

PSIHOLOŠKE PROMENE U ŽENA INFICIRANIH HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM

UVOD

Humani papiloma virusi (HPV) su epiteliotropni virusi koji predominantno inficiraju kožu i mukozne membrane i proizvode karakteristične proliferacije na svim mestima infekcije.

HPV su jedan od najčešćih uzroka seksualno transmisivnih bolesti i prisutni su u velikom procentu u populaciji. Procenjuje se da se više od 75% seksualno aktivnih žena inficira ovim virusima tokom života. Infekcija je često asimptomatska i u većini slučajeva (70-90%) tranzitorna, jer na njih deluje imuni sistem pre nego uspeju da ostvare patogeni efekat. Međutim, kod nekih žena HPV infekcija se ne eliminiše spontano i u tim slučajevima HPV infekcija se smatra uzročnim faktorom za nastanak raka grlića materice. Duže postojanje infekcije HPV je neophodni, mada ne i jedini, faktor rizika za nastanak karcinoma grlića materice [2,3]. I drugi faktori, od kojih su najvažniji stanje imunosupresije i pušenje, doprinose nastanku intraepitelijalnih neoplazija i karcinoma. Karcinom grlića materice nastaje kroz seriju intraepitelijalnih promena koje se nazivaju cervikalnim intraepitelijalnim neoplazijama (CIN). Ove promene se lako mogu otkriti citološkim i kolposkopskim pregledima. Početna atipija ćelija označava se kao ASCUS (*atypical squamous cells of unknown significance-atipične skvamnoze ćelije neodređenog značenja*) i ona može, ali i ne mora biti znak CINa. CIN je prema težini i podeljen u tri stepena: CIN 1 se smatra promenom blagog stepena, koja se u dve trećine slučajeva spontano povlači i zbog toga se označava kao L-SIL (*Low grade squamous intraepithelial lesion-promena niskog stepena*), dok se CIN 2 i CIN3 označavaju kao H-SIL (*High grade squamous intraepithelial lesion*), jer imaju veću verovatnoću za progresiju. Na ovim osobinama promena zasniva se i klinički postupak, te se L-SIL promene uglavnom prate, a H-SIL promene hirurški otklanjaju.

Različite studije u zemljama koje su u skrining karcinoma cerviksa uvele i testiranje žena na prisustvo HPV [4,5], pokazale su da se kod žena kod kojih je postavljena dijagnoza infekcije HPV javljaju psihičke posledice kao što su anksioznost, strah od nastanka karcinoma, seksualni problemi, teškoće u reproduktivnoj funkciji [6], osećaj bespomoćnosti ili bes [7]. Pored toga, nedovoljno znanje i loša komunikacija sa lekarom doprinose povećanju anksioznosti. Prisustvo dokazane HPV infekcije povezana je sa lošijim kvalitetom života [8].

U manjem broju studija je sagledavan psihološki uticaj samog testiranja na HPV, kod žena sa graničnim abnormalnim (*borderline mild dyskariotic*) citološkim nalazom [9,10].

U našoj zemlji, vrši se testiranje žena na prisustvo HPV infekcije. Međutim, nisu sprovedene studije o tome kako upućivanje na HPV testiranje žena kod kojih je ustanovljen abnormalni citološki nalaz, kao i dobijanje rezultata HPV testa, utiče na njihovo psihološko stanje. Pored toga, nije sagledano da li postoji promena kvaliteta života nakon dobijanja nalaza koji potvrđuje postojanje infekcije HPV-om.

RADNA HIPOTEZA

Pri dobijanju rezultata citološkog pregleda i HPV testiranja:

- ne javlja se anksioznost kod žene sa normalnim rezultatom citološkog pregleda,
- kod žena sa atipičnim citološkim nalazom postoji povišen nivo anksioznosti u odnosu na žene sa normalnim citološkim nalazom,
- najviši nivo anksioznosti javlja se kod žena sa HPV pozitivnim nalazom,
- dijagnoza i nivo znanja o HPV infekciji utiču na psihološko stanje ispitanica kod dobijanja rezultata testiranja
- postavljena dijagnoza HPV infekcije povezana je sa lošijim kvalitetom života žena.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su da se:

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

METODE ISTRAŽIVANJA

Procena psihološkog uticaja dijagnostikovanja HPV infekcije ispitaće se u prospektivnoj kohortnoj studiji otvorenog tipa, u kojoj će se po principu panel studije, sve ispitanice pratiti 6 meseci nakon prvog pregleda.

