Ratio)* – Унакрсни однос шанси;
- *95%CI (Confidence Interval)* – Интервал поверења;
- *P (Probability)* – Вероватноћа;
- β (Стандардизовани коефицијент бета);
- *ANNs (artificial neural networks)* – вештачке неуронске мреже;

- TP (*True Positive rate* – стопа тачно позитивних);
- FP (*False Positive rate* – стопа лажно позитивних),
- PPV (*Positive Predictive Value* – позитивна предиктивна вредност);
- NPV (*Negative Predictive Value* – негативна предиктивна вредност);
- MCC (*Matthews-ов коефицијент корелације*);
- ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*);
- AUROC (*Area Under the Receiver Operating Characteristics*).