Ispitanici

Kohortu bi činile sve žene pregledane u Savetovalištu za ranu dijagnozu raka u Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“, u periodu od 1.1.do 30.6.2012. god. Procenjuje se da bi u ovom periodu u studiju moglo biti uključeno oko 1000 žena. S obzirom da će jedan deo žena biti upućen na Kliniku iz ginekoloških službi primarne zdravstvene zaštite, a drugi deo dolazi na Kliniku samoinicijativno (bilo kao deo rutinske kontrole ili sopstvene sumnje u neko oboljenje), u epidemiološkom upitniku pacijentkinje će navesti razlog dolaska na Kliniku. Time će u statističkoj obradi podataka omogućiti stratifikaciju pacijentkinja u odnosu na razlog dolaska na Kliniku.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su:

- godine starosti između 30-65 godina
- odsustvo vidljivih polnih bradavica u poslednje dve godine

Iz studije će biti isključene gravidne žene ili one kod kojih je trudnoća nastala tokom izvođenja studije. Pored toga, biće isključene i žene koje su trenutno na psihijatrijskom lečenju. Svim ispitanicama biće urađen citološki pregled (Papanikolau test) i kolposkopski pregled.

Pacijentkinje sa atipičnim citološkim nalazom blagog stepena biće upućene na HPV testiranje. Pod atipičnim nalazom blagog stepena podrazumevaće se citološki nalaz neodređenog značaja (ASCUS) i skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena (L SIL). Ovo su nalazi kod kojih se prema važećem protokolu o postupku sa atipičnim citološkim nalazima predlaže praćenje.

Na HPV testiranje biće upućene i žene sa normalnim citološkim nalazom, a abnormalnim kolposkopskim nalazom. Kod svih pacijentkinja sa abnormalnim kolposkopskim nalazom vršiće se histopatološki pregled tkiva dobijenog ciljanom biopsijom.

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

Dijagnostikovanje HPV infekcije vršiće jedan lekar, čime će biti izbegnute međuispitivačke varijacije.

Sve ispitanice će popuniti epidemiološki upitnik, a u određenim periodima primenjivaće se i psihološki testovi.

Primenjeni instrumenti-upitnici

Sve ispitanice bile bi anketirane pod istim uslovima, a po prethodno pribavljenom pristanku da učestvuju u istraživanju.

Koristiće se sledeći upitnici:

I Epidemiološki upitnik konstruisan u svrhu istraživanja popunjavaće sve pacijentkinje. Upitnik obuhvata sledeće delove:

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

II grupa upitnika

- **Prisustvo anksioznosti proveriće se putem Bekovog upitnika za anksioznost (*Beck Anxiety Inventori - BAI*).** Upitnik sadrži 21 pitanje koja ocenjuju prisustvo određenih simptoma vezanih za anksioznost čije se prisustvo označava od 0 do 3 (0-uopšte nije bilo prisutno, 3- bilo je veoma mnogo izraženo ili nepodnošljivo) i suma svih odgovora (maksimalno 63) daje stepen opšte anksioznosti. Viši ukupni skor označava viši nivo anksioznosti i to: skor 0-7 označava najmanju anksioznost, skor 8-15 blagu; skor 16-25 umerenu i skor 26-63 izrazitu anksioznost. Upitnik je korišćen u istraživanju kod ginekoloških intervencija [11]. U našoj zemlji je u primeni u okviru psiholoških testova [12]. U cilju provere validnosti upitnika u ginekološkoj populaciji u našoj sredini izvršiće se pilot testiranje.

- **Opšti upitnik o zdravlju (General Health Questionnaire, GHQ-12)** [13]. Postoje četiri varijante ovog upitnika, a varijanta GHQ-12, koja će se koristiti, preporučena je za merenje psihološkog distresa. Upitnik sadrži 12 pitanja za koja su ponuđena po četiri gradirana odgovora. Prva dva odgovora (bolje nego obično, isto kao i obično) boduju se 0, a druga dva (manje nego obično, mnogo manje nego obično) boduju se 1 bodom. Maksimalni skor je 12, a skor 4 i veći označava moguće prisustvo psihičkog distresa. Upitnik se koristi u našoj zemlji [14].

- Procena kvaliteta života žena koji se odnosi na zdravlje žena pre dolaska na prvi pregled, kao i u periodu od postavljene HPV dijagnoze i kontrolnog pregleda, vršiće se putem **Evropskog upitnika za procenu kvaliteta života** (European Quality of Life Questionnaire –EuroQol 5 D/EQ- 5 D). Upitnik se sastoji iz dva dela –EQ-5 D deskriptivnog sistema i EQ vizuelne analogne skale (EQ VAS). Rezultati se izražavaju putem indeksa, pri čemu vrednost od 0 predstavlja najgore moguće zdravstveno stanje, dok vrednost 1 predstavlja najbolje moguće zdravlje. Istraživanje je registrovano, a za korišćenje upitnika EuroQol grupa je izdala odobrenje [15].

- **Zabrinutost o rezultatu citološkog i kolposkopskog testa** vršiće se pomoću sedmostepene Likertove skale kojom će ispitanice označavati nivo zabrinutosti u vezi svojih rezultata. Viši skor označavaće veću zabrinutost.

- **Zabrinutost od nastanka cervikalnog raka u narednih 10 godina** vršiće se pomoću sedmostepene Likertove skale pomoću koje će ispitanice izneti svoju zabrinutost o verovatnoći da se kod njih razvije karcinom grlića materice u narednih 10 godina.

Vreme anketiranja

1. U vreme prvog dolaska na pregled, sve ispitanice popuniće:

- Epidemiološki upitnik,
- Bekov upitnik za anksioznost (*Beck Anxiety Inventori - BAI*),
- Opšti upitnik o zdravlju (General Health Questionnaire, GHQ-12),
- Evropski upitnik za procenu kvaliteta života (European Quality of Life Questionnaire –EQ- 5 D) nedelju dana pre dolaska na ginekološki pregled
- Likertovu skalu za procenu zabrinutosti u pogledu rezultata svog pregleda
- Likertovu skalu kojom će ispitanice izneti svoj stav o verovatnoći da se kod njih razvije karcinom grlića materice u narednih 10 godina

Time će se odrediti bazična vrednost anksioznosti i nivoa zdravlja u vreme pregleda kao i kvalitet života sedam dana pre pregleda.

2. Nakod dobijanja rezultata citološkog nalaza sve ispitanice popuniće:

- Bekov upitnik za anksioznost (*Beck Anxiety Inventori - BAI*),
- opšti upitnik o zdravlju (General Health Questionnaire, GHQ-12),

Time će se moći da odredi psihološki uticaj dobijenog citološkog nalaza.

3. Samo žene upućene na HPV testiranje, popuniće nakon dobijanja rezultata testiranja:

- Bekov upitnik za anksioznost (*Beck Anxiety Inventori - BAI*),
- opšti upitnik o zdravlju (General Health Questionnaire, GHQ-12),

Time će se moći da odredi psihološki uticaj samog HPV testiranja.

4. Šest meseci nakon prvog pregleda, ispitanice će popunjavati:

- Bekov upitnik za anksioznost (*Beck Anxiety Inventori - BAI*),
- Opšti upitnik o zdravlju (General Health Questionnaire, GHQ-12),
- Evropski upitnik za procenu kvaliteta života (European Quality of Life Questionnaire –EQ-5 D) u periodu od testiranja na HPV do navedenog kontrolnog pregleda,
- Likertovu skalu kojom će ispitanice izneti svoj stav o verovatnoći da se kod njih razvije karcinom grlića materice u narednih 10 godina.

Time će se moći da odredi psihološki uticaj pozitivnog HPV nalaza i kvalitet života nakon dobijanja takvog nalaza.

Na taj način postojaće četiri grupe ispitanica:

I grupa sa normalnim citološkim nalazom koje se ne upućuju na HPV testiranje

II grupa sa atipičnim citološkim nalazom, koje iz ličnih razloga ne žele da se testiraju na HPV

III grupa sa atipičnim citološkim nalazom, HPV negativne na onkogene tipove virusa.

IV grupa sa atipičnim citološkim nalazom, HPV pozitivne na onkogene tipove virusa.

I i II grupa ispitanica biće testirane u vreme dolaska na prvi pregled, nakon dobijanja rezultata citološkog pregleda i 6 meseci nakon dobijanja citološkog rezultata.

III i IV grupa ispitanica biće testirane u vreme dolaska na prvi pregled, nakon dobijanja rezultata citološkog pregleda, nakon dobijanja rezultata HPV testa i 6 meseci nakon dobijanja rezultata HPV testa.

Statistička analiza prikupljenih podataka

U cilju deskripcije koristiće se aritmetička sredina i standardna devijacija, medijana, broj validnih i nedostajućih podataka. Razlike u demografskim i rezultatima citoloških nalaza između grupa vršiće se pomoću ANOVA (za uzrast, prepoznavanje rizika od nastanka karcinoma) i hi-kvadrat testa. Za poređenje osnovnih i rezultata nakon šest meseci koristiće se ANOVA sa linearnim trendom. Povezanost skorova upitnika u kojoj meri postoji korelacija u kvalitetu života pri postavljanju dijagnoze i nakon šest meseci određivaće se Pearsonovim koeficijentom linearne korelacije. Uradiće se multivarijantna logistička regresija za određivanje prediktora za zabrinutost u vezi rezultata nakon perioda praćenja u tri grupe žena sa abnormalnim citološkim nalazima. Statistička obrada podataka radiće se uz pomoć SPSS-8.0. programskog statističkog paketa.

PROCENA O MOGUĆEM NAUČNOM DOPRINOSU DISERTACIJE

Tema rada je savremena i, naročito na našem području, nedovoljno istražena. Njen cilj je sagledavanje psiholoških uticaja samog saznanja da je rezultat citološkog nalaza atipičan i da je potrebno testiranje na prisustvo HPV infekcije. Pored toga, mogla bi da se ustanovi razlika u psihološkom stanju pacijentkinja sa pozitivnim i negativnim rezultatom testiranja. Imajući u vidu da se HPV infekcija javlja najčešće kod žena reproduktivne dobi, i to sa tendencijom porasta, multidisciplinarnim pristupom mogla bi da se ublaži anksioznost, kao i druge psihološke reakcije već pri odlasku na testiranje, kao nakon dobijene HPV dijagnoze.

Pored toga, imajući u vidu da je testiranje na HPV viruse uvedeno kao deo skrininga karcinom grlića materice u nekim zemljama, mogla bi da se sagleda socijalna i kulturološka prihvatljivost uvođenja ovog testa kao deo skrining testa i u našoj sredini.

Sagledao bi se i nivo znanja o humanim papiloma virusima, kao i uticaj različitog nivoa znanja na psihološke reakcije pri upućivanju na HPV testiranje, kao i psihološke reakcije nakon postavljanja dijagnoze HPV infekcije.

Rezultati ove teze omogućili bi da se proceni promena kvaliteta života žena nakon postavene dijagnoze HPV infekcije. Ukoliko bi se za određene kategorije žena u odnosu na demografske karakteristike (obrazovanje, uzrast) i nivo znanja mogla da predvidi promena kvaliteta života, multidisciplinarnim individualno prilagođenim pristupom, mogao bi da se u narednom periodu popravi kvalitet života žena sa pozitivnim nalazom.

Očekuje se da će rezultati ovog rada dati značajan doprinos i svakodnevnom kliničkom radu.

Literatura

1. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med 2003;127(8):930–4.
2. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. Gynecol Oncol. 2007;107(2 Suppl 1):S2-5.
3. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecol Oncol 2010;117(2 Suppl):S5-10.
4. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. BMJ 2010; 340: c1804.
5. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mist A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Gynecol Oncol 2010; 11(3):249-57.
6. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. Sex Transm Infect 2006;82(2):169-74.

7. Daley P, Packing-Ebuen N, Mcfarlane R, Mc Dermott. Women's reaction to HPV diagnosis: insights from in depth interviews. *Women Health* 2006;43(2):93–110.
8. Fleurence RL, Dixon JM, Milanova TF, Beusterien KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):206-12.
9. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004 29;328(7451):1293.
10. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *Br J Cancer* 2005 Mar 28;92(6):990-4.
11. Chan YM, Lee PW, Fong DY, Fung AS, Wu LY, Choi AY et al. Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):4913-24.
12. Trajković G, Latas M, Starčević V. Dijagnostička efikasnost Bekovog upitnika za anksioznost. *Engrami* 2002;24(2):25-34.
13. Goldberg D, Williams P. A user's guide to the General Health Questionnaire. Windsor, UK: NFER-Nelson; 1991.
14. Vićentić S, Jovanović A, Dunjić B, Pavlović Z, Nenadović M, Nenadović N. Profesionalni stres kod lekara opšte prakse i psihijatara – nivo psihičkog distresa i rizika od *burnout* sindroma. *Vojnosanitet pregl* 2010;67(9):741-6.
15. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